

Πολυτεχνείο Κρήτης

Διπλωματική Εργασία

**Ανάπτυξη και εκτίμηση των παραμέτρων μη
γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης,
προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων
υπό την επίδραση δύο ή περισσότερων
διαφορετικών αντικαρκινικών φαρμάκων**

Συγγραφέας:

Σωτήριος Λιλιόπουλος

Επιβλέπων:

Καθ. Γεώργιος Σταυρακάκης

Εξεταστική Επιτροπή:

Καθ. Γεώργιος Σταυρακάκης,

Καθ. Μιχάλης Ζερβάκης,

Δρ. Ελευθερία Σεργάκη

Διπλωματική εργασία για την μερική εκπλήρωση των απαιτήσεων
για την απόκτηση διπλώματος

από τη

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

Χανιά, 17 Σεπτεμβρίου 2019

Technical University of Crete

Diploma Thesis

**Development and Parameter Identification of
State-space Mathematical Models Simulating the
Inhibition of Tumors Under Two or More Different
Anticancer Agents**

Author:

Sotirios Liliopoulos

Supervisor:

Prof. Georgios Stavrakakis

Thesis Committee:

Prof. Georgios Stavrakakis,

Prof. Michael Zervakis,

Dr. Eleftheria Sergaki

*A thesis submitted in fulfillment of the requirements
for the degree of Diploma thesis*

in the

School of Electrical and Computer Engineering

Chania, September 17, 2019

« Thanks to my solid academic training, today I can write hundreds of words on virtually any topic without possessing a shred of information, which is how I got a good job in journalism. »

Dave Barry

Περίληψη

Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών

Διπλωματική Εργασία

Ανάπτυξη και εκτίμηση των παραμέτρων μη γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης, προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων υπό την επίδραση δύο ή περισσότερων διαφορετικών αντικαρκινικών φαρμάκων

Σωτήριος Λιλιόπουλος

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλα βήματα στην κατανόηση του καρκίνου που σε συνδυασμό με την εύρεση και εφαρμογή νέων και ικανών φαρμάκων και μεθόδων μπορούν να βελτιώσουν αισθητά το προσδόκιμο ζωής του ασθενή αλλά και να μειώσουν τις πιθανές παρενέργειες. Τα μαθηματικά και συγκεκριμένα η μαθηματική μοντελοποίηση αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία, αφού είναι δυνατόν να μοντελοποιηθεί και να προσομοιωθεί με ακρίβεια η εξέλιξη ενός καρκινικού όγκου.

Η εργασία αυτή λοιπόν εστιάζει στη μελέτη, ανάπτυξη και εκτίμηση των παραμέτρων δύο μη γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης, προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων υπό την επίδραση ενός, δύο ή και περισσότερων διαφορετικών αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Με τη βοήθεια της μεθόδου μη γραμμικής βελτιστοποίησης COMPLEX εκτιμώνται, αναλύονται στατιστικά και αξιολογούνται οι εκτιμώμενες τιμές των παραμέτρων των μη γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης, για διάφορες περιπτώσεις χορήγησης αντικαρκινικών φαρμάκων είτε ως συνδυασμός είτε ως μονοθεραπεία. Οι παράμετροι των μοντέλων εκτιμώνται καλά πετυχαίνοντας πολύ καλή προσρμογή στα πειραματικά δεδομένα και επιβεβαιώνουν την ικανότητα του εκτίμησης που φέρει ο συγκεκριμένος αλγόριθμος. Τέλος, εξετάζεται και αξιολογείται η ικανότητα των ταυτοποιημένων, πλέον, μοντέλων να πραγματοποιούν βραχυπρόθεσμες προβλέψεις της εξέλιξης μίας κακοήθους νεοπλασίας ενός, δύο και τριών εικοσιτετραώρων στο μέλλον με τα αποτελέσματα να είναι παραπάνω από ενθαρρυντικά. Το γεγονός αυτό καθιστά αυτά τα μαθηματικά μοντέλα ένα σημαντικό βοήθημα για μία εκ των προτέρων αξιολόγηση κάποιου φαρμακευτικού πλάνου με απότοκο την εξασφάλιση πολύτιμου χρόνου για τη ζωή του ασθενούς (αποφυγή κλινικών δοκιμών και πειραμάτων) και την εξοικονόμηση χρημάτων.

Λέξεις - Κλειδιά

Μη γραμμική βελτιστοποίηση · μέθοδος COMPLEX · Εκτίμηση παραμέτρων · Μοντέλα εξισώσεων κατάστασης · Φαρμακοκινητικό / Φαρμακοδυναμικό μοντέλο · Μοντέλο αναχαίτισης του καρκινικού όγκου · Πρόβλεψη εξέλιξης καρκινικού όγκου

TECHNICAL UNIVERSITY OF CRETE

Abstract

School of Electrical and Computer Engineering

Thesis

Development and Parameter Identification of State-space Mathematical Models Simulating the Inhibition of Tumors under two or more Different Anticancer Agents

by Sotirios Liliopoulos

During the past years, huge steps have been made to better understand cancer. New and more powerful drugs have been developed and in combination with advances in cure methods the life expectancy of a cancer patient could be significantly prolonged. Mathematics and specifically mathematical modeling are considered one of the most important tools, since cancer growth can be modeled and simulated with great accuracy.

This thesis focuses on the study, development and parameter identification of two nonlinear state-space mathematical models, simulating the inhibition of tumors under one, two or more different anticancer agents. Using COMPLEX, a nonlinear optimization technique developed by M. J. Box the pharmacodynamic parameters of the models are estimated, statistically analyzed and evaluated for several different cases of drug schedules. Models parameters are well estimated, achieving good fit with the actual tumor data and validating the algorithm's ability to estimate nonlinear model parameters. Moreover, the ability of each of the identified models to operate short-term predictions (one, two and three steps ahead in the future) of the tumor growth is investigated and can be confirmed through several experiments. Such a fact is of great importance, since it could significantly help in pre-clinical testing and modification of a chemotherapy schedule prolonging patient's life expectancy, improving his quality of life and saving money.

Keywords

Non linear optimization · COMPLEX method · Parameter identification · State-space mathematical models · Pharmacokinetic/Pharmacodynamic model · Tumor growth inhibition model · Tumor growth prediction

Ευχαριστίες

Με την παρούσα εργασία ολοκληρώνεται ο κύκλος μου ως προπτυχιακός φοιτητής στο Πολυτεχνείο Κρήτης. Θα ήθελα λοιπόν να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που με στήριξαν κατά τη διάρκεια αυτής της πορείας.

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου, κ. Γεώργιο Σταυρακάκη, Καθηγητή του Πολυτεχνείου Κρήτης για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με αυτό το ενδιαφέρον θέμα αλλά και για την άριστη και ολοκληρωμένη συνεργασία που είχαμε από την αρχή μέχρι και την ολοκλήρωσή της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κ. Ζερβάκη Μιχάλη, Καθηγητή του Πολυτεχνείου Κρήτης για το χρόνο που αφιέρωσε στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας καθώς και για τις παρατηρήσεις για τη βελτίωση της ποιότητάς της.

Επιπλέον, ευχαριστώ πολύ την Δρ. Ελευθερία Σεργάκη, Ε.ΔΙ.Π. του Πολυτεχνείου Κρήτης για τον προσωπικό χρόνο που διέθεσε καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές που μου πρόσφερε σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ πολύ τον Δρ. Κωνσταντίνο Δήμα, Επίκουρο Καθηγητή του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας του Ιατρικού τμήματος της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την παραχώρηση των πειραματικών δεδομένων καθώς και τη βοήθεια του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ την οικογένειά μου, τους γονείς μου Γιώργο και Ελένη και τα αδέρφια μου Βασίλη και Ολυμπία για την αμέριστη ηθική και υλική υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Τίποτα δεν θα είχε επιτευχθεί χωρίς την βοήθειά σας. Σας ευχαριστώ.

Σωτήρης Λιλιόπουλος

Περιεχόμενα

Περίληψη	v
Abstract	vii
Ευχαριστίες	ix
Κατάλογος Σχημάτων	xv
Κατάλογος Πινάκων	xxv
Κατάλογος Συντμήσεων	xxxι
Κατάλογος Συμβόλων	xxxiii
1 Εισαγωγή	1
1.1 Η Ασθένεια του Καρκίνου	1
1.1.1 Φάσεις Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου	2
1.1.2 Στατιστικά Δεδομένα της Ασθένειας του Καρκίνου	3
1.1.3 Διάγνωση του Καρκίνου και Μέθοδοι Θεραπείας	4
Χειρουργικές Επεμβάσεις	5
Ακτινοθεραπεία - Ραδιοθεραπεία	7
Χημειοθεραπεία	8
1.2 Η Μαθηματική Μοντελοποίηση στην Ογκολογία	10
1.3 Συμβολή της Διπλωματικής Εργασίας	11
1.4 Οργάνωση της Διπλωματικής Εργασίας	11
2 Μαθηματική Μοντελοποίηση της Ανάπτυξης και Εξέλιξης του Καρκίνου και της Φαρμακευτικής Θεραπείας του	13
2.1 Ανάπτυξη του Καρκινικού Όγκου και Μοντέλα Διαφορικών Εξισώσεων .	14
2.2 Δυναμικοί Ρυθμοί Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου	16
2.3 Θεραπεία του Καρκινικού Όγκου και Μαθηματική της Μοντελοποίηση .	17

2.4	Μοντελοποίηση Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου με Μοντέλα Μερικών Διαφορικών Εξισώσεων	20
3	Μαθηματικά Μοντέλα Μη Γραμμικών Εξισώσεων Κατάστασης Προσομοίωσης της Αναχαίτισης Καρκινικών Όγκων	23
3.1	Μαθηματικά Μοντέλα Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου - TGI	24
3.1.1	Μαθηματικό Μοντέλο Χωρίς Φαρμακευτική Αγωγή	24
3.1.2	Μαθηματικό Μοντέλο με Χορήγηση Φαρμακευτικής Αγωγή	25
3.1.3	Μαθηματικό Μοντέλο με Χορήγηση Δύο Αντικαρκινικών Φαρμάκων	27
3.2	Δευτερογενείς Παράμετροι της Εξέλιξης του Καρκινικού Όγκου	29
4	Το Πρόβλημα Εκτίμησης των Αγνώστων Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μαθηματικών Μοντέλων Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου	33
4.1	Μέθοδοι Μη Γραμμικής Βελτιστοποίησης	34
4.2	Complex Method	36
5	Εκτίμηση των Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μοντέλων Εξισώσεων Κατάστασης Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου	43
5.1	Μέτρα Αξιολόγησης των Εκτιμήσεων	44
5.2	Μεθοδολογία Εκτίμησης των Παραμέτρων	45
5.3	Αποτελέσματα - Μαθηματικό Μοντέλο Χορήγησης Ενός Αντικαρκινικού Φαρμάκου	48
5.3.1	Περίπτωση Μελέτης: Καμία θεραπεία	48
5.3.2	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Πειραματικού Φαρμάκου A	50
5.3.3	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Γεμισταβίνης	53
5.3.4	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης	59
5.4	Αποτελέσματα - Μαθηματικό Μοντέλο Χορήγησης Δύο Αντικαρκινικών Φαρμάκων	62
5.4.1	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και Πειραματικού Φαρμάκου C2	62
5.4.2	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Ιρινοτεκάνης και Πειραματικού Φαρμάκου C2	65

5.5	Σχολιασμός αποτελεσμάτων	68
6	Στατιστική Ανάλυση των Εκτιμήσεων των Παραμέτρων των Μαθηματικών Μοντέλων	69
6.1	Στατιστικά Εργαλεία Αξιολόγησης των Εκτιμήσεων	69
6.2	Αποτελέσματα της Στατιστικής Ανάλυσης των Εκτιμήσεων	72
6.2.1	Περίπτωση Μελέτης: Καμία θεραπεία	74
6.2.2	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Γεμισταβίνης	75
6.2.3	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Πειραματικού Φαρμάκου A . . .	77
6.2.4	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης	78
6.2.5	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και Πειραματικού Φαρμάκου C2	79
6.2.6	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Ιρινοτεκάνης και Πειραματικού Φαρμάκου C2	81
6.2.7	Σχολιασμός αποτελεσμάτων	84
7	Ανάλυση και Αξιολόγηση της Ικανότητας Πρόβλεψης του Καρκινικού Όγκου με τα Μαθηματικά Μοντέλα	87
7.1	Μεθοδολογία Πρόβλεψης Ενός, Δύο και Τριών Χρονικών Βημάτων στο Μέλλον	89
7.2	Μέτρα Αποτίμησης των Προβλέψεων	93
7.3	Αποτελέσματα	95
7.3.1	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Πειραματικού Φαρμάκου A . . .	95
7.3.2	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Γεμισταβίνης	97
7.3.3	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης	99
7.3.4	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και Πειραματικού Φαρμάκου C2	101
7.3.5	Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Ιρινοτεκάνης και Πειραματικού Φαρμάκου C2	103
7.3.6	Σχολιασμός αποτελεσμάτων	105
8	Συμπεράσματα	107
A'	Θηγογράμματα Στατιστικής Ανάλυσης	111

Β' Εκτιμήσεις των Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μαθηματικών Μοντέλων Εξισώσεων Κατάστασης για τη Στατιστική Ανάλυση των Εκτιμήσεων	129
Γ' Σχετικά Ανηγγμένα Σφάλματα Προβλέψεων	135
Βιβλιογραφία	143

Κατάλογος Σχημάτων

1.1	Στάδια ανάπτυξης του καρκινικού όγκου.	3
1.2	10 πιο συχνές αιτίες θανάτου στην Ελλάδα και την Ευρώπη το 2011. . . .	4
1.3	Οι 10 πιο συχνές αιτίες θανάτου παγκοσμίως το 2011.	5
1.4	Σημεία με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στο ανδρικό φύλο το έτος 2012.	6
1.5	Σημεία με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στο γυναικείο φύλο το έτος 2012	6
2.1	Αναπτυξιακή δυναμική ενός πληθυσμού καρκινικών κυττάρων c ως προς το χρόνο t για διαφορετικούς σχετικούς ρυθμούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού α & και κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) β : $c = 10^6$ καρκινικά κύτταρα κατά τη χρονική στιγμή $t = 0$	15
2.2	Ανάπτυξη του όγκου (μπλε) με προβλέψεις μοντέλου που αφορούν το συνοδευόμενο καθαρό υποστηριξιακό αγγειακό μέγεθος (κόκκινο) για καρκινικό πληθυσμό χωρίς τη χορήγηση κάποιας θεραπείας (Α) και για όγκους οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με TNP-470 (30 mg/kg/q.o.d. ; Β) και ενδοστατίνη (20 mg/kg/day ; C).	18
2.3	Σχηματική απεικόνιση ενός δι-διαμερισματικού μοντέλου.	20
2.4	Σχηματική απεικόνιση ενός μονοδιαμερισματικού μοντέλου.	20
3.1	Σχηματικό διάγραμμα του φαρμακοκινητικού-φαρμακοδυναμικού (PK-PD) μοντέλου.	26
3.2	Σχηματικό διάγραμμα του TGIadd μοντέλου για δύο αντικαρκινικά φάρμακα	28
3.3	Περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve) συγκέντρωσης-χρόνου ενός φαρμάκου.	31
4.1	Αντίστροφο Πρόβλημα - Σύστημα Ελέγχου	35
4.2	Αντικειμενική συνάρτηση με ολικό ελάχιστο (ιδανική περίπτωση)	36

4.3	Αντικειμενική συνάρτηση με ολικό ελάχιστο (ρεαλιστική περίπτωση) . . .	36
4.4	Αναπαράσταση του σμήνους των τυχαία κατασκευασμένων αρχικών σημείων ενός προβλήματος βελτιστοποίησης με 2 μεταβλητές από τον αλγόριθμο COMPLEX. Οι ελλείψεις αντιστοιχούν στις ισοϋψείς καμπύλες της αντικειμενικής συνάρτησης με το βέλτιστο να βρίσκεται στο δεξιά . .	38
4.5	Απλοποιημένο διάγραμμα ροής της μεθόδου βελτιστοποίησης COMPLEX.	41
5.1	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια χωρίς κάποια θεραπεία (Control group) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX.	50
5.2	Μεταβολή συγκέντρωσης του αντικαρκινικού φαρμάκου A σε θεραπευτική αγωγή των $60 \text{ mg/kg qdx11 i.v.}$ χορηγούμενο.	51
5.3	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση του φαρμάκου A ($60 \text{ mg/kg qdx11 i.v.}$ από την 9 ^η ημέρα) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX .	53
5.4	Μεταβολή συγκέντρωσης της γεμισιταβίνης σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη.	54
5.5	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση γεμισιταβίνης (100 mg/kg ip την 19 ^η και την 26 ^η ημέρα) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX .	56
5.6	Μεταβολή συγκέντρωσης της γεμισιταβίνης σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg iv χορηγούμενη.	57
5.7	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση γεμισιταβίνης (100 mg/kg iv την 19 ^η και την 26 ^η ημέρα) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX .	58
5.8	Μεταβολή συγκέντρωσης της 5-φθοριοουρακίλης σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη.	60
5.9	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης (50 mg/kg μία φορά κάθε επτά ημέρες i.v. χορηγούμενου από την 8 ^η ημέρα) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX	61
5.10	Μεταβολή συγκέντρωσης της 5-φθοριοουρακίλης σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη.	63

5.11 Μεταβολή συγκέντρωσης του φαρμάκου C2 σε θεραπευτική αγωγή των 60 mg/kg από στόματος χορηγούμενη.	63
5.12 Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 (50 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9 ^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX	65
5.13 Μεταβολή συγκέντρωσης της ιρινοτεκάνης σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg iv χορηγούμενη.	66
5.14 Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 (45 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9 ^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX . . .	67
6.1 Θηκόγραμμα	72
6.2 Θηκόγραμμα και Κατανομή	72
6.3 Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια χωρίς κάποια θεραπεία (Control group) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).	74
6.4 Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση γεμισταβίνης (100 mg/kg ip την 19 ^η και την 26 ^η ημέρα) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).	75
6.5 Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση του φαρμάκου A (60 mg/kg qdx11 i.v. από την 9 ^η ημέρα) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).	77
6.6 Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης (50 mg/kg iv μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες ξεκινώντας την 8 ^η ημέρα) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).	78

6.7	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 (50 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9 ^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).	79
6.8	Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 (45 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9 ^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).	81
7.1	Παρατηρηθείσες τιμές (Δ) και εκτιμήσεις της εξέλιξης του όγκου έπειτα από αλλαγή της δόσης του φαρμάκου A από 60 mg/kg σε 70 mg/kg (κόκκινο), από 60 mg/kg σε 80 mg/kg (πράσινο) και από 60 mg/kg σε 50 mg/kg (μαύρο) την 14 ^η ημέρα (χορήγηση qdx11 με έναρξη την 9 ^η ημέρα).	88
7.2	Παρατηρηθείσες τιμές (Δ) και εκτιμήσεις της εξέλιξης του όγκου έπειτα από αλλαγή της δόσης του φαρμάκου A από 60 mg/kg σε 70 mg/kg (κόκκινο) και από 60 mg/kg σε 80 mg/kg (πράσινο) την 14 ^η ημέρα και με εκτίμηση παραμέτρων έως αυτή (χορήγηση qdx11 με έναρξη την 9 ^η ημέρα).	89
7.3	Παράδειγμα πρόβλεψης της αναχαίτισης της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου: Σημείο 1 - Εκτίμηση των παραμέτρων του TGI μοντέλου μέχρι την 16 ^η ημέρα ($t_e = 16$), Σημείο 2 - Πρόβλεψη της ανάπτυξης του όγκου για μία ημέρα στο μέλλον (one step ahead prediction), Σημείο 3 - Επικαιροποίηση των μετρήσεων (measurement updating) έως τη χρονική στιγμή $t = t_e + 1$ και επανεκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων έως την ίδια χρονική στιγμή $t = t_e + 1$ (TGI model identification updating).	92
7.4	Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας για την πραγματοποίηση βραχυπρόθεσμων προβλέψεων της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου. 94	
7.5	Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 20 ^η ημέρα. Φάρμακο A σε θεραπευτική αγωγή των 60 mg/kg qdx11 i.v. χορηγούμενο. . .	96

- 7.6 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 20^η ημέρα. Φάρμακο Α σε θεραπευτική αγωγή των 60 mg/kg qdx11 i.v. χορηγούμενο. 96
- 7.7 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 20^η ημέρα. Φάρμακο Α σε θεραπευτική αγωγή των 60 mg/kg qdx11 i.v. χορηγούμενο. 97
- 7.8 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 26^η ημέρα. Γεμισιταβίνη σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη. 98
- 7.9 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 26^η ημέρα. Γεμισιταβίνη σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη. . . . 98
- 7.10 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 26^η ημέρα. Γεμισιταβίνη σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη. . . . 99
- 7.11 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 22^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη. . 100
- 7.12 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 22^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη. 100
- 7.13 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 22^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη. 101
- 7.14 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο. 102
- 7.15 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο. 102

7.16 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17 ^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.	103
7.17 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17 ^η ημέρα. Ιρινοτεκάνη σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.	104
7.18 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17 ^η ημέρα. Ιρινοτεκάνη σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.	104
7.19 Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17 ^η ημέρα. Ιρινοτεκάνη σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.	105
A'.1 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . Καμία θεραπεία - Control Group.	111
A'.2 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . Καμία θεραπεία - Control Group.	112
A'.3 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . Καμία θεραπεία - Control Group.	112
A'.4 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . Καμία θεραπεία - Control Group.	113
A'.5 Θηκόγραμμα - Παράμετρος ω_0 . Καμία θεραπεία - Control Group.	113
A'.6 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη .	114
A'.7 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη .	114
A'.8 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη .	115
A'.9 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη .	115
A'.10 Θηκόγραμμα - Παράμετρος ω_0 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη .	116
A'.11 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο	116
A'.12 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο	117
A'.13 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο	117

A'.14 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο	118
A'.15 Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο	118
A'.16 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.	119
A'.17 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.	119
A'.18 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.	120
A'.19 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.	120
A'.20 Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.	121
A'.21 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{1A} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	121
A'.22 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2A} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	122
A'.23 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{1B} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	122
A'.24 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2B} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	123
A'.25 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	123
A'.26 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	124
A'.27 Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	124
A'.28 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{1A} . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	125
A'.29 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2A} . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	125
A'.30 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{1B} . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	126

A'.31 Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2B} . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	126
A'.32 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	127
A'.33 Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	127
A'.34 Θηκόγραμμα - Παράμετρος ω_0 . 45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο	128
Γ.1 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση του φαρμάκου A.	135
Γ.2 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση του φαρμάκου A.	136
Γ.3 Σχετικά σφάλματα ανηγμένα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση του φαρμάκου A.	136
Γ.4 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της γεμισαβίνης. 137	
Γ.5 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της γεμισαβίνης. 137	
Γ.6 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της γεμισαβίνης.	138
Γ.7 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης. 138	
Γ.8 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης. 139	
Γ.9 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης.	139

Γ'.10 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2.	140
Γ'.11 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2.	140
Γ'.12 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2.	141
Γ'.13 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2.	141
Γ'.14 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2.	142
Γ'.15 Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2.	142

Κατάλογος Πινάκων

3.1	Φαρμακοδυναμικές (PD) παράμετροι του TGI μοντέλου.	27
3.2	Φαρμακοδυναμικές (PD) παράμετροι του TGIadd μοντέλου	30
3.3	Δευτερογενείς παράμετροι των μοντέλων	30
5.1	Εφικτό σημείο TGI model.	46
5.2	Εφικτό σημείο TGIadd model.	47
5.3	Περιορισμοί παραμέτρων TGI model	47
5.4	Περιορισμοί παραμέτρων TGIadd model	48
5.5	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (Καμία θεραπεία - Control group).	49
5.6	Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι του φαρμάκου A.	51
5.7	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (60 mg/kg φαρμάκου A qdx11 i.v. χορηγούμενου).	52
5.8	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (60 mg/kg φαρμάκου A qdx11 i.v. χορηγούμενου).	52
5.9	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine ip χορηγούμενη).	55
5.10	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine ip χορηγούμενη).	55
5.11	Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι της γεμισταβίνης (iv).	56
5.12	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine iv).	57

5.13	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine iv).	58
5.14	Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).	59
5.15	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλης μία φορά κάθε επτά ημέρες i.v. χορηγούμενου).	60
5.16	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλης μία φορά κάθε επτά ημέρες i.v. χορηγούμενου).	61
5.17	Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι του φαρμάκου (C2).	62
5.18	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg C2 από στόματος χορηγούμενο).	64
5.19	Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι της ιρινοτεκάνης (CPT-11).	66
5.20	Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg C2 από στόματος χορηγούμενο).	67
6.1	Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (Καμία θεραπεία - Control Group) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	74
6.2	Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της μη χορήγησης θεραπείας (με χρήση των διάμεσων και μέσων τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων).	74
6.3	Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (100 mg/kg γεμισαβίνη ip χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	75
6.4	Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης γεμισαβίνης (με χρήση των διάμεσων, μέσων και των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικεμεινικής συνάρτησης).	76

6.5	Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (60 mg/kg φαρμάκου A qdx11 i.v. χορηγούμενου) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις)	77
6.6	Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης του φαρμάκου A (με χρήση των διάμεσων και μέσων τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων).	77
6.7	Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (50 mg/kg 5-FU iv χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις)	78
6.8	Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης 5-φθοριοουρακίλης (με χρήση των διάμεσων και μέσων τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων).	78
6.11	Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 (με χρήση των διάμεσων, μέσων και των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης).	79
6.9	Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις)	80
6.10	Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης που προέκυψε από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	80
6.14	Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 (με χρήση των διάμεσων, μέσων και των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης).	81
6.12	Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	82

6.13	Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικεμενικής συνάρτησης που προέκυψε από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	82
6.15	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων (με τις διάμεσες τιμές) για τη περίπτωση της γεμισταβίνης.	83
6.16	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων (με τις διάμεσες τιμές) για τη περίπτωση του πειραματικού φαρμάκου A.	83
6.17	Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων (με τις διάμεσες τιμές) για τη περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης.	83
7.1	Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση του φαρμάκου A.	97
7.2	Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της Γεμισταβίνης.	99
7.3	Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης.	101
7.4	Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2.	103
7.5	Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2.	105
B'.1	Τιμές των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (Καμία θεραπεία - Control group) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	130
B'.2	Τιμές των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	130
B'.3	Τιμές των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	131
B'.4	Τιμές των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	131

B'.5	Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	132
B'.6	Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (45 mg/kg ιφιντεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).	133

Κατάλογος Συντμήσεων

WHO	W orld H ealth O rganization
COPD	C hronic O bdstructive P ulmonary D isease
EU	E uropean U nion
EU15	countries belonging to the EU before 1 May 2004
COPD	C hronic O bdstructive P ulmonary D isease
HIV	H uman I mmunodeficiency V irus
HPV	H uman P apilloma V irus
ACS	A merican C ancer S ociety
DNA	D eoxyribo N ucleic A cid
RNA	R ibo N ucleic A cid
ODE	O rdinary D ifferential E quation
PDE	P artial D ifferential E quation
qod	every other day
PK	P harmaco K inetics
ADME	A bsorption D istribution M etabolism E xcretion
ECM	E xtra C ellular M atrix
PD	P harmaco D ynamics
iv	I ntra V enous
ip	I ntra P eritoneal
sub	S ubcutaneous
TGI	T umor G rowth I nhibition
UGF	U nperturbed G rowth F unction
TEI	T ime E fficacy M atrix
AUC	A rea U nder the C urve
COMPLEX	C onstrained si M P L E X
RE	R elative E rror
SE	S quared E rror
MSE	M ean S quared E rror
RMSE	R oot M ean S quared E rror
STD	S Tandard D eviation
CV	C oefficient of V ariation
MAE	M ean A bsolute E rror
MAPE	M ean A bsolute P ercent E rror
MADP	M ean A bsolute D eviation P ercent

Κατάλογος Συμβόλων

.	υποδιαστολή	
t	χρόνος	hours days
V_1	όγκος	liter/kg
k_{01}	ρυθμός απορρόφησης του φαρμάκου	1/hour 1/day
k_{10}	ρυθμός απέκκρισης του φαρμάκου	1/hour 1/day
k_{12}	ρυθμός μεταφοράς του φαρμάκου από το κεντρικό στο περιφερειακό διαμέρισμα	1/hour 1/day
k_{21}	ρυθμός επιστροφής του φαρμάκου από το περιφερειακό στο κεντρικό διαμέρισμα	1/hour 1/day
w	μάζα του καρκινικού όγκου	g
w_{th}	κατώφλι μάζας καρκινικού όγκου	g
Z_0	μάζα καρκινικών κυττάρων που συμμετέχουν στη κυτταρική διαίρεση	g
Z_1	μάζα καρκινικών κυττάρων που έχουν υποστεί ζημιά, στάδιο 1	g
Z_2	μάζα καρκινικών κυττάρων που έχουν υποστεί ζημιά, στάδιο 2	g
Z_3	μάζα καρκινικών κυττάρων που έχουν υποστεί ζημιά, στάδιο 3	g
k_1	σταθερά μετάβασης από το ένα στάδιο ζημιάς στο άλλο	1/day
k_2	δείκτης αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου	ml/ng/day
c	συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου	mg/liter
k_{1A}	σταθερά μετάβασης από το ένα στάδιο ζημιάς στο άλλο (φάρμακο 1)	1/day
k_{2A}	δείκτης αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου (φάρμακο 1)	ml/ng/day
k_{1B}	σταθερά μετάβασης από το ένα στάδιο ζημιάς στο άλλο (φάρμακο 2)	1/day
k_{2B}	δείκτης αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου (φάρμακο 2)	ml/ng/day
c_A	συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου 1	mg/liter
c_B	συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου 2	mg/liter
TEI	δείκτης χρονικής αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου	days
C_T	κατώφλι συγκέντρωσης του φαρμάκου για την εξάλειψη της κακοήθειας	ng/ml
TEI	περιοχή κάτω από την καμπύλη	mg day/liter
λ_0	εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης του καρκινικού όγκου	1/day
λ_1	γραμμικός ρυθμός ανάπτυξης του καρκινικού όγκου	g/day
$\psi = 20$	σταθερά μετάβασης από την εκθετική στη γραμμική φάση ανάπτυξης του καρκινικού όγκου	

Στην οικογένειά μου. . .

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

1.1 Η Ασθένεια του Καρκίνου

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στον κόσμο. Θα μπορούσε να οριστεί ως ένα σύνολο ασθενειών στις οποίες μία ομάδα από μη φυσιολογικά κύτταρα οποιοδήποτε ιστού ή οργάνου στον ανθρώπινο οργανισμό αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα. Αυτή η ανωμαλία προκαλείται από ποικίλες αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση κάτι το οποίο οδηγεί σε μία ατελής διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ του πολλαπλασιασμού και του θανάτου των κυττάρων. Ο τρόπος ζωής και περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως τα καρκινογόνα χημικά, η ακτινοβολία αλλά και διάφοροι ογκογόνοι ιοί όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), η ηπατίτιδα Β και C, ο ιός του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος (HIV) και ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 [1] αποτελούν μερικές από τις αιτίες στις οποίες οφείλεται η εμφάνιση και ανάπτυξη διάφορων μορφών καρκίνου. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι υπάρχει οικογενειακός επηρεασμός του ορισμένων μορφών του καρκίνου (π.χ. καρκίνος του μαστού). Με άλλα λόγια αυτό σημαίνει ότι η κληρονομήση κάποιων γονιδίων δημιουργεί μία προδιάθεση στην ασθένεια.

Τα υγιή κύτταρα υπόκεινται συνεχώς σε σήματα τα οποία υπαγορεύουν πότε ένα κύτταρο θα πρέπει να διαιρεθεί, να διαφοροποιηθεί σε άλλο είδος κυττάρου ή να πεθάνει. Από την άλλη πλευρά, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν αυτονομία, προκαλώντας ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη [2]. Τα ανώμαλα αυτά κύτταρα αυξάνονται ασταμάτητα εκτός των συνηθισμένων ορίων και συνήθως αποικούν ή διαδίδονται στους περιβάλλοντες ιστούς σχηματίζοντας μάζες από μεταλλαγμένα κύτταρα. Αυτές οι δομές κυττάρων ονομάζονται όγκοι ή νεοπλασίες. Υπάρχουν δύο είδη όγκων, οι καλοήθεις όγκοι και οι κακοήθεις όγκοι.

Η επιτυχής διάκριση ενός καλοήθους από έναν κακοήγη όγκο είναι πολύ σημαντική

για την επιλογή και εφαρμογή κατάλληλου πλάνου θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν έναν κακοήγη από έναν καλοήγη όγκο είναι κατά κύριο λόγο τρία:

1. η ικανότητα να αποικεί τοπικά,
2. η ικανότητα να διαδίδεται σε γειτονικούς λεμφαδένες και
3. η ικανότητα να αναπτύσσεται σε νέες θέσεις στο σώμα (μετάσταση) δια μέσω του λεμφικού και κυκλοφορικού συστήματος.

Έτσι, ένας καλοήγη όγκος παραμένει στο σημείο που δημιουργήθηκε σε αντίθεση με έναν κακοήγη όγκο τα κύτταρα του οποίου εισορμούν στους γειτονικούς ιστούς διαταράσσοντας τη λειτουργία τους. Η επέλαση αυτή των καρκινικών κυττάρων ονομάζεται μετάσταση και συνιστά την κύρια αιτία θανάτου εξαιτίας του καρκίνου.

1.1.1 Φάσεις Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου

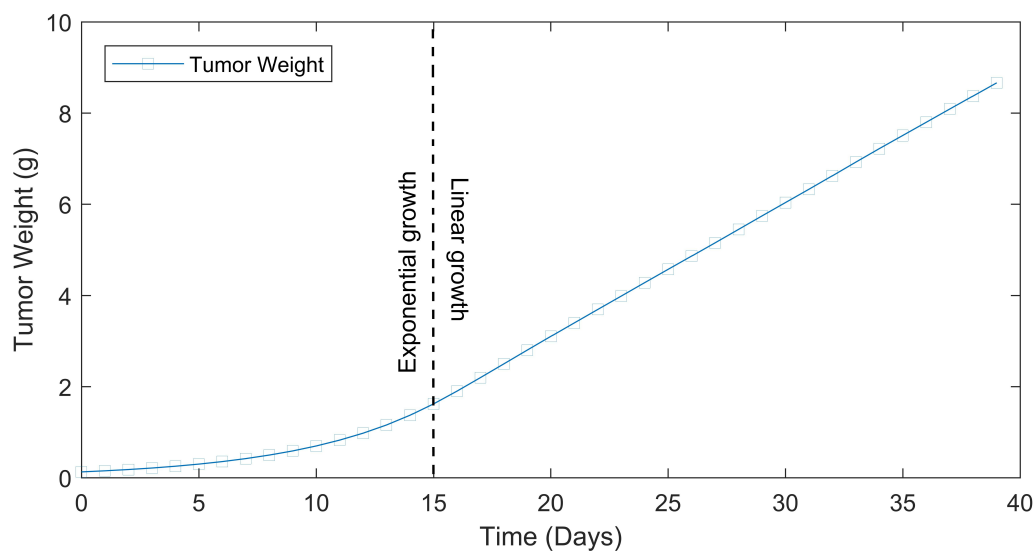
Οι μηχανισμοί μίτωσης και απόπτωσης είναι αυτοί που ευθύνονται για τον πολλαπλασιασμό και το θάνατο αντίστοιχα, των κυττάρων σε έναν οργανισμό. Στην περίπτωση που ένα κύτταρο μετατραπεί σε καρκινικό τότε διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο μηχανισμών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων σε συνάρτηση βέβαια, τόσο με το διαθέσιμο οξυγόνο που είναι δυνατόν να απορροφηθεί όσο και με τα θρεπτικά συστατικά που μπορούν να “καταναλωθούν” από το συνολικό αριθμό των κυττάρων του όγκου.

Με βάση τα παραπάνω, η διαδικασία ανάπτυξης μίας κακοήθειας θα μπορούσε να χωριστεί σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης.

1^ο στάδιο - Εκθετική αύξηση: Κατά την πρώτη φάση ανάπτυξης μίας κακοήθειας, δηλαδή όταν τα καρκινικά κύτταρα που αποτελούν τον καρκινικό όγκο συνιστούν μικρό πληθυσμό, τότε η ανάπτυξή τους είναι **εκθετική** (exponential). Η ραγδαία αυτή ανάπτυξη οφείλεται στη πληθώρα τροφής και οξυγόνου που υπάρχει στα κύτταρα.

2^ο στάδιο - Γραμμική αύξηση: Καθώς αυξάνεται ο καρκινικός πληθυσμός απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες οξυγόνου αλλά και θρεπτικών συστατικών για συνεχίσουν τα κύτταρα του όγκου να πολλαπλασιάζονται. Όμως, ο μεγάλος πληθυσμός που έχει υπάρχει στον ιστό, η έλλειψη του απαιτούμενου οξυγόνου αλλά και των θρεπτικών ουσιών κυρίως στο “κέντρο” του όγκου έχει ως αποτέλεσμα μέρος

των κυττάρων - μέσω της απόπτωσης - να οδηγούνται στο θάνατο. Η μείωση των κυττάρων οδηγεί σε μείωση του ρυθμού ανάπτυξης και σε μετατροπή του από εκθετικό σε σχεδόν **γραμμικό** (linear).

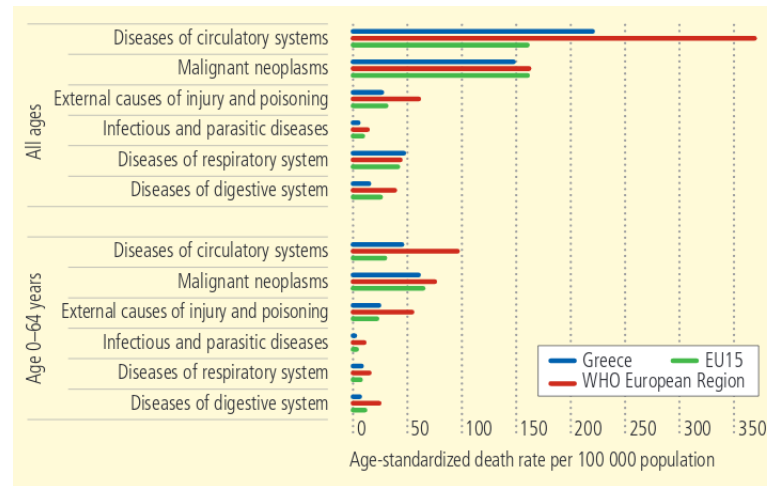


Σχήμα 1.1: Στάδια ανάπτυξης του καρκινικού όγκου.

1.1.2 Στατιστικά Δεδομένα της Ασθένειας του Καρκίνου

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization - WHO) [3] [4] ο καρκίνος είναι μία από τις βασικές αιτίες θανάτου στον κόσμο. Σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας αλλά και γενικότερα στον κόσμο, ο καρκίνος είναι – μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις – ο δεύτερος λόγος θανάτου (Σχήμα 1.2 και Σχήμα 1.3).

Το 2012 υπήρχαν 32.6 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο οι οποίοι είχαν κάποιο είδος καρκίνου, ενώ προκλήθηκαν περίπου 8.2 εκατομμύρια θάνατοι. Ο εκτιμώμενος αριθμός νέων καρκινικών περιπτώσεων οι οποίες διαγνώστηκαν το 2012 ήταν 14.1 εκατομμύρια. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί κατά 41.8% έως το 2025 με τις νέες περιπτώσεις εμφάνισης καρκίνου να υπερβαίνουν τα 20 εκατομμύρια το χρόνο. Αποτελέσματα από το GLOBOCAN έδειξαν ότι τα πιο συχνά σημεία εμφάνισης του καρκίνου στο ανδρικό φύλο ήταν οι πνεύμονες με ποσοστό 16.7% του συνόλου, ο προστάτης (15.0%), το παχύ έντερο (10.0%), το στομάχι (8.5%) και το συκώτι (7.5%) (Σχήμα 1.4). Μεταξύ των γυναικών που διαγνώστηκαν με κάποια μορφή καρκίνου, το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισε



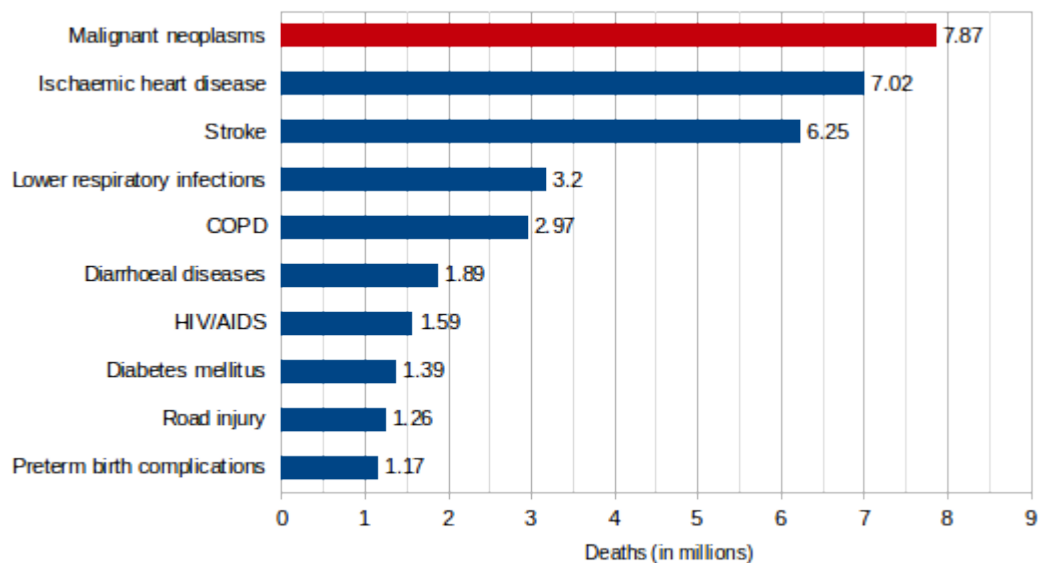
Σχήμα 1.2: 10 πιο συχνές αιτίες θανάτου στην Ελλάδα και την Ευρώπη το 2011.

καρκίνο στη περιοχή του στήθους με ποσοστό 25.2% του συνόλου, με το παχύ έντερο (9.2%), τους πνεύμονες (8.7%), τον τράχηλο της μήτρας (7.9%) και το στομάχι (4.8%) να ακολουθούν (Σχήμα 1.5). Και στα δύο φύλα, οι θάνατοι οφείλονται λόγω της εμφάνισης καρκίνου στις συγκεκριμένες περιοχές.

1.1.3 Διάγνωση του Καρκίνου και Μέθοδοι Θεραπείας

Υπάρχουν περισσότερα από 100 διαφορετικά είδη καρκίνου, και υποείδη όγκων που μπορούν να εντοπιστούν σε συγκεκριμένα όργανα του ανθρώπινου σώματος [5]. Ο έγκαιρος εντοπισμός και διάγνωση ακολουθούμενοι από μία αποτελεσματική θεραπεία είναι καίριας σημασίας και θα μπορούσε να μειώσει την εξάπλωση του και κατ'επέκταση τη θνησιμότητα. Τα τελευταία χρόνια έγιναν τεράστια βήματα στον τρόπο αντιμετώπισής του και συγκεκριμένα βελτίωση στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία, με αποτέλεσμα εκατομμύρια ασθενείς να επεκτείνουν τον χρόνο ζωής τους. Ορισμένες είναι βέβαια και οι περιπτώσεις κατά τις οποίες παρατηρείται πλήρης εξαφάνιση της νόσου ή ύφεση της.

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης της ασθένειας καθέναν με τα πλεονεκτήματά και τα μειονεκτήματά του ενώ πολλές είναι οι φορές που επιλέγεται η συνδυαστική εφαρμογή τους με απώτερο σκοπό την συνεργατικότητα και επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων. Μερικές από τις θεραπευτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται κατά κόρον είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία (ή ραδιοθεραπεία) αλλά και η χειρουργική



Σχήμα 1.3: Οι 10 πιο συχνές αιτίες θανάτου παγκοσμίως το 2011.

επέμβαση.

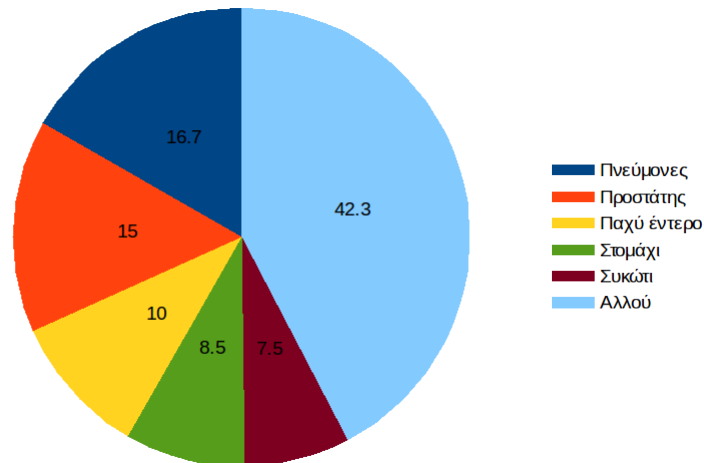
Χειρουργικές Επεμβάσεις

Η χειρουργική επέμβαση είναι μία ιατρική διαδικασία που έχει ως σκοπό την εξέταση (examine), την αφαίρεση (remove), ή την επιδιόρθωση ιστού (repair).

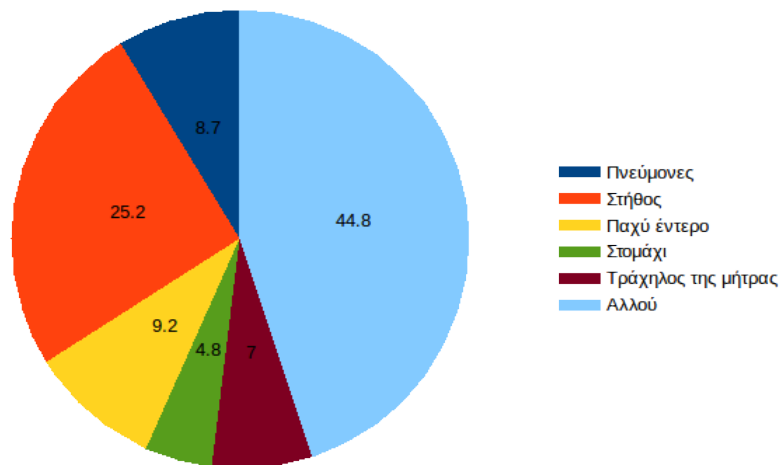
Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Αντικαρκινική Εταιρεία (American Cancer Society - ACS) είναι η παλαιότερη τεχνική καταπολέμησης του καρκίνου. Αποτελεί έναν καλό τρόπο για την θεραπεία από αρκετούς τύπους κακοηθών καρκινωμάτων, ενώ σημαντικός είναι ο ρόλος της τόσο στη διάγνωση τους όσο και στην υποστήριξη της συνολικής θεραπείας του ασθενή.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως τμήμα του ολοκληρωμένου πλάνου θεραπείας που ενδέχεται να λάβει ο ασθενής με τους παρακάτω τρόπους:

- πρόληψη του καρκίνου
- διάγνωση του καρκίνου
- αφαίρεση του όγκου
- ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου
- μείωση της πιθανότητας επανεμφάνισης της



Σχήμα 1.4: Σημεία με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στο ανδρικό φύλο το έτος 2012.



Σχήμα 1.5: Σημεία με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στο γυναικείο φύλο το έτος 2012.

- επιδιόρθωση του κατεστραμμένου ιστού
- ως συμπληρωματική θεραπεία
- υποστήριξη των λειτουργιών του οργανισμού

Κατά τη διάρκεια μίας επέμβασης εκτός από την αφαίρεση του όγκου, αφαιρείται και μία μικρή ποσότητα κανονικού, υγιή ιστού γύρω από την κακοήθεια η οποία ονομάζεται resection ή section margin. Η τακτική αυτή χρησιμοποιείται για να διασφαλιστεί σε κάποιο βαθμό ότι δεν θα μείνουν υπολείμματα καρκινικών κυττάρων. Στην περίπτωση που η ολοκληρωτική απομάκρυνση δεν είναι επιτυχής, είναι σχεδόν σίγουρο ότι ο καρκίνος δυστυχώς θα επανέλθει.

Αναλόγως του τύπου κακοήθους νεοπλασίας που έχει αναπτύξει ένας ασθενής, κατά την επέμβαση μπορεί να κριθεί απαραίτητο να αφαιρεθούν λεμφαδένες που βρίσκονται σε περιοχή πλησίον του όγκου. Η κένωση λεμφαδένων είναι μία συνηθισμένη τακτική για τη πρόληψη τυχών μεταστάσεων σε άλλα σημεία του σώματος.

Παρό' όλα αυτά, η χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση όλου του καρκίνου πολλές κρίνεται αδύνατη. Οι συνηθέστεροι λόγοι για αυτό είναι οι παρακάτω:

1. το μεγάλο μέγεθος όγκου,
2. η θέση που βρίσκεται η κακοήθεια καθιστά αδύνατη και επικίνδυνη την αφαίρεσή της αφού ο κίνδυνος πρόκλησης ζημιάς σε γειτονικά με αυτή όργανα είναι μεγάλος, και
3. η μη σταθερή κατάσταση υγείας του ασθενή.

Ακτινοθεραπεία - Ραδιοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία ή αλλιώς ραδιοθεραπεία είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά εργαλεία στη θεραπεία κατά του καρκίνου. Περίπου το 50% των ασθενών με κακοήθεις νεοπλασματικές ασθένειες λαμβάνει κάποια στιγμή θεραπεία με ακτινοβολία. Η συμβολή της στη θεραπεία είναι τέτοια ώστε το 40% από όσους επιβιώνουν να το οφείλουν σε αυτή [6].

Είναι μία τεχνική η οποία στοχεύει απευθείας στον όγκο του ασθενούς όπου και εάν αυτός βρίσκεται στο σώμα. Το γεγονός αυτό την καθιστά μία μη επεμβατική και τοπική μέθοδο θεραπείας. Χρησιμοποιώντας ιονίζουσα ακτινοβολία (ακτινοβολία γ, β και Χ), δηλαδή ακτινοβολία με ικανή ποσότητα ενέργειας για προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, δημιουργείται βλάβη στο γενετικό υλικό (DNA) των καρκινικών κυττάρων με απότοκο την παύση της ικανότητάς τους για περαιτέρω διαίρεση και πολλαπλασιασμό. Έτσι, τα κύτταρα αυτά καταστρέφονται. Ωστόσο, η ακτινοβολία καθώς εισέρχεται στο σώμα επηρεάζει και γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς. Τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευπαθή από τα μη καρκινικά αφού έχουν την τάση να πολλαπλασιάζονται γρήγορα και να επιδιορθώνουν τις βλάβες που προκύπτουν με πιο αργούς ρυθμούς. Σε αντίθεση λοιπόν με τα καρκινικά, τα φυσιολογικά κύτταρα μπορούν να ανασκευαστούν, αφού διαιρούνται με ρυθμούς μικρότερους και απαιτούν μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα για την επιδιόρθωση τους.

Σκοπός της ραδιοθεραπείας είναι η σμίκρυνση ή η απαλλαγή του ασθενή από τον όγκο καθώς και η ανακούφιση από τα συμπτώματα της ασθένειας. Μπορεί είτε να αποτελέσει συνιστώσα ενός θεραπευτικού σχήματος είτε να είναι η μοναδική θεραπεία. Στην πρώτη περίπτωση, συχνή είναι η εφαρμογή ακτινοβολιών προ-εγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Πριν από μία χειρουργική επέμβαση, στόχος των ακτινοβολιών είναι η συρρίκνωση του όγκου που πρόκειται να αφαιρεθεί. Όταν όμως ακολουθείται ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά σκοπός είναι η καταστροφή εναπομεινάντων καρκινικών κυττάρων για την αποφυγή επανεμφάνισης καρκίνου, δηλαδή η πρόληψη.

Χημειοθεραπεία

Η χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, δηλαδή η χημειοθεραπεία αποτελεί έναν από τους βασικούς τρόπους αντιμετώπισης του καρκίνου. Με τη χρήση ισχυρών φαρμάκων, είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους είτε όχι και ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου που πρόκειται να αντιμετωπιστεί καθώς και με τον βαθμό με τον οποίο αυτός αναπτύσσεται είναι ικανή να διακόψει την αύξηση του πληθυσμού του όγκου, να προκαλέσει την συρρίκνωση του ή ακόμα και να τον εξαφανίσει. Πολλά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε τέτοιες αγωγές έχουν ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική αντιμετώπιση ορισμένων ειδών καρκίνου όπως το χοριοκαρκίνωμα, διάφορα επιθητικά λεμφώματα όπως το λέμφωμα Burkitt και το λέμφωμα Hodgkin, η λεμφοβλαστική λευχαιμία κ.α. [7].

Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα στοχεύουν και αποδίδουν καλά στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Τα καρκινικά ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αφού η διαδικασία της μίτωσης δεν παύει ποτέ με αποτέλεσμα η κυτταρική διαίρεση να βρίσκεται συνεχώς σε εξέλιξη. Δυστυχώς όμως, τέτοιου είδους φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν παρενέργειες στο ανθρώπινο σώμα καθώς δεν είναι εφικτή η διάκριση μεταξύ μεταλλαγμένων και υγιών κυττάρων. Μερικές από αυτές είναι η απώλεια του τριχωτού της κεφαλής, η μείωση της όρεξης, ο κνησμός, ο πόνος σε διάφορα σημεία του σώματος (μυοσκελετικό σύστημα, κεφαλή, στομάχι, κ.α.), η διάρροια, η ναυτία και ο εμετός, και διάφορες διαταραχές στο αίμα του ασθενή [8].

Τα φάρμακα κατά του καρκίνου μπορούν να χωριστούν σε κατηγορίες με βάση τη σύστασή τους, τον τρόπο δράσης τους αλλά και την αλληλεπίδραση με άλλα σκευάσματα. Ο συνδυασμός φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες μπορεί να λειτουργήσει θετικά στη νόσο και αυτό επειδή καθένα από τα φάρμακα μπορεί να επιτεθεί στα παθογόνα

κύτταρα σε διαφορετικό σημείο του κύκλου ανάπτυξης του. Κάποιες από τις κατηγορίες στις οποίες ανήκουν αυτά τα φάρμακα είναι οι παρακάτω:

❖ Αντιμεταβολίτες:

Οι αντιμεταβολίτες είναι μια οικογένεια φαρμάκων με δομή όμοια με αυτή των φυσικών ουσιών και επηρεάζουν την ανάπτυξη του DNA και του RNA των καρκινικών κυττάρων. Τελικά όλοι οι αντιμεταβολίτες αναστέλλουν την αντιγραφή ή την επιδιόρθωση του DNA, οδηγώντας στη μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [9]. Χρησιμοποιούνται στις περισσότερες μορφές καρκίνου. Στους αντιμεταβολίτες ανήκουν η 5-φθοριουρακίλη ή 5-FU (5-fluorouracil) [10] και η γεμοσιταβίνη (gemcitabine) [11].

❖ Αναστολείς της DNA τοποϊσομεράσης:

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν αντινεοπλασματικά φάρμακα που επηρεάζουν μία ομάδα ενζύμων που ονομάζονται τοποϊσομεράσεις οι οποίες συμβάλλουν στον αναδιπλασιασμό του DNA και επομένως στον πολλαπλασιασμό τους [12]. Η ιρινοτεκάνη ή CPT-11 (irinotecan) είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας, ο οποίος δρα ως ειδικός αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης I [13].

❖ Αντιβιοτικά:

Τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν ένζυμα που παίζουν ρόλο στην αναπαραγωγή των καρκινικών κυττάρων. Είναι διαφορετικά από αυτά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία από μολύνσεις και χρησιμοποιούνται για τις περισσότερες μορφές καρκίνου.

❖ Αλκυλιούντες παράγοντες:

Χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση λεμφικών καρκίνων, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Προκαλούν βλάβες στο γενετικό υλικό (DNA) των καρκινικών κυττάρων ώστε να είναι αδύνατη η αντιγραφή του, με συνέπεια να μην μπορούν να διαιρεθούν και επομένως να οδηγούνται στον θάνατο [7].

❖ Αναστολείς της μίτωσης:

Τα φάρμακα αυτά συχνά αποτελούν παράγωγα φυτών. Σταματούν την διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, δηλαδή της μίτωσης και έτσι τα κύτταρα σταματούν να πολλαπλασιάζονται. Στους αναστολείς μίτωσης ανήκει η πακλιταξέλη (paclitaxel) [14].

Η χρησιμοποίηση της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με χειρουργικές επεμβάσεις για την αφαίρεση όγκου, ραδιοθεραπείες και άλλου είδους θεραπευτικές μεθόδους μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της πιθανότητας εξόντωσης των καρκινικών κυττάρων. Για τον λόγο αυτό συνηθισμένο είναι το γεγονός να πραγματοποιείται χημειοθεραπεία πριν (προεγχειρητική χημειοθεραπεία) ή μετά (επικουρική χημειοθεραπεία) από τη χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη συρρίκνωση του μεγέθους του όγκου ή την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που μπορεί να έχουν μείνει στον οργανισμό και την πρόληψη επανεμφάνισης του.

1.2 Η Μαθηματική Μοντελοποίηση στην Ογκολογία

Η μαθηματική μοντελοποίηση αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την κατανόηση της συμπεριφοράς ενός συστήματος με τη βοήθεια των μαθηματικών ενώ έχει χρησιμοποιηθεί σε πληθώρα εφαρμογών σε αρκετούς τομείς, όπως στη βιομηχανία, στο financial engineering, computer engineering, bioengineering, και άλλου [15]. Ένα μαθηματικό μοντέλο ορίζεται ως ένα σύνολο από εξισώσεις και παραμέτρους βασιζόμενες σε μία σχεδόν ποσοτική περιγραφή πραγματικών φαινομένων. Δημιουργείται με την ελπίδα ότι η συμπεριφορά που προβλέπει θα είναι σε αρμονία με τη πραγματική συμπεριφορά στην οποία βασίζεται [16].

Οι κλινικοί πειραματισμοί που μπορούν να τελεστούν είναι περιορισμένοι. Οι απαιτήσεις σε χρόνο είναι μεγάλες ενώ δεν είναι και από πλευράς ηθικής σωστό να δοκιμαστούν όλα τα πιθανά δοσολογικά σχήματα όχι μόνο σε προ-κλινικές αλλά και σε κλινικές μελέτες. Το πρόβλημα αυτό είναι δυνατόν να ξεπεραστεί με τη βοήθεια της μηχανικής και των μαθηματικών και πιο συγκεκριμένα μέσω των μαθηματικών μοντέλων. Τα μαθηματικά μοντέλα έχουν την ικανότητα να προσομοιώνουν περίπλοκα συστήματα χωρίς τα τεράστια κόστη των εργαστηριακών πειραμάτων σε σχετικά μικρά χρονικά διαστήματα. Η δημιουργία και η χρήση τέτοιων μοντέλων για την ογκολογία θα μπορούσε να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό. Η ανάπτυξη του όγκου και η μεταφορά των αντικαρκινικών φαρμάκων στους ιστούς του, συμπεριλαμβανομένου της διάμεσης μεταφοράς και της κυτταρικής απορρόφησης (cellular uptake), αποτελεί μία πολύ σύνθετη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται διάφοροι βιοχημικοί, μηχανικοί και βιοφυσικοί παράγοντες. Μέσω της μοντελοποίησης της ανάπτυξης του όγκου καθώς και της συμπεριφοράς του κάτω από την επίδραση των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων παρέχεται ένα

εργαλείο μέσω του οποίου μπορεί να κατανοηθεί καλύτερα αυτή η πολυπλοκότητα αλλά και να εξεταστούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και όγκου ακολουθώντας μία συστηματική κατεύθυνση μέσω υπολογιστικών προσομοιώσεων και ποσοτικών αναλύσεων [17]. Επομένως, όταν γίνει πλήρως κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί αυτό το σύστημα είναι πολύ πιο εύκολη η διαδικασία σχεδιασμού και προγραμματισμού της θεραπείας. Αναζητώντας ανάμεσα σε χιλιάδες διαφορετικές στρατηγικές χορήγησης δόσεων και συνδυασμούς τους θα μπορούσαν να βρεθούν αυτές που εμφανίζουν τα καλύτερα αποτελέσματα και επεκτείνουν το προσδόκιμο ζωής ενός καρκινοπαθή.

1.3 Συμβολή της Διπλωματικής Εργασίας

Η μαθηματική μοντελοποίηση και τα *in silico* πειράματα στην ογκολογία μπορούν να εξοικονομήσουν κρίσιμο χρόνο για τον ασθενή και χρήματα. Έτσι, σε αυτή την εργασία παρουσιάζονται δύο μη γραμμικά μαθηματικά μοντέλα εξισώσεων κατάστασης τα οποία προσομοιώνουν τον περιορισμό όγκων υπό την επίδραση της χορήγησης δόσεων ενός, δύο ή και περισσότερων διαφορετικών αντικαρκινικών φαρμάκων. Πραγματοποιείται σημαντική προσπάθεια εκτίμησης των παραμέτρων των μοντέλων χρησιμοποιώντας μεθόδους μη γραμμικής βελτιστοποίησης και στη συνέχεια αναλύονται στατιστικά οι εκτιμήσεις αυτές. Τέλος, εξετάζεται αναλυτικά και τεκμηριώνεται με στατιστική ανάλυση η ικανότητα των μοντέλων αυτών να προβλέπουν την εξέλιξη του όγκου στο εγγύς μέλλον γεγονός υψίστης σημασίας για το σχεδιασμό από τους θεράποντες ιατρούς έγκαιρα βέλτιστης και πλέον αποτελεσματικής αντικαρκινικής αγωγής.

1.4 Οργάνωση της Διπλωματικής Εργασίας

Αυτή η εργασία συγκροτείται από επτά κεφάλαια. Μία συνοπτική περιγραφή του περιεχομένου καθενός από τα κεφάλαια φαίνεται παρακάτω:

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Αποτελεί μία εισαγωγή στο τι είναι καρκίνος, τι είναι μαθηματικό μοντέλο στην ογκολογία, στόχοι και οργάνωση της παρούσας εργασίας.

Κεφάλαιο 2: Μαθηματική Μοντελοποίηση της Ανάπτυξης και της Εξέλιξης του Καρκίνου και της Φαρμακευτικής Θεραπείας του

Παρουσίαση βασικών μαθηματικών μοντέλων της ανάπτυξης και της εξέλιξης ενός καρκινικού όγκου και της φαρμακευτικής θεραπείας του.

Κεφάλαιο 3: Μαθηματικά Μοντέλα μη Γραμμικών Εξισώσεων Κατάστασης Προσομοίωσης της Αναχαίτισης Καρκινικών Όγκων

Αναλύτική περιγραφή των μαθηματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν (για ένα και για δύο αντινεοπλασματικά φάρμακα).

Κεφάλαιο 4: Το Πρόβλημα Εκτίμησης των Αγνώστων Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μαθηματικών Μοντέλων

Παρουσίαση του αντίστροφου προβλήματος καθώς και του αλγορίθμου μη γραμμικής βελτιστοποίησης COMPLEX που χρησιμοποιήθηκε.

Κεφάλαιο 5: Εκτίμηση Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μοντέλων Εξισώσεων Κατάστασης Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου

Εκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων με τη βοήθεια του αλγορίθμου COMPLEX και με τη χρήση in vivo εργαστηριακών δεδομένων.

Κεφάλαιο 6: Στατιστική Ανάλυση των Εκτιμήσεων των Παραμέτρων των Μαθηματικών Μοντέλων

Ανάλυση και αξιολόγηση των εκτιμήσεων των παραμέτρων με μεθόδους στατιστικής.

Κεφάλαιο 7: Ανάλυση και Αξιολόγηση της Ικανότητας Πρόβλεψης του Καρκινικού Όγκου με τα Μαθηματικά Μοντέλα

Έλεγχος της ικανότητας των μοντέλων να προβλέπουν την εξέλιξη του όγκου μία, δύο και τρεις ημέρες στο μέλλον.

Κεφάλαιο 8: Συμπεράσματα

Κεφάλαιο 2

Μαθηματική Μοντελοποίηση της Ανάπτυξης και Εξέλιξης του Καρκίνου και της Φαρμακευτικής Θεραπείας του

Προκειμένου να γίνει κατανοητή και να αναγνωρισθεί η εξέλιξη του όγκου σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα χωρίς τα τεράστια κόστη των εργαστηριακών πειραμάτων, πληθώρα μαθηματικών μοντέλων έχει προταθεί στη βιβλιογραφία [18]. Τα μαθηματικά μοντέλα υπάρχουν στη έρευνα της βιολογίας του καρκίνου από τη δεκαετία του 1950 [19] και σύμφωνα με τους Chaplain και Enderling [20] τα μοντέλα αυτά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες:

1. *Μοντέλα Συνήθων Διαφορικών Εξισώσεων (Ordinary Differential Equation Models - ODE Models)*
2. *Μοντέλα Μερικών Διαφορικών Εξισώσεων (Partial Differential Equation Models - PDE Models)*
3. *Διακριτά Μοντέλα (Discrete Models)*

Τα μοντέλα διαφορικών εξισώσεων εμφανίστηκαν στη ποσοτική βιολογία του καρκίνου μόλις τα προηγούμενα 20 χρόνια και ένας αυξανόμενος αριθμός από διαφορετικές θεωρητικές προσεγγίσεις έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία. Σε αυτό το κεφάλαιο, μερικά απλά μαθηματικά μοντέλα για την ανάπτυξη του όγκου και τη θεραπεία του (ODE και PDE μοντέλα για την ανάπτυξη και θεραπεία των όγκων) θα παρουσιαστούν και θα χρησιμοποιηθούν με σκοπό να εξηγηθεί ο τρόπος με τον οποίο ο τομέας της μαθηματικής μοντελοποίησης μπορεί να δώσει φως στη βιολογική διαδικασία που μας ενδιαφέρει.

2.1 Ανάπτυξη του Καρκινικού Όγκου και Μοντέλα Διαφορικών Εξισώσεων

Τα κύτταρα του όγκου μπορούν να βρίσκονται κάθε φορά σε μία από τις ακόλουθες καταστάσεις: μπορεί να πολλαπλασιάζονται, να βρίσκονται σε ανάπαυση ή να πεθαίνουν. Εξαιτίας των συνεχών αλλαγών στο χρόνο, ο πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων σε ένα νεόπλασμα είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Για αυτό και η περιγραφή του αριθμού των κυττάρων του όγκου ως μία συνάρτηση του χρόνου συνιστά μεγάλη πρόκληση. Ωστόσο, θα πρέπει να οριστεί επακριβώς ποιες είναι οι αναμενόμενες αλλαγές στον αριθμό των κυττάρων καθώς ο χρόνος αλλάζει. Ο ζωντανός πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων μεταβάλλεται μόνο όταν κάποια κύτταρα διαιρούνται ή οδηγούνται σε απόπτωση (πεθαίνουν):

difference in live cell number over time interval = number of cells created and died over time interval

Η κυτταρική διαίρεση και απόπτωση, καθώς και πόσο συχνά αυτές οι δύο πράξεις λαμβάνουν χώρα εξαρτάται από τη χρονική διαφορά που έχει θεωρηθεί (dt). Υποθέτοντας ότι ο χρόνος του κύκλου ζωής ενός τυχαίου καρκινικού κυττάρου είναι μία ημέρα (24 ώρες) τότε, η πιθανότητα πραγματοποίησης κυτταρικής διαίρεσης κατά τη διάρκειά της είναι σχεδόν 100%. Εν τούτοις, επειδή είναι άγνωστο σε ποιο τμήμα του κυτταρικού κύκλου βρίσκεται ένα κύτταρο σε κάποιο χρόνο, μπορεί να θεωρηθεί ότι η πιθανότητα αυτού του κυττάρου να πολλαπλασιαστεί στο χρονικό διάστημα μιας ώρας είναι $1/24$. Δεδομένου ενός πληθυσμού μη συγχρονισμένων καρκινικών κυττάρων με τον κύκλο ζωής που περιγράφηκε παραπάνω είναι εύλογο το συμπέρασμα ότι όλα τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται μία φορά στην περίπτωση που $dt = 24$ ώρες. Όμοια, στην περίπτωση που $dt = 1$ ώρα, μόνο ένα μικρό ποσοστό ($1/24$) του συνολικού αριθμού αυτών θα διαιρεθεί. Όμοια ισχύουν και για την περίπτωση της απόπτωσης. Σύμφωνα με τις παραπάνω υποθέσεις η διαφορά στον αριθμό των κυττάρων για ένα χρονικό περιθώριο μήκους dt περιγράφεται από τη παρακάτω εξίσωση:

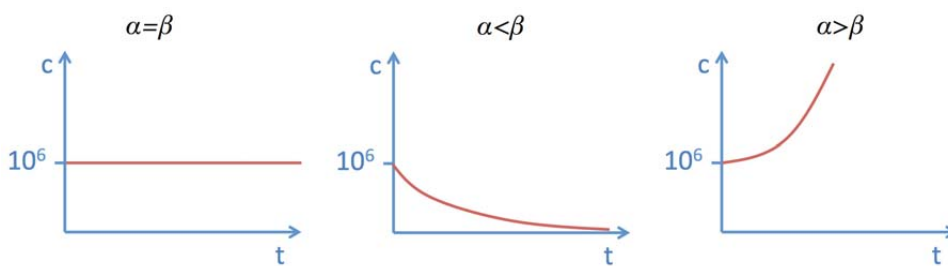
$$\frac{\text{difference in (number of cells)}}{dt} = +\alpha(\text{number of cells}) - \beta(\text{number of cells}) \quad (2.1)$$

όπου α είναι το κλάσμα των κυττάρων του όγκου που πολλαπλασιάζονται (ρυθμός ανάπτυξης του συνολικού πληθυσμού των κυττάρων). Αντίστοιχα, η παράμετρος β είναι το κλάσμα των κυττάρων που πεθαίνουν σε κάθε dt (θνησιμότητα του πληθυσμού των κυττάρων). Η παραπάνω εξίσωση είναι ένα απλό παράδειγμα μίας συνήθης διαφορικής εξίσωσης.

Αν ο αριθμός των κυττάρων μπορούσε να αναπαρασταθεί από μία μεταβλητή c , η εξίσωση αυτή γράφεται όπως ακολουθεί:

$$\frac{dc}{dt} = \alpha c - \beta c \quad (2.2)$$

Ο πληθυσμός των κυττάρων του όγκου (c) σε οποιαδήποτε στιγμή μπορεί να αυξηθεί, να παραμείνει σταθερός ή να μειωθεί. Εάν $\alpha > \beta$ ($dc/dt > 0$), ο πληθυσμός θα αυξάνεται συνεχόμενα. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά $\alpha - \beta$ τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του πληθυσμού των καρκινικών κυττάρων. Στην περίπτωση που $\alpha = \beta \geq 0$ ($dc/dt = 0$) υπάρχει μηδενική ανάπτυξη του πληθυσμού. Οι Holmgren, O'Reilly και Folkman έχουν αποδείξει ότι όταν οι ρυθμοί απόπτωσης και πολλαπλασιασμού είναι οι ίδιοι, η διαδικασία της μετάστασης αδρανοποιείται. Τέλος, ο πληθυσμός θα μειωθεί εάν $\alpha < \beta$ ($dc/dt < 0$). Στη παρακάτω γράφημα (Σχήμα 2.1) φαίνεται η αναπτυξιακή δυναμική πληθυσμού c ενός εκατομμυρίου καρκινικών κυττάρων σε χρόνο $t = 0$ σε σχέση με το χρόνο για τους τρεις διαφορετικούς ρυθμούς ανάπτυξης α και απόπτωσης β .



Σχήμα 2.1: Αναπτυξιακή δυναμική ενός πληθυσμού καρκινικών κυττάρων c ως προς το χρόνο t για διαφορετικούς σχετικούς ρυθμούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού α & και κυτταρικού θανάτου β . $c = 10^6$ καρκινικά κύτταρα κατά τη χρονική στιγμή $t = 0$.

2.2 Δυναμικοί Ρυθμοί Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου

Κάθε όγκος ακολουθεί ένα τυπικό μοτίβο ανάπτυξης. Κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης, ο όγκος αυξάνεται ραγδαία, σχεδόν εκθετικά. Όσο μεγαλύτερος γίνεται, τόσο ο ρυθμός ανάπτυξης του μειώνεται. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου είναι εξαρτώμενος από το στάδιο ανάπτυξής του, και επομένως από τον συνολικό πληθυσμό των καρκινικών κυττάρων [21]. Για τον λόγο αυτό και η ανάπτυξη του όγκου (ο ρυθμός της) θα πρέπει να βασίζεται στον αριθμό των καρκινικών κυττάρων c και να μην παραμένει σταθερή [22].

$$\frac{dc}{dt} = f(c)c \quad (2.3)$$

Στη βιβλιογραφία υπάρχει ένα σημαντικός αριθμός συναρτήσεων για δυναμικούς ρυθμούς ανάπτυξης με εφαρμογές στη μοντελοποίηση της εξελικτικής διαδικασίας όγκου. Ένα παράδειγμα μίας τέτοιας συνάρτησης είναι το λογιστικό μοντέλο (logistic model). Η παρακάτω εξίσωση είναι αυτή που το περιγράφει:

$$\frac{dc}{dt} = \lambda c \left(\frac{K - c}{K} \right) = \lambda \left(1 - \frac{c}{K} \right) \quad (2.4)$$

όπου c είναι ο αριθμός των κυττάρων του όγκου, K ο μέγιστος πληθυσμός που μπορεί να υποστηριχθεί από τον host (host carrying capacity) και $\lambda = \alpha - \beta$ ο καθαρός ρυθμός αύξησης του πληθυσμού (net population growth rate). Αν $\lambda < 0$, $\lambda = 0$, ή $\lambda > 0$ ο πληθυσμός μειώνεται, παραμένει σταθερός ή αυξάνεται αντίστοιχα.

Σε αυτό το μοντέλο, η σχέση $\lambda \left(1 - \frac{c}{K} \right)$ θα μπορούσε να αναπαρασταθεί από τη $f(c)$ και έτσι όσο ο πληθυσμός c αυξάνεται, ο per capita ρυθμός ανάπτυξης μειώνεται. Είναι εύκολο να παρατηρηθεί ότι εάν ο πληθυσμός του όγκου $c \ll K$, τότε η ανάπτυξη είναι σχεδόν εκθετική ($(1 - \frac{c}{K}) \neq 1$). Κατά τρόπον αντίθετο, όσο ο αριθμός των κυττάρων μεγαλώνει και πλησιάζει το K , το $(1 - \frac{c}{K})$ τείνει να γίνει ίσο με το μηδέν και η ανάπτυξη του όγκου εμποδίζεται.

Άλλο παράδειγμα είναι η εξίσωση ανάπτυξης Gompertz (Gompertz growth) [23][24]. Η προσέγγιση Gompertz εισήχθη στη μοντελοποίηση του καρκίνου τον 20^ο αιώνα και συγκεκριμένα την δεκαετία του 1960 (χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία από τον A.K. Laird [25]) και βασίζεται στο λογιστικό μοντέλο και ειδικότερα στη γενικευμένη έκδοση αυτού,

την οποία εισήγαγε ο Von Bertalanffy [26]. Αν και το μοντέλο αυτό είναι σχετικά απλό, έχει μία φυσιολογική σημασία, αφού περιγράφει την βιολογική εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων σε συνάρτηση με τις ποσότητες οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών αλλά και το μέγεθος του όγκου. Έχει αποδειχτεί ότι αυτή η προσέγγιση είναι ικανή να αναπαράγει τη βιολογική ανάπτυξη, η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη του ρυθμού αύξησης του μεγέθους του όγκου (πληθυσμός των κυττάρων).

Μοντέλα με πρακτικές εφαρμογές (ακριβής περιγραφή της εξέλιξης του όγκου) σε ασθενείς που πάσχουν από διάφορες μορφές καρκίνου όπως του παχέος εντέρου, του θυρεοειδούς και του προστάτη βασίζονται σε αυτό [27][24]. Η εξίσωση είναι η παρακάτω:

$$\frac{dc}{dt} = -\lambda c \log\left(\frac{c}{K}\right) \quad (2.5)$$

2.3 Θεραπεία του Καρκινικού Όγκου και Μαθηματική της Μοντελοποίηση

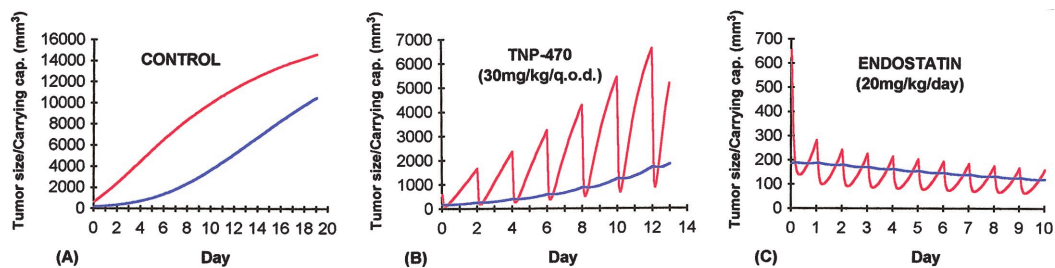
Η μοντελοποίηση της εξέλιξης ενός όγκου σε έναν οργανισμό θα ήταν πολύ πιο χρήσιμη εάν τα μαθηματικά μοντέλα είχαν την ικανότητα να μοντελοποιήσουν την αλλαγή του μεγέθους του όγκου όταν αυτός βρίσκεται υπό την επήρεια ενός, δύο ή παραπάνω αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Δύο διαφορετικές προσεγγίσεις μπορούν να ακολουθηθούν σε μία θεραπευτική αγωγή κατά του όγκου [20]. Μείωση της μάζας του όγκου μπορεί να προξηνηθεί από την πρόκληση θανάτου στα καρκινικά κύτταρα που είναι ικανά να πολλαπλασιαστούν, ή μειώνοντας την ικανότητα υποστήριξης της νεοπλασίας μέσω της ελάττωσης του μέγιστου πληθυσμού που μπορεί να υποστηριχθεί (carrying capacity reduction). Τα μοντέλα διαφορικών εξισώσεων έχουν την ικανότητα να σχεδιαστούν, και εύκολα μπορούν να ενσωματώσουν τις “επιδράσεις” αυτών των δύο στρατηγικών θεραπείας. Άξιο αναφοράς είναι το μοντέλο που ανέπτυξε ο Hahnfeldt [27]:

$$\frac{dc}{dt} = -\lambda c \log\left(\frac{c}{K}\right) - \zeta c \quad (2.6)$$

$$\frac{dK}{dt} = Fc - \phi K c^{2/3} - \nu K g(t) \quad (2.7)$$

όπου F και ϕ είναι θετικοί ρυθμοί διέγερσης και αναχαίτισης της αγγειογένεσης, ξ είναι η δυναμική με την οποία καταστρέφεται ένα καρκινικό κύτταρο ($0 \leq \xi \leq 1$) (χημειοθεραπεία), ενώ οι παράμετροι λ , c και K έχουν την ίδια σημασία με αυτούς που αναφέρθηκαν στο υποκεφάλαιο 2.2. Ο όρος $vKg(t)$ αφορά την αντι-αγγειογενετική θεραπεία που χορηγείται.

Σε αυτό το μοντέλο, μοντελοποιήθηκε ο περιορισμός της αγγειογένεσης εξ' αιτίας των χορηγούμενων αντι-αγγειογενετικών φαρμακευτικών ουσιών (αναστολείς αγγειογένεσης), ο οποίος είναι σε αναλογία με τη συγκέντρωση του φαρμάκου $g(t)$. Το φάρμακο περιλαμβάνει συγκεντρώσεις φαρμάκων partially cleared από προγενέστερες δόσεις. Αντι-αγγειογενετικές θεραπείες με διάφορα φάρμακα όπως το TNP-470 και η ενδοστατίνη (endostatin) προσομοιώθηκαν (Σχήμα 2.2), και οι δύο με καλές εφαρμογές (fitting) στα πειραματικά δεδομένα [27].



Σχήμα 2.2: Ανάπτυξη του όγκου (μπλε) με προβλέψεις μοντέλου που αφορούν το συνοδευόμενο καθαρό υποστηρικτικό αγγειακό μέγεθος (κόκκινο) για καρκινικό πληθυσμό χωρίς τη χορήγηση κάποιας θεραπείας (A) και για όγκους οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με TNP-470 (30 mg/kg/q.o.d. ; B) και ενδοστατίνη (20 mg/kg/day ; C).

Όπως είναι φυσικό, σε τέτοιου είδους μοντέλα η συγκέντρωση του φαρμάκου $g(t)$ που βρίσκεται στον οργανισμό κάθε χρονική στιγμή t , θα πρέπει να μοντελοποιηθεί. Η πορεία ενός φαρμάκου καθώς και οι επιδράσεις του στο σώμα ενός οργανισμού αποτελεί μία αρκετά περίπλοκη διαδικασία η οποία μελετάται από έναν κλάδο της φαρμακολογίας που ονομάζεται φαρμακοκινητική (Pharmacokinetics ή PK). Η παραπάνω διαδικασία διαιρείται σε τέσσερις φάσεις, αυτή της Απορρόφησης (Absorption), της Κατανομής (Distribution), του Μεταβολισμού (Metabolism) και της Απέκκρισης (Excretion) οι οποίες συνθέτουν το αγγλικό ακρωνύμιο ADME [24].

• Απορρόφηση

Κατά τη φάση αυτή το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα του οργανισμού. Αφορά όλες τις οδούς χορήγησής του (π.χ. υποδόρια, ενδομυϊκά, από του στόματος)

ενώ εξαίρεση αποτελούν η τοπική και η ενδοφλέβια (intravenous ή iv) στις οποίες το φάρμακο δρα άμεσα στον στόχο και εισέρχεται απευθείας στο κυκλοφορικό σύστημα αντίστοιχα.

- **Κατανομή**

Η φάση της κατανομής σχετίζεται με τη διαδικασία μεταφοράς του φαρμάκου από τη συστηματική κυκλοφορία στους περιφερειακούς ιστούς, δηλαδή περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο κατανέμεται το φάρμακο στα υγρά και τους ιστούς του σώματος.

- **Μεταβολισμός**

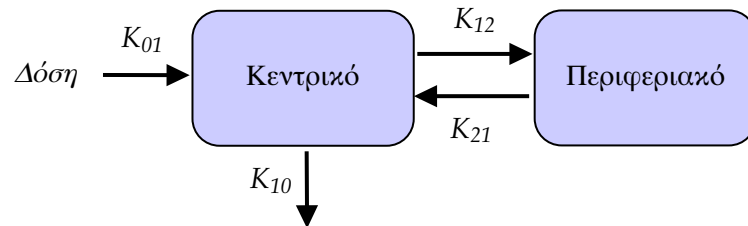
Ο μεταβολισμός των φαρμάκων αποτελεί ένα σύνολο χημικών αντιδράσεων μέσω των οποίων ο οργανισμός μετατρέπει το αρχικό φάρμακο σε άλλες ενώσεις οι οποίες ονομάζονται μεταβολίτες με σκοπό την ευκολότερη απομάκρυνση του από το σώμα.

- **Απέκκριση**

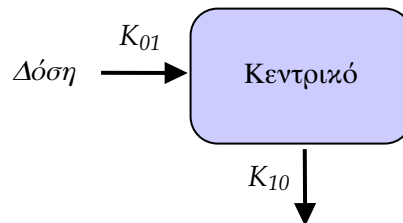
Στην τελευταία φάση, τα φάρμακα αφού έχουν μεταβολισθεί και έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία της νεφρικής και ηπατικής κάθαρσής τους αποβάλλονται από τον οργανισμό κυρίως με τη βοήθεια των ούρων και των κοπράνων.

Οι μαθηματικές εξισώσεις αποτελούν τα εργαλεία με τα οποία είναι δυνατή η μοντελοποίηση της πορείας του φαρμάκου σε έναν οργανισμό. Η φαρμακοκινητική μοντελοποίηση δηλαδή έχει ως σκοπό την εξαγωγή εξισώσεων που περιγράφουν με ακρίβεια την μεταβολή στο χρόνο της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα έπειτα από χορήγηση μίας συγκεκριμένης δόσης. Για να υλοποιηθεί το παραπάνω είναι απαραίτητη η ανάλυση κλινικών δεδομένων και συγκεκριμένα μετρήσεων των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα. Μία βασική υπόθεση για την ανάλυση τέτοιων δεδομένων και την εξαγωγή των μοντέλων είναι η τμηματοποίηση του σώματος σε διάφορα διαμερίσματα (compartments) στα οποία το φάρμακο παρουσιάζει τις ίδιες κινητικές ιδιότητες. Το αίμα αποτελεί το βασικό διαμέρισμα ή αλλιώς το κεντρικό διαμέρισμα (central compartment) όγκου V . Βέβαια ο αριθμός των διαμερισμάτων ανάλογα με τις ιδιότητες του κάθε φαρμάκου μπορεί να αλλάζει. Για παράδειγμα μπορεί να υπάρχουν εκτός από μονο-διαμερισματικά (one-compartment model) που αποτελούνται μόνο από το κεντρικό διαμέρισμα όπου το φάρμακο διανέμεται απευθείας και πολυ-διαμερισματικά μοντέλα (π.χ. δι-διαμερισματικό μοντέλο ή two-compartments model) με περιφερειακά διαμερίσματα (peripheral compartment).

Η χρήση συνήθης διαφορικών εξισώσεων κάνει εφικτό τον υπολογισμό της μεταβολής της συγκέντρωσης C του φαρμάκου σε καθένα από τα διαμερίσματα που έχουν οριστεί σε κάθε περίπτωση. Για να γίνει ωστόσο ευκολότερα κατανοητή η δομή τέτοιων μοντέλων στα Σχήματα 2.3 και 2.4 παρουσιάζονται ένα πλήρες δι-διαμερισματικό μοντέλο καθώς και ένα μονοδιαμερισματικό. Τα βέλη δείχνουν πως ορίζονται οι αλληλεπιδράσεις των διαμερισμάτων μεταξύ τους.



Σχήμα 2.3: Σχηματική απεικόνιση ενός δι-διαμερισματικού μοντέλου, όπου: K_{01} =σταθερά ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου, K_{10} =σταθερά ρυθμού απέκκρισης του φαρμάκου, K_{12} =σταθερά ρυθμού μεταφοράς του φαρμάκου από το κεντρικό διαμέρισμα στο περιφερικό διαμέρισμα, K_{21} =σταθερά ρυθμού επιστροφής του φαρμάκου από το περιφερικό στο κεντρικό διαμέρισμα.



Σχήμα 2.4: Σχηματική απεικόνιση ενός μονοδιαμερισματικού μοντέλου, όπου: K_{01} =σταθερά ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου, K_{10} =σταθερά ρυθμού απέκκρισης του φαρμάκου.

2.4 Μοντελοποίηση Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου με Μοντέλα Μερικών Διαφορικών Εξισώσεων

Παρόλο που τα μοντέλα συνήθης διαφορικών εξισώσεων έχουν χρησιμοποιηθεί με μεγάλη επιτυχία στην προσομοίωση της μεταβολής του καρκινικού πληθυσμού, έχουν ορισμένα μειονεκτήματα. Ίσως το πιο βασικό ελάττωμα αυτού του είδους των μοντέλων

να είναι το γεγονός ότι ο “χώρος” δεν αποτελεί παράγοντα τους (lack of spatial consideration) [28]. Ο θάνατος από καρκίνο οφείλεται κατά το μεγαλύτερο ποσοστό στη μετάσταση του όγκου σε άλλα σημεία του ανθρώπινου σώματος και στη δημιουργία άλλων δευτερευόντων. Έτσι, η χωρική εξάρτηση μεταξύ της επέκτασης του όγκου και των μεταστάσεων θα πρέπει να εμπεριέχεται στα μαθηματικά μοντέλα. Αυτή η σχέση περιγράφεται και μπορεί να προσομοιωθεί με τη βοήθεια συστημάτων μερικών διαφορικών εξισώσεων (PDE).

Ο αριθμός των κυττάρων του όγκου (c) σε μία ή περισσότερες (δύο ή τρεις) διαστάσεις στο χώρο, τις περισσότερες φορές περιγράφεται ως μία πυκνότητα στη περιοχή που βρίσκονται. Η παράμετρος c είναι αλληλένδετη με δύο στοιχεία. Το πρώτο από αυτά είναι οι αλλαγές στο χρόνο (t), ενώ το δεύτερο είναι οι διακυμάνσεις στις θεωρούμενες χωρικές διαστάσεις. Οπότε, και η μερική παράγωγος του καρκινικού πληθυσμού c ως προς το χρόνο t γράφεται ως: $\frac{\partial c}{\partial t}$.

Ένα από τα πρώτα χωρικά PDE μοντέλα που είχαν την ικανότητα να μοντελοποιήσουν την επέλαση του καρκίνου, αναπτύχθηκε το 1996 από τους Gatenby και Gawlinski. Το προτεινόμενο αυτό μοντέλο, λαμβάνει υπ’ όψιν το φαινόμενο που εμφανίζεται κατά την υπερβολική αύξηση των ιόντων υδρογόνου (H^+). Αυτή η αύξηση οδηγεί σε κατάπτωση του τοπικού ιστού και δημιουργία ενός χώρου ο οποίος είναι αφιλόξενος για τα κανονικά κύτταρα. Από την άλλη πλευρά, το μικρο-περιβάλλον που έχει δημιουργηθεί στο χώρο αυτό είναι ευνοϊκό για τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων [29]. Το μοντέλο αποτελείται από ένα σύστημα τριών μερικών διαφορικών εξισώσεων οι οποίες χρησιμοποιούνται για την μοντελοποίηση [20]:

1. της χωρο-χρονικής (space-temporal) εξέλιξης του νεοπλασματικού ιστού (c - πυκνότητα)
2. των ιόντων υδρογόνου (m - συγκέντρωση) και
3. του κανονικού ιστού (normal host tissue) (v - πυκνότητα)

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla(D_c(1-v)\nabla c) + \rho c(1-c), \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \nabla^2 m + \delta(c-m), \quad (2.9)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = v(1 - v) - \gamma m v. \quad (2.10)$$

Όπου, ο όρος D_c είναι ο συντελεστής διάχυσης (diffusion coefficient), το ρ ο ρυθμός κυτταρικής διαίρεσης των καρκινικών κυττάρων, δ ο ρυθμός παραγωγής των κατιόντων υδρογόνου (H^+) και γ ο ρυθμός αποδόμησης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix - ECM).

Η υλοποίηση των Gatenby και Gawlinski αποτέλεσε την έμπνευση για τη μετέπειτα δημιουργία και άλλων παρόμοιων μοντέλων μερικών διαφορικών εξισώσεων. Ένα από αυτά είναι το μοντέλο Perumpanani [30]. Το μοντέλο αυτό έχει την ικανότητα να προβλέπει το βάθος του υγιή ιστού στο οποίο τα καρκινικά κύτταρα έχουν εισχωρήσει καθώς και την ταχύτητα με την οποία έχει γίνει αυτό. Κάποια άλλα μοντέλα που χρησιμοποιούν την ίδια ιδέα και μπορούν να αναφερθούν είναι αυτά των Chaplain και Lolas [31], Frieboes et al [32] αλλά και των Gerisch και Chaplain [33].

Άλλα μοντέλα συνήθη διαφορικών εξισώσεων είναι αυτά των Παπαδογιωργάκη και Ζερβάκη [34] και Παπαδογιωργάκη *et al* [35], [36]. Τα μοντέλα αυτά έχουν την ικανότητα να προβλέπουν με πολύ καλή ακρίβεια την εξέλιξη στο χώρο και στο χρόνο του καρκινικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, μοντελοποιείται η εξέλιξη μιας πολύ επιθετικής μορφής καρκίνου που εμφανίζεται στον ανθρώπινο εγκέφαλο, το γλοίωμα. Βάση των μοντέλων αυτών αποτελούν οι συγκεντρώσεις του οξυγόνου στον όγκο και στις περιοχές γύρω από αυτόν καθώς και αυτές της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος (lactate). Η επιβίωση, ο πολλαπλασιασμός και η επέλαση των κυττάρων του όγκου είναι αλληλένδετα με αυτά τα τρία στοιχεία. Επομένως, θεωρώντας τα παραπάνω, είναι δυνατό να εκφραστούν οι σχέσεις του μικρο-περιβάλλοντος του όγκου με τους διαφορετικούς τύπους καρκινικών κυτταρικών πληθυσμών (σχέση εξάπλωσης (proliferativ), υποτοξική (hypotoxic), νεκρωτική (necrotic) ή υπογλυκαιμική (hypoglycemic) και στη συνέχεια να προσομοιωθεί η εξέλιξη των κυττάρων της νεοπλασίας.

Κεφάλαιο 3

Μαθηματικά Μοντέλα Μη Γραμμικών Εξισώσεων Κατάστασης Προσομοίωσης της Αναχαίτισης Καρκινικών Όγκων

Τα μαθηματικά αποτελούν πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των επιστημών σε διάφορους τομείς της επιστήμης. Δύο από αυτούς είναι η ογκολογία και η φαρμακολογία. Βασικά μοντέλα, όπως το μοντέλο Gompertz (2.5) που περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο καθώς και ορισμένα πολύ πιο περίπλοκα μοντέλα [37] [38] οδήγησαν στη δημιουργία νέων μοντέλων, ικανών να εκτιμήσουν στο πέρασμα του χρόνου με πολύ καλή ακρίβεια την ανάπτυξη καρκινικών όγκων με ή χωρίς χημειοθεραπευτικά θεραπευτικά σχήματα. Ωστόσο, ο αριθμός τέτοιων μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν τη χρονική εξέλιξη του καρκινικού όγκου και την επίδραση των χορηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών στην αναχαίτισή του είναι περιορισμένος με πολλά από αυτά να μοντελοποιούν την επίδραση ενός συγκεκριμένου αντικαρκινικού φαρμάκου και μόνον. Επομένως, είναι αναγκαία η σύνδεση της χορηγούμενης δόσης - θεραπείας ενός ή περισσότερων αντικαρκινικών φαρμάκων (είσοδοι σε μαθηματικό μοντέλο) και των χρονικών στιγμών χορήγησης της κάθε δόσης, με την αναχαίτιση της ανάπτυξης της κακοήθειας, που η συγκεκριμένη θεραπεία επιτυγχάνει (έξοδος σε μαθηματικού μοντέλου).

Το κεφάλαιο αυτό θα εστιάσει στην περιγραφή των φαρμακοδυναμικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία και φέρουν αυτή την ιδιότητα. Στο πρώτο μέρος του κεφαλαίου θα παρουσιαστεί το μοντέλο που σχετίζεται με την ανάπτυξη του όγκου χωρίς την χορήγηση κάποιου φαρμάκου (unperturbed growth). Έπειτα, θα περιγραφεί το συνολικό μοντέλο - επέκταση του unperturbed μοντέλου στο οποίο λαμβάνεται υπ' όψιν η επίδραση του φαρμάκου που χορηγείται (mono-therapy). Στο τρίτο και τελευταίο μέρος του κεφαλαίου θα γίνει περιγραφή του συστήματος μη γραμμικών εξισώσεων

κατάστασης καθώς και των παραμέτρων του τελικού μοντέλου, το οποίο βασιζόμενο στο προηγούμενο είναι ικανό να δώσει πληροφορίες για την μεταβολή της μάζας της κακοήθους νεοπλασίας υπό την επίδραση κανενός, ενός αλλά και ομάδας αποτελούμενης από δύο αντικαρκινικά φάρμακα.

3.1 Μαθηματικά Μοντέλα Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου - TGI

3.1.1 Μαθηματικό Μοντέλο Χωρίς Φαρμακευτική Αγωγή

Έχει παρατηρηθεί ότι στα αρχικά στάδια ανάπτυξης μίας νεοπλασίας σε ποντίκια με ξενογενή μοσχεύματα (xenografts) η unperturbed ανάπτυξη του όγκου είναι εκθετική ενώ στη συνέχεια μετατρέπεται σε γραμμική φάση ανάπτυξης. Το μοντέλο που μπορεί να προσομοιώσει αυτές τις φάσεις ανάπτυξης στο χρόνο με την παραδοχή ότι όλα τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται, περιγράφεται από τις παρακάτω δύο εξισώσεις [39] [40]:

$$\begin{aligned} \frac{dw(t)}{dt} &= \lambda_0 w(t), \quad w(t) \leq w_{th} \\ \frac{dw(t)}{dt} &= \lambda_1, \quad w(t) > w_{th} \\ w(0) &= w_0 \end{aligned} \quad (3.1)$$

όπου w_0 είναι η μάζα του όγκου κατά τη μεταμόσχευση του ($t = 0$) και $w(t)$ η μάζα του την χρονική στιγμή t . Οι παράμετροι $\lambda_0 > 0$ και $\lambda_1 > 0$ περιγράφουν τον εκθετικό και τον γραμμικό αντίστοιχα, ρυθμό ανάπτυξης του όγκου.

Το σύστημα εξισώσεων έχει την ιδιότητα να μετατρέπει άμεσα την εκθετική ανάπτυξη σε γραμμική. Η μετατροπή αυτή λαμβάνει χώρα όταν η μάζα του όγκου υπερβεί ένα καλά ορισμένο κατώφλι w_{th} , το οποίο είναι συνάρτηση των ρυθμών μεταβολής λ_0, λ_1 και ορίζεται ως ο λόγος:

$$w_{th} = \frac{\lambda_1}{\lambda_0} \quad (3.2)$$

Ωστόσο στην περίπτωση που $w = w_{th}$ μπορεί κανείς εύκολα να παρατηρήσει ότι αν και υπάρχει συνέχεια, δεν είναι δυνατή η παραγωγή. Για τον λόγο αυτό οι δύο εξισώσεις

συνδυάστηκαν και δημιουργήθηκε μία ενιαία διαφορική εξίσωση που περιγράφει εξίσου καλά με το προηγούμενο σύστημα τις δύο φάσεις εξέλιξης του όγκου.

$$\frac{dw(t)}{dt} = \frac{\lambda_0 w(t)}{\left[1 + \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} w(t)\right)^\psi\right]^{1/\psi}} \quad (3.3)$$

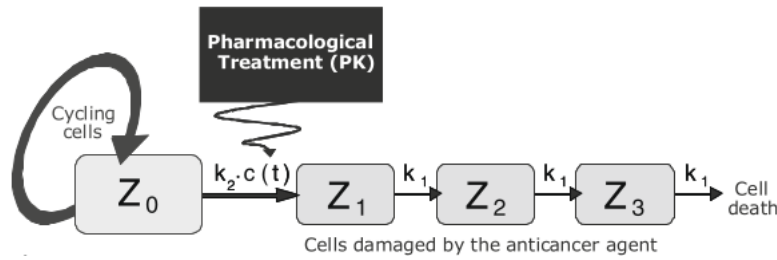
$$w(0) = w_0$$

Η σταθερά ψ είναι αυτή που ευθύνεται για τη μεταφορά από την εκθετική στη γραμμική φάση ανάπτυξης του όγκου. Για τιμή $\psi = 20$ το σύστημα (Εξ. 3.3) προσεγγίζει σε μεγάλο βαθμό αυτό του αρχικού συστήματος διαφορικών εξισώσεων (Εξ. 3.1).

3.1.2 Μαθηματικό Μοντέλο με Χορήγηση Φαρμακευτικής Αγωγής

Σε αντίθεση με το προηγούμενο μοντέλο, όπου όλα τα κύτταρα θεωρείται ότι μόνο “διαί- ρούνται”, στο perturbed μοντέλο γίνεται η υπόθεση ότι κάποια από αυτά επηρεάζονται από την αντικαρκινική θεραπεία, σταματούν να πολλαπλασιάζονται και εν τέλει οδηγού- νται στο θάνατο. Το τελικό μαθηματικό μοντέλο μη γραμμικών εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων με τη χορήγηση ενός αντικαρκινικού φαρμάκου ή TGI αποτελείται από ένα σύστημα τεσσάρων συνήθη διαφορικών εξισώσε- ων με τέσσερις μεταβλητές κατάστασης (Εξ. 3.4) [40].

$$\begin{aligned} \frac{dZ_0(t)}{dt} &= \frac{\lambda_0 Z_0(t)}{\left[1 + \left(\frac{\lambda_0}{\lambda_1} w(t)\right)^\psi\right]^{1/\psi}} - k_2 c(t) Z_0(t) \\ \frac{dZ_1(t)}{dt} &= k_2 c(t) Z_0(t) - k_1 Z_1(t) \\ \frac{dZ_2(t)}{dt} &= k_1 [Z_1(t) - Z_2(t)] \\ \frac{dZ_3(t)}{dt} &= k_1 [Z_2(t) - Z_3(t)] \\ w(t) &= Z_0(t) + Z_1(t) + Z_2(t) + Z_3(t) \\ \text{with} \\ Z_0(0) &= w_0, \quad Z_1(0) = Z_2(0) = Z_3(0) = 0 \\ \text{and} \\ c(t) &= 0 \quad 0 < t \leq t_0 \end{aligned} \quad (3.4)$$



Σχήμα 3.1: Σχηματικό διάγραμμα του φαρμακοκινητικού-φαρμακοδυναμικού (PK-PD) μοντέλου.

Ο ρυθμός αύξησης του πληθυσμού $Z(t)$ των καρκινικών κυττάρων είναι άρρηκτα συνδεδεμένος και μειώνεται αναλογικά τόσο με τη συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο χρόνο $c(t)$ όσο και με τη μάζα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων μέσω της παραμέτρου k_2 . Η συνάρτηση $c(t)$ συνθέτει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο χρόνο, η οποία υπολογίζεται σύμφωνα με συγκεκριμένο φαρμακοκινητικό μοντέλο. Η σταθερά k_2 είναι αυτή, μέσω της οποίας έρχεται η μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης και ουσιαστικά αποτελεί ένα δείκτη της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Έτσι, για χρόνο t η συνάρτηση $Z_0(t)$ ορίζεται ως το τμήμα του συνολικού πληθυσμού των κυττάρων του όγκου μάζας $w(t)$ που παίρνουν μέρος στη κυτταρική διαίρεση και αποτελεί την πρώτη μεταβλητή κατάστασης του συστήματος.

Το ποσοστό των κυττάρων που έχουν δεχτεί επίθεση από το φάρμακο σταματούν να πολλαπλασιάζονται και τελικά οδηγούνται σε θάνατο. Ωστόσο, για να συμβεί αυτό περνούν από διάφορα στάδια Z_1 , Z_2 και Z_3 (μεταβλητές κατάστασης) σε καθένα από τα οποία υφίστανται διαφορετικούς βαθμούς ζημιάς. Η παράμετρος k_1 είναι μία πρώτης τάξης σταθερά μετάβασης από το ένα στάδιο στο άλλο. Δείχνει δηλαδή τη δυναμική με την οποία τα κύτταρα “μεταβαίνουν” από την μία κατάσταση στην άλλη, πόσο γρήγορα δηλαδή οδηγούνται στο θάνατο. Είναι αντιστρόφως ανάλογη του μέσου χρόνου ζωής που απομένει σε ένα προσβεβλημένο από τη χημειοθεραπεία καρκινικό κύτταρο.

Κατά τη χρονική στιγμή $t = 0$ ο αριθμός των τραυματισμένων από το φάρμακο κυττάρων είναι ίσος με το μηδέν ($c(t) = 0$) και όλα είναι ικανά για κυτταρική διαίρεση. Για αυτό το λόγο ο όγκος ακολουθεί unperturbed growth όπως περιγράφηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο και $w(t) = Z_0(t)$. Η συνολική μάζα w του όγκου κάθε χρονική στιγμή ισούται με το άθροισμα των τιμών των συναρτήσεων Z_0 , Z_1 , Z_2 , Z_3 . Πιο συγκεκριμένα, είναι ίση με τη μάζα των κυττάρων που μπορούν να διπλασιαστούν και με τον αριθμό των κυττάρων που έχουν υποστεί ζημιά σε κάθε ένα από τα τρία διαφορετικά στάδια

(καταστάσεις).

Οι παράμετροι του μοντέλου φαίνονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1: Φαρμακοδυναμικές (PD) παράμετροι του TGI μοντέλου.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Περιγραφή
k_1	$1/day$	Σταθερά μετάβασης (Πρώτης τάξης)
k_2	$ml/ng/day$	Δείκτης αποτελεσματικότητας του φαρμάκου
λ_0	$1/day$	Εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης του καρκινικού όγκου (πρώτης τάξης)
λ_1	g/day	Γραμμικός ρυθμός ανάπτυξης του καρκινικού όγκου (μηδενικής τάξης)
w_0	g	Μάζα του καρκινικού όγκου τη στιγμή της με- ταμόσχευσης

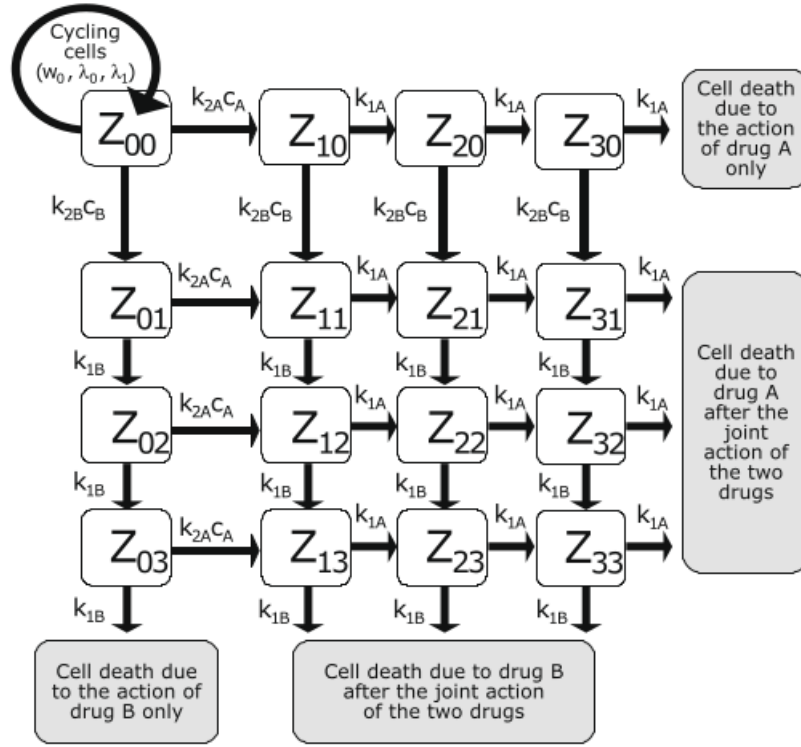
3.1.3 Μαθηματικό Μοντέλο με Χορήγηση Δύο Αντικαρκινικών Φαρμάκων

Η χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων σε συνδυασμό αποτελεί συνηθισμένη τακτική για την αντιμετώπιση του καρκίνου, αφού αρκετές είναι οι περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει πραγματικό όφελος συγκριτικά με τη χρησιμοποίηση ενός μεμονωμένου [41].

Στη κλινική ογκολογία, ο συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών μπορεί να δρα με *συνεργατικό* (synergistic), *προσθετικό* (additive) ή *ανταγωνιστικό* (antagonistic) τρόπο, δηλαδή το αποτέλεσμα του συνδυασμού των χημικών ενώσεων σε ένα θεραπευτικό πλάνο να είναι καλύτερο (ενίσχυση της δράσης του ενός η και των δύο φαρμάκων), παρόμοιο ή χειρότερο από το άθροισμα των επιδράσεων των ανεξάρτητων φαρμάκων. Για αυτό η δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου με την ικανότητα να προσομοιώνει την εξέλιξη του όγκου υπό την δράση ομάδας φαρμάκων και η εξαγωγή πληροφοριών σχετικά με τον τρόπο που αλληλεπιδρούν σε προ-κλινικές μελέτες αποτελούσε επιτακτική ανάγκη.

Ένα τέτοιο μαθηματικό μοντέλο, το οποίο έχει τις βάσεις του στο φαρμακοκινητικό / φαρμακοδυναμικό μοντέλο που περιγράφηκε προηγουμένως (3.1.2) καθώς και στην υπόθεση ότι δεν υπάρχει φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμακευτικών ουσιών, είναι το μαθηματικό μοντέλο μη γραμμικών εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων με τη χορήγηση δύο αντικαρκινικών φαρμάκων ή TGIadd (Σχήμα 3.2).

Το μοντέλο αποτελεί ένα σύστημα που απαρτίζεται από 16 διαφορετικές εξισώσεις:



Σχήμα 3.2: Σχηματικό διάγραμμα του TGIadd μοντέλου για δύο αντικαρκινικά φάρμακα.

$$\frac{dZ_{00}}{dt} = UGF(t) - (k_{2A}C_A(t) + k_{2B}C_B(t))Z_{00}$$

$$\frac{dZ_{ij}}{dt} = u_{Aij} + u_{Bij} - (k_{1A} + k_{1B})Z_{ij}, \quad i + j > 0$$

$$u_{Aij} = \begin{cases} 0, & i = 0 \\ k_{2A}C_A(t)Z_{0j}, & i = 1 \\ k_{1A}Z_{i-1,j}, & i = 2, 3 \end{cases} \quad (3.5)$$

$$u_{Bij} = \begin{cases} 0, & j = 0 \\ k_{2B}C_B(t)Z_{i0}, & j = 1 \\ k_{1B}Z_{i,j-1}, & j = 2, 3 \end{cases}$$

όπου, Z_{ij} με $0 \leq i, j \leq 3$ οι 16 μεταβλητές κατάστασης του μοντέλου. Το σύνολο των

καρκινικών κυττάρων (μάζα) που πολλαπλασιάζονται αποτυπώνεται στη μεταβλητή κατάστασης Z_{00} . Όπως και στο μοντέλο του ενός φαρμάκου έτσι και σε αυτό υπάρχει η υπόθεση ότι τα κύτταρα περνούν από διάφορα στάδια ζημιάς μέχρι να οδηγηθούν στο θάνατο. Οι μεταβλητές κατάστασης Z_{i0} και Z_{0j} αντιστοιχούν στο σύνολο των μη φυσιολογικών κυττάρων που έχουν υποστεί κάποιο βαθμό ζημιάς από τα φάρμακα A και B με τα $i, j = 1, 2, 3$ να υποδεικνύουν τον αύξων βαθμό αυτής της ζημιάς. Από την άλλη πλευρά, οι Z_{ij} , $1 \leq i, j \leq 3$ δίνουν τη μάζα των καρκινικών κυττάρων με βλάβη η οποία οφείλεται στις δύο φαρμακευτικές ουσίες. Η συνάρτηση $UGF(t)$ είναι αυτή που περιγράφει την unperturbed ανάπτυξη του όγκου και ταυτίζεται με αυτή του μοντέλου για το ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο (Εξ. 3.3). Δεδομένου ότι το μοντέλο έχει αναπτυχθεί με βάση αυτό του ενός φαρμάκου γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι και οι παράμετροι που το συνθέτουν βασίζονται σε αυτό. Επομένως, για κάθε αντικαρκινικό φάρμακο υπάρχουν και οι αντίστοιχοι παράμετροι με την ίδια σημασία. Οι συναρτήσεις $c_A(t)$ και $c_B(t)$ αποτελούν τις συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας των φαρμάκων A και B στο πλάσμα, οι παράμετροι w_0 , λ_0 και λ_1 σχετίζονται με τη διαδικασία πολλαπλασιασμού των κυττάρων (είναι ίδιες με αυτές του μοντέλου για το ένα φάρμακο), ενώ οι σταθεροί παράμετροι k_{1A} και k_{1B} είναι ρυθμοί μετάβασης από το ένα στάδιο στο άλλο. Δείχνει δηλαδή τη δυναμική με την οποία τα κύτταρα “μεταβαίνουν” από την μία κατάσταση στην άλλη. Τέλος, οι σταθερές k_{2A} και k_{2B} είναι αυτές, μέσω τις οποίες έρχεται η μείωση στο ρυθμό ανάπτυξης και ουσιαστικά αποτελούν δείκτες της αποτελεσματικότητας του κάθε φαρμάκου.

Η συνολική μάζα του όγκου κάθε χρονική στιγμή t υπολογίζεται ως το άθροισμα των κυττάρων σε όλες τις πιθανές καταστάσεις Z_{ij} .

$$W(t) = \sum_{i=0}^3 \sum_{j=0}^3 Z_{ij}(t) \quad (3.6)$$

Οι παράμετροι του μοντέλου φαίνονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 3.2.

3.2 Δευτερογενείς Παράμετροι της Εξέλιξης του Καρκινικού Όγκου

Εκτός από το σύνολο των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων που παρουσιάστηκαν στις παραπάνω παραγράφους, υπάρχουν και κάποιοι δευτερογενείς παράμετροι οι

Πίνακας 3.2: Φαρμακοδυναμικές (PD) παράμετροι του TGIadd μοντέλου.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Περιγραφή
k_{1A}	$1/day$	Σταθερά μετάβασης A φαρμάκου (Πρώτης τάξης)
k_{1B}	$1/day$	Σταθερά μετάβασης B φαρμάκου (Πρώτης τάξης)
k_{2A}	$ml/ng/day$	Δείκτης αποτελεσματικότητας του A φαρμάκου
k_{2B}	$ml/ng/day$	Δείκτης αποτελεσματικότητας του B φαρμάκου
λ_0	$1/day$	Εκθετικός ρυθμός ανάπτυξης του καρκινικού όγκου (πρώτης τάξης)
λ_1	g/day	Γραμμικός ρυθμός ανάπτυξης του καρκινικού όγκου (μηδενικής τάξης)
w_0	g	Μάζα του όγκου τη στιγμή της μεταμόσχευσης

οποίοι σχετίζονται με το μοντέλο του ενός αντικαρκινικού φαρμάκου. Οι παράμετροι αυτοί έχουν άμεση βιολογική σημασία και μπορούν να εξαχθούν από τις εκτιμώμενες φαρμακοδυναμικές παραμέτρους τους. Πρόκειται για το δείκτη χρονικής αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου - *Time Efficacy Index (TEI)* και το κατώφλι συγκέντρωσης του φαρμάκου για την εξάλειψη του όγκου (C_T) (Πίνακας 3.3).

Πίνακας 3.3: Δευτερογενείς παράμετροι των μοντέλων.

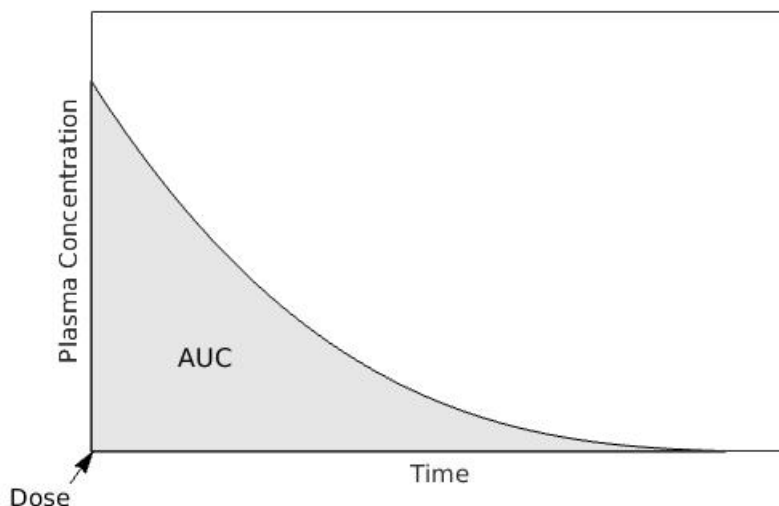
Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Περιγραφή
TEI	$days$	Δείκτης χρονικής αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου
C_T	ng/ml	Κατώφλι συγκέντρωσης του φαρμάκου για την εξάλειψη του όγκου

- TEI

Ο δείκτης χρονικής αποτελεσματικότητας, στην περίπτωση που εφαρμόζεται αντικαρκινική θεραπεία σε όγκους που βρίσκονται στο εκθετικό στάδιο ανάπτυξης, μπορεί να υπολογιστεί σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$TEI = \frac{k_2 AUC}{\lambda_0} \quad (3.7)$$

όπου AUC είναι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve) συγκέντρωσης-χρόνου του φαρμάκου (Σχήμα 3.3). Ισούται με το εμβαδό της περιοχής αυτής και εκφράζει τη συνολική ποσότητα του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της παρουσίας του στον υπό μελέτη ιστό.



Σχήμα 3.3: Περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve) συγκέντρωσης-χρόνου ενός φαρμάκου.

Το TEI ουσιαστικά πρόκειται για ένα χρονικό μέτρο το οποίο δείχνει την χρονική καθυστέρηση (σε μέρες) που έχει προκαλέσει στην ανάπτυξη της κακοήθους νεοπλασίας η χορήγηση μιας φαρμακευτικής ουσίας. Όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης αυτός, τόσο πιο δραστικό και αποτελεσματικό είναι το φάρμακο που έχει χορηγηθεί.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο δείκτης είναι ανάλογος της συνολικής έκθεσης στο φάρμακο και δεν εξαρτάται από το εκάστοτε σχήμα της περιοχής AUC του αντινεοπλασματικού φαρμάκου.

- C_T

Η παράμετρος αυτή, αποτελεί ένα κατώφλι συγκέντρωσης, δηλαδή μία *in vivo* αναφορά για την επίτευξη κάποιας σημαντικής δράσης. Σχήματα θεραπείας με φαρμακευτικές ουσίες ικανά να δώσουν, τουλάχιστο για μία συγκεκριμένη περίοδο, συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από C_T έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να προκαλέσουν μείωση του μεγέθους του όγκου. Για πειραματικά ζώα που εκτίθενται σε συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης $c(t) = C_{ss}$ (steady-state ή plateau), δηλαδή

όταν χορηγείται φάρμακο με σταθερό ρυθμό (π.χ ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκου) το κατώφλι υπολογίζεται ως:

$$C_T = \frac{\lambda_0}{k_2} \quad (3.8)$$

Ένας άλλος τρόπος υπολογισμού του κατωφλίου που βασίζεται στο TEI είναι ο παρακάτω:

$$C_T = \frac{AUC}{TEI} \quad (3.9)$$

Κεφάλαιο 4

Το Πρόβλημα Εκτίμησης των Αγνώστων Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μαθηματικών Μοντέλων Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου

Το πρόβλημα εκτίμησης των αγνώστων παραμέτρων ενός μαθηματικού μοντέλου ή αλλιώς το αντίστροφο πρόβλημα (inverse problem) στην επιστήμη ορίζεται ως η διαδικασία υπολογισμού από ένα σύνολο παρατηρήσεων, των αιτιολογικών παραγόντων που τις προκάλεσαν. Ονομάζεται αντίστροφο, διότι ξεκινά από τα αποτελέσματα και έπειτα υπολογίζει τις αιτίες.

$$Data \longrightarrow Model\ Parameters$$

Έτσι αποτελεί το αντίστροφο ενός ευθέως προβλήματος (forward problem), στο οποίο ξεκινώντας από τις αιτίες υπολογίζεται το αποτέλεσμα.

$$Model\ Parameters \longrightarrow Data$$

Η μετάβαση από τα δεδομένα στις παραμέτρους ενός μοντέλου (και το αντίστροφο) είναι απότοκο της αλληλεπίδρασης ενός φυσικού συστήματος με το αντικείμενο του οποίου είναι επιθυμητή η εξαγωγή τιμών για τις παραμέτρους του.

Μερικά από τα πιο σημαντικά προβλήματα στα μαθηματικά και γενικότερα στις φυσικές επιστήμες αποτελούν τέτοιου είδους προβλήματα, αφού σχετίζονται με παραμέτρους οι οποίες δεν είναι άμεσα παρατηρήσιμες. Το πρόβλημα που μελετάται στην παρούσα εργασία ανήκει στην συγκεκριμένη κατηγορία, δεδομένου ότι γίνεται προσπάθεια άντλησης πληροφορίας σχετικής με τις παραμέτρους του με μόνες γνώσεις την καμπύλη ανάπτυξης

του καρκινικού όγκου, δηλαδή τα παρατηρηθέντα δεδομένα καθώς και τις εξισώσεις που συνθέτουν τα μοντέλα.

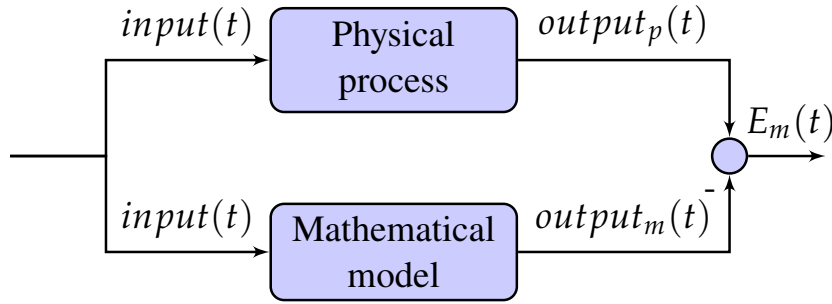
4.1 Μέθοδοι Μη Γραμμικής Βελτιστοποίησης

Τόσο το απλό μοντέλο όσο και το σύνθετο (για δύο ή περισσότερα φάρμακα) αποτελούν δυναμικά συστήματα μη γραμμικών διαφορικών εξισώσεων κατάστασης. Ανεξάρτητα ωστόσο από το αν οι εξισώσεις των μαθηματικών μοντέλων είναι γραμμικές ή όχι, είναι αναγκαίο να οριστεί ένα κριτήριο με βάση το οποίο θα είναι εφικτός ο προσδιορισμός των καλύτερων παραμέτρων των μοντέλων. Το κριτήριο αυτό συνήθως ικανοποιείται από μία συνάρτηση, την αντικειμενική ή όπως αλλιώς λέγεται, την συνάρτηση κόστους. Μία αρκετά συνηθισμένη τέτοια συνάρτηση είναι η αυτή των ελαχίστων τετραγώνων (least squares objective function). Για την εύρεση των "καλύτερων" τιμών των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων, δηλαδή εκείνων με τις οποίες το ένα μοντέλο προσαρμόζεται καλύτερα στα πειραματικά δεδομένα, απαιτείται η ελαχιστοποίησή της.

Προτού όμως προχωρήσουμε στη διαδικασία που θα πρέπει να ακολουθηθεί για να ελαχιστοποιηθεί μία τέτοια συνάρτηση θα πρέπει να περιγραφεί ο τρόπος υπολογισμού της. Ένα σύστημα ελέγχου είναι εκείνο που θα βοηθήσει στον υπολογισμό της. Το σύστημα αυτό αποτελείται από δύο εισόδους - τα δεδομένα της φυσικής διεργασίας (physical process) και το μαθηματικό μοντέλο (mathematical model) - και μία έξοδο η οποία δλώνει το μέγεθος της απόστασης μεταξύ των δύο εισόδων (πειραματικών δεδομένων και εκτιμήσεων του μοντέλου) (Σχήμα 4.1). Δεδομένου ενός οποιουδήποτε ατόμου m ενός πληθυσμού (αβέβαιες εισοδοί) ο υπολογισμός της αντικειμενικής δεν είναι παρά μία σειρά τριών βημάτων. Αρχικά, υπολογίζεται η μάζα του καρκινικού όγκου όπως αυτή προκύπτει από το σύστημα διαφορικών εξισώσεων του εκάστοτε μαθηματικού μοντέλου, για το σύνολο του χρόνου (εκτιμήσεις) και στη συνέχεια υπολογίζεται το απόλυτο σφάλμα E της εξόδου του μοντέλου (μάζα όγκου) με τις παρατηρηθείσες τιμές της μάζας του όγκου (φυσικό μοντέλο). Η αντικειμενική συνάρτηση f καταλήγει να είναι το αποτέλεσμα του αθροίσματος των τετραγώνων των απόλυτων σφαλμάτων.

$$E_m = | \text{output}_p(t) - \text{output}_m(t) | \quad (4.1)$$

$$f_m = \sum_{i=0}^l E_m^2 \quad (4.2)$$



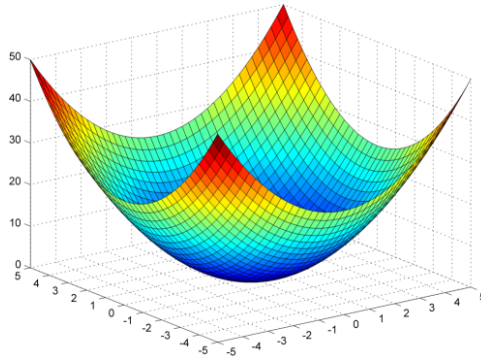
Σχήμα 4.1: Αντίστροφο Πρόβλημα - Σύστημα Ελέγχου

Με αυτό τον τρόπο έχει υπολογιστεί η συνάρτηση κόστους. Αυτή θα είναι και η συνάρτηση για την οποία θα πρέπει να γίνει προσπάθεια να ελαχιστοποιηθεί. Οι τιμές των παραμέτρων για τις οποίες προκύπτει η ελάχιστη τιμή της αποτελούν και τη λύση του αντίστροφου προβλήματος. Το πρόβλημα θα μπορούσε, δηλαδή να θεωρηθεί και ως ένα πρόβλημα μη γραμμικής βελτιστοποίησης και συγκεκριμένα ελαχιστοποίησης, αφού στόχος είναι η έξοδος του μοντέλου να πλησιάζει τα πειραματικά δεδομένα όσο το δυνατό πιο πολύ (ιδανικά $f = 0$) και έτσι θα έχουν βρεθεί οι “σωστοί” συνδυασμοί των τιμών των παραμέτρων. Ιδανικά, η αντικειμενική του συστήματος θα έχει ένα ολικό ελάχιστο π.χ. για ένα μοντέλο τριών παραμέτρων μία πιθανή αναπαράσταση θα μπορούσε να είναι περίπου όπως στο Σχήμα 4.2, ενώ οι τιμές των παραμέτρων αποτελούν τον ολικό ελαχιστοποιητή (global minimum) της f .

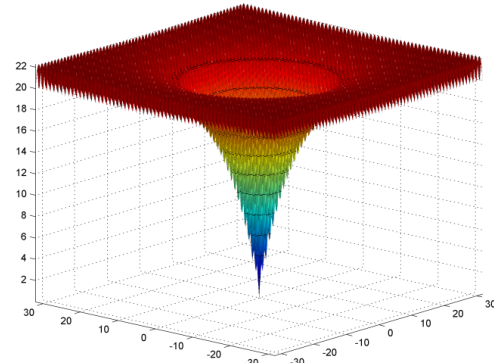
Παρά ταύτα, το σύστημα που περιγράφηκε δεν είναι ιδανικό και αυτό διότι υπάρχουν πάρα πολλά τοπικά ελάχιστα στο διανυσματικό του χώρο. Μία πιο αληθοφανής αναπαράσταση του προβλήματος φαίνεται στο Σχήμα 4.3.

Συνεπώς, απαραίτητη είναι η χρήση ενός αλγορίθμου / μεθόδου σχετικής με την επίλυση προβλήματος βελτιστοποίησης. Υπάρχουν ποικίλες μέθοδοι μη γραμμικής βελτιστοποίησης στη βιβλιογραφία [42] για διάφορες κατηγορίες προβλημάτων με κοινό όμως στόχο την εύρεση βέλτιστης ή κοντά στο βέλτιστο λύσης. Μία από αυτές είναι και ο αλγόριθμος μη γραμμικής βελτιστοποίησης του Box [43]. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου

²<https://www.cs.bham.ac.uk/research/projects/ecb/displayDataset.php?id=105>



Σχήμα 4.2: Αντικειμενική συνάρτηση με ολικό ελάχιστο (ιδανική περίπτωση)¹



Σχήμα 4.3: Αντικειμενική συνάρτηση με ολικό ελάχιστο (ρεαλιστική περίπτωση)²

αποτελεί το γεγονός ότι δεν απαιτείται ο υπολογισμός των παραγώγων των εξισώσεων κατάστασης των μαθηματικών μοντέλων, σε αντίθεση με άλλες μεθόδους όπως η μήτρα Hess των δευτέρων παραγώγων ή η Gradient όπου εκεί είναι απαραίτητος. Ο αλγόριθμος αυτός, ωστόσο, δεν είναι ικανός να χειριστεί περιορισμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν μη γραμμικές ιδιότητες. Το γεγονός όμως ότι τα μαθηματικά μοντέλα που επιλέχθηκαν για μελέτη αποτελούν συστήματα συνήθη διαφορικών εξισώσεων με απουσία μη γραμμικών ιδιοτήτων στους περιορισμούς καθιστούν τον αλγόριθμο αυτό ιδανικό για την εκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων.

4.2 Complex Method

Το 1965 ο M. J. Box υλοποίησε έναν νέο αλγόριθμο (CONstrained siMPLEX ή COMPLEX) για την επίλυση προβλημάτων ελαχιστοποίησης (και μεγιστοποίησης) [43]. Η μέθοδος βασίζεται στην απλή μέθοδο (simplex method). Πιο συγκεκριμένα αποτελεί μία μέθοδο γραμμικής αναζήτησης η οποία αποδεδειγμένα μπορεί να λύσει προβλήματα των οποίων οι αντικειμενικές συναρτήσεις είναι μη γραμμικές με μη γραμμικούς περιορισμούς.

Ο αλγόριθμος εντοπίζει εκείνο το διάνυσμα παραμέτρων, \mathbf{X} για το οποίο η αντικειμενική συνάρτηση $f(\mathbf{X})$ ελαχιστοποιείται. Δεδομένου των περιορισμών, εντοπίζει δηλαδή το ολικό ελάχιστο. Οι περιορισμοί χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, του έμμεσους (b) και τους άμεσους (c) (implicit και explicit αντίστοιχα).

$$\text{Minimize } f(\mathbf{X}) \quad (4.3)$$

$$\text{subject to } g_j(\mathbf{X}) \leq 0, \quad j = 1, 2, \dots, m \quad (4.4)$$

$$x_i^{(l)} \leq x_i \leq x_i^{(u)}, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4.5)$$

Για την εύρεση του ολικού ελαχίστου απαιτείται η δημιουργία ενός αρχικού συνόλου σημείων που βρίσκονται διασκορπισμένα σε τυχαίες θέσεις στο χώρο ικανοποιώντας όλους τους περιορισμούς. Στην περίπτωση που υπάρχουν γραμμικοί περιορισμοί ή/και περιορισμοί ισότητας, τότε αυτή η μέθοδος αναζήτησης δεν ενδείκνυται, διότι υπάρχουν αποδεδειγμένα άλλες πολύ πιο αποδοτικές [44].

Ο αλγόριθμος μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα επαναληπτικά βήματα:

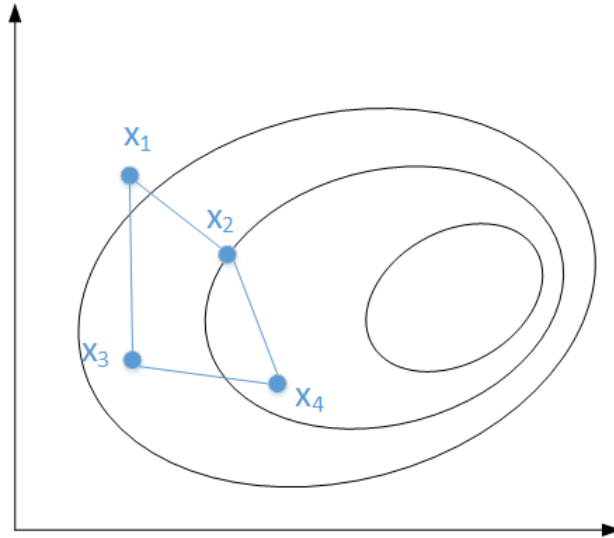
Επαναληπτική Διαδικασία

1. **Εύρεση $k \geq n + 1$ σημείων στο χώρο - n το πλήθος των παραμέτρων - καθένα από τα οποία ικανοποιεί όλους τους m περιορισμούς (εφικτό σημείο - *feasible point*).**

Στην πράξη, ξεκινώντας με μόνο ένα εφικτό σημείο \mathbf{X}_1 το οποίο επιλέγεται κατάλληλα (ικανοποίηση των περιορισμών) δημιουργούνται τα υπόλοιπα $k - 1$ σημεία. Ένα σημείο κατασκευάζεται κάθε φορά με τη χρήση μίας γεννήτριας τυχαίων αριθμών με εύρος τιμών από 0 έως 1.

$$x_{i,j} = x_i^{(l)} + r_{i,j}(x_i^{(u)} - x_i^{(l)}); \quad i = 1, 2, \dots, n; \quad j = 2, 3, \dots, k \quad (4.6)$$

όπου το $x_{i,j}$ είναι το i -στό στοιχείο του σημείου \mathbf{X}_j και το $r_{i,j}$ ο τυχαίος αριθμός με τιμή στο διάστημα $(0, 1)$. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός που δημιουργείται μέσω της εξίσωσης 4.6 ικανοποιεί τους explicit περιορισμούς (Εξίσωση 4.5), όμως είναι πολύ πιθανόν να μην ικανοποιούνται οι implicit περιορισμοί του προβλήματος (Εξίσωση 4.4). Αμέσως μετά τη κατασκευή ενός σημείου γίνεται έλεγχος ικανοποίησης των implicit περιορισμών. Εάν υπάρχει παράβαση, τότε το \mathbf{X}_j μετακινείται απόσταση ίση με το μισό του ευθύγραμμου τμήματος με αρχή το σημείο αυτό καθ' αυτό και τέλος το κέντρο βάρους όλων των αποδεκτών σημείων του πληθυσμού.



Σχήμα 4.4: Αναπαράσταση του σμήνους των τυχαία κατασκευασμένων αρχικών σημείων ενός προβλήματος βελτιστοποίησης με 2 μεταβλητές από τον αλγόριθμο COMPLEX. Οι ελλείψεις αντιστοιχούν στις ισοϋψείς καμπύλες της αντικειμενικής συνάρτησης με το βέλτιστο να βρίσκεται στο δεξιά.

Το κεντροειδές X_0 των αποδεκτών σημείων υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο:

$$X_0 = \frac{1}{j-1} \sum_{l=1}^{j-1} X_l \quad (4.7)$$

Η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι το σημείο να είναι αποδεκτό, δηλαδή να υπάρχει ικανοποίηση όλων των περιορισμών. Κατ' αυτόν τον τρόπο θα δημιουργηθεί ένα αρχικό σμήνος σημείων (X_2, X_3, \dots, X_k) στο χώρο τα οποία ικανοποιούν όλους τους περιορισμούς, explicit και implicit.

* Ο Box προτείνει ο πληθυσμός των σημείων να είναι τουλάχιστο $2n + 1$.

* Όσον αφορά τους explicit περιορισμούς εάν υπάρχει οποιαδήποτε παράβασή τους, τότε μετακινούμε το σημείο τόσο ώστε να βρίσκεται ακριβώς μέσα στα παραβιασθέντα όρια (Εξίσωση 4.5).

2. Εκτίμηση της αξίας της αντικειμενικής συνάρτησης σε καθένα από τα k σημεία.

Το σημείο X_h που παράγει αντικειμενική συνάρτηση με τη μεγαλύτερη αξία από όλα τα υπόλοιπα είναι εκείνο που αντικαθίσταται από ένα νέο σημείο. Η διαδικασία της αντικατάστασης ονομάζεται ανάκλαση (reflection). Η νέα θέση του σημείου υπολογίζεται σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\mathbf{X}_r = (1 + \alpha)\mathbf{X}_o - \alpha\mathbf{X}_h \quad (4.8)$$

όπου α είναι σταθερά με τιμή μεγαλύτερη ή ίση του 1 και το \mathbf{X}_o το κέντρο βάρους όλων των σημείων εκτός του \mathbf{X}_h .

$$\mathbf{X}_o = \frac{1}{(k-1)} \sum_{l=1, l \neq h}^k \mathbf{X}_l \quad (4.9)$$

3. Έλεγχος του υποψήφιου σημείου για ικανοποίηση περιορισμών.

Εάν το σημείο \mathbf{X}_r ικανοποιεί όλους τους περιορισμούς, και η αξία της αντικειμενικής του είναι μικρότερη από την αξία της αντικειμενικής του \mathbf{X}_h ($f(\mathbf{X}_r) < f(\mathbf{X}_h)$), τότε η κορυφή \mathbf{X}_h αντικαθίσταται από το \mathbf{X}_r και ο αλγόριθμος επιστρέφει στο βήμα 2. Αντίθετα, εάν $f(\mathbf{X}_r) \geq f(\mathbf{X}_h)$ ένα νέο δοκιμαστικό σημείο \mathbf{X}_r δημιουργείται μειώνοντας την τιμή του α κατά το ήμισυ στην εξίσωση \mathbf{X}_r (4.8) και ελέγχεται η ικανοποίηση της σχέσης $f(\mathbf{X}_r) < f(\mathbf{X}_h)$. Αν $f(\mathbf{X}_r) \geq f(\mathbf{X}_h)$, η διαδικασία αναζήτησης ενός νέου σημείου με μειωμένη τιμή του α επαναλαμβάνεται ξανά και εάν είναι αναγκαίο συνεχίζεται μέχρι η τιμή της παραμέτρου α να γίνει μικρότερη από μία προκαθορισμένη σταθερά ϵ , της οποίας η τιμή μπορεί να θεωρηθεί ίση με 10^{-6} .

Στη περίπτωση που δεν παρατηρείται πρόοδος στην τιμή της αντικειμενικής, ώστε $f(\mathbf{X}_r) < f(\mathbf{X}_h)$ ακόμη και με πολύ μικρό α , το σημείο \mathbf{X}_r διαγράφεται και η όλη διαδικασία της ανάκλασης ξεκινά από την αρχή. Αυτή τη φορά γίνεται χρήση του σημείου με τη δεύτερη μεγαλύτερη τιμή αντικειμενικής συνάρτησης (αντί του \mathbf{X}_h).

Το νέο σημείο \mathbf{X}_r ελέγχεται κάθε φορά για παραβάσεις οποιουδήποτε περιορισμού. Εάν υπάρχει παράβαση των explicit περιορισμών τότε το σημείο μετακινείται κατά μία μικρή απόσταση μέσα στο παραβιασμένο όριο. Σε περίπτωση που εντοπίζεται παράβαση των implicit περιορισμών, το σημείο μεταφέρεται σε νέα θέση. Κάθε φορά μετακινείται προς την κατεύθυνση του κέντρου βάρους των υπόλοιπων σημείων και σε απόσταση ίση με το μισό από του ευθύγραμμου τμήματος που τα ενώνει.

$$(\mathbf{X}_r)_{new} = \frac{1}{2}(\mathbf{X}_o + \mathbf{X}_r) \quad (4.10)$$

4. Έλεγχος σύγκλισης και τερματισμού του αλγορίθμου.

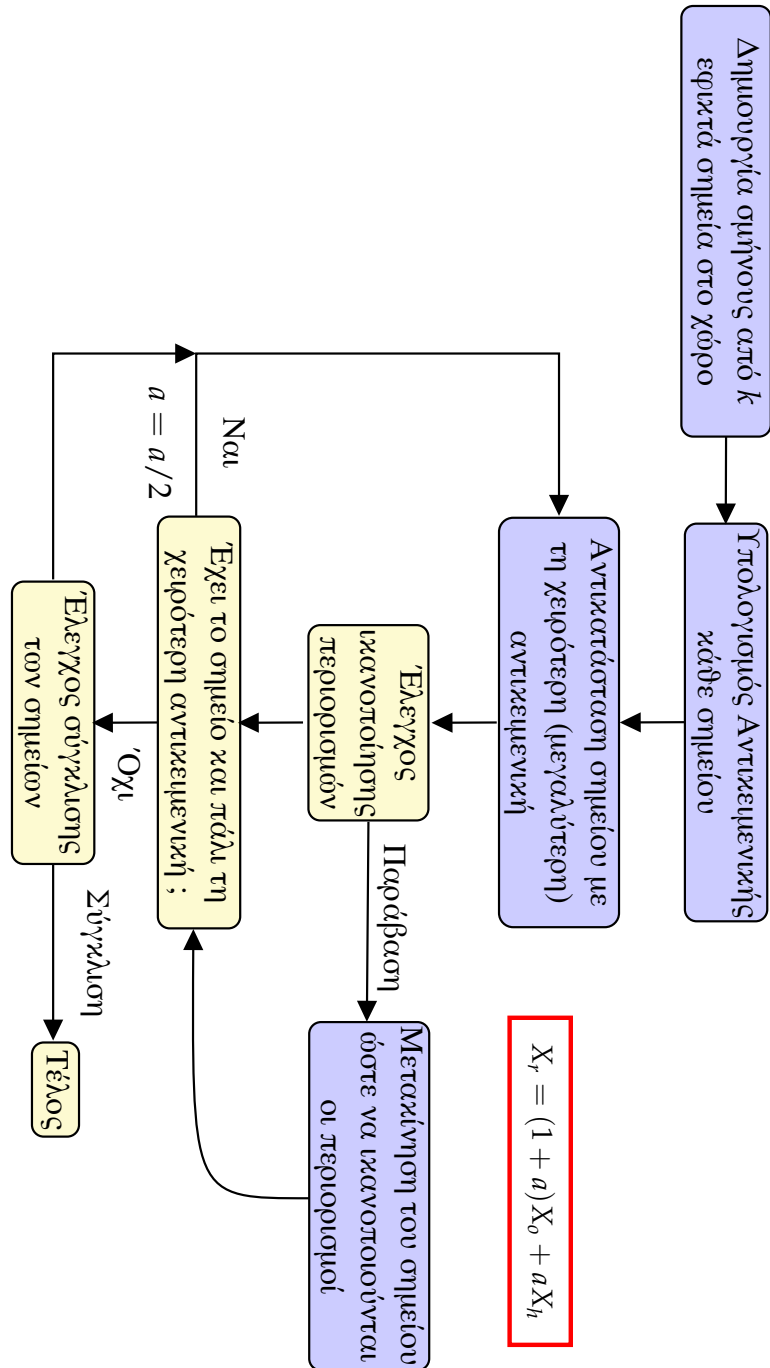
Κάθε φορά που το “χειρότερο” σημείο του σμήνους αντικαθίσταται από ένα νέο με χαμηλότερη αξία αντικειμενικής, πραγματοποιείται έλεγχος σύγκλισης των σημείων με σκοπό τον τερματισμό του αλγορίθμου και την επιστροφή του σημείου που αντιστοιχεί στην αντικειμενική με την μικρότερη αξία και επομένως του ολικού ελαχίστου. Για να υπάρχει σύγκλιση, πρέπει να ικανοποιείται υποχρεωτικά μία από τις παρακάτω συνθήκες:

- Το σμήνος έχει συρρικνωθεί σε μεγάλο βαθμό. Αυτό σημαίνει ότι η απόσταση μεταξύ δύο οποιοδήποτε σημείων του πληθυσμού $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k$ είναι μικρότερη από μία σταθερά ϵ_1 της οποίας η τιμή είναι πολύ μικρή.
- Η τυπική απόκλιση (standard deviation) της αξίας της αντικειμενικής συνάρτησης είναι πολύ μικρή, π.χ.

$$\left\{ \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k [f(\mathbf{X}_{\sim}) - f(\mathbf{X}_j)]^2 \right\}^{1/2} \leq \epsilon_2 \quad (4.11)$$

όπου \mathbf{X}_{\sim} είναι το κέντρο βάρους όλων των σημείων του πληθυσμού, και $\epsilon_2 > 0$ είναι ένας πολύ μικρός αριθμός.

Το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου φαίνεται στο Σχήμα 4.5.



Σχήμα 4.5: Απλοποιημένο διάγραμμα ροής της μεθόδου βελτιστοποίησης COMPLEX.

Κεφάλαιο 5

Εκτίμηση των Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μοντέλων Εξισώσεων Κατάστασης Αναχαίτισης της Ανάπτυξης του Καρκινικού Όγκου

Μεγάλο τμήμα της εργασίας αυτής εστιάζει στην εκτίμηση των άγνωστων τιμών των παραμέτρων των μη γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης για την αναχαίτιση της ανάπτυξης του όγκου με τη βοήθεια του αλγορίθμου μη γραμμικής βελτιστοποίησης του Box . Η εύρεση εκείνων των τιμών των παραμέτρων παίζει καθοριστικό ρόλο στη σωστή εκτίμηση της εξέλιξης της μάζας του όγκου στο χρόνο. Έτσι, σε αυτό το κεφάλαιο αρχικά παρουσιάζονται και περιγράφονται τα μέτρα αξιολόγησης με βάση τα οποία ελέγχονται οι εκτιμήσεις. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται μία σύντομη περιγραφή της διαδικασίας που ακολουθείται για να πραγματοποιηθεί μία εκτίμηση. Το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τη μελέτη, εκτίμηση και αξιολόγηση των εκτιμήσεων των παραμέτρων από έξι διαφορετικές περιπτώσεις με τη χρήση *in vivo* εργαστηριακών-πειραματικών δεδομένων. Αρχικά, εκτιμώνται οι παράμετροι για την περίπτωση της ανάπτυξης του όγκου δίχως την εφαρμογή κάποιας χημειοθεραπευτικής αγωγής. Έπειτα, εξετάζονται διάφορες περιπτώσεις - προβλήματα που αφορούν καρκινικούς όγκους υπό την χορήγηση ενός πειραματικού αντινεοπλασματικού φαρμάκου. Ειδικότερα, για το μοντέλο του ενός φαρμάκου επιλέχθηκαν περιπτώσεις που αφορούσαν τη χορήγηση του πειραματικού φαρμάκου A (Drug A) ενός άλλου, της γεμοιταβίνης (gemcitabine ή Gem) αλλά και της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU). Φυσικές ουσίες για την αντιμετώπιση κακοηθών νεοπλασιών, όπως η σκλαρεόλη (sclareol) [45] δεν χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση παραμέτρων του μοντέλου, αφενός γιατί δεν εντοπίστηκαν φαρμακοκινητικά δεδομένα στη βιβλιογραφία και έτσι το μαθηματικό μοντέλο δεν θα μπορούσε να αναπτυχθεί, αφετέρου διότι δεν είναι ευρεία η χρήση του σε θεραπευτικά σχήματα. Τέλος, για το μαθηματικό μοντέλο των δύο φαρμάκων μελετώνται δύο άλλες περιπτώσεις, αυτές των συνδυασμών

της 5-φθοριοουρακίλης και της ιρινοτεκάνης (ιρινοτεξαν ή CPT-11) με την πειραματική φαρμακευτική ουσία C2 (Drug C2) και εκτιμώνται οι παράμετροί τους.

5.1 Μέτρα Αξιολόγησης των Εκτιμήσεων

Πριν την εκτενή παρουσίαση της διαδικασίας που ακολουθήθηκε για τον προσδιορισμό των τιμών των παραμέτρων των δύο μοντέλων, κρίνεται απαραίτητη η αναφορά του τρόπου και των εργαλείων με τα οποία ελέγχεται η ποιότητα των εκτιμήσεων που προέκυψαν. Υπάρχουν πολλά και διαφορετικά μέτρα αξιολόγησης της ποιότητας των εκτιμήσεων. Στις επόμενες σειρές θα παρουσιαστούν και θα περιγραφούν συνοπτικά όλα εκείνα τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν είτε άμεσα είτε έμμεσα (π.χ. για τον υπολογισμό άλλων σφαλμάτων/μέτρων) για το σκοπό αυτό.

- Σχετικό σφάλμα (*RE*)

Ορίζεται ως η απόλυτη διαφορά της παρατηρηθείσας τιμής με αυτή της εκτιμώμενης διαιρούμενη με την παρατηρηθείσα τιμή:

$$RE = \frac{| observed - estimated |}{observed} \quad (5.1)$$

Το μέτρο αυτό δείχνει πόσο καλή είναι μία εκτίμηση και επομένως πόσο καλά προσεγγίζει το μαθηματικό μοντέλο (με τις εκτιμώμενες τιμές των παραμέτρων) τις πειραματικές μετρήσεις. Το σύνολο τιμών του ανήκει στο κλειστό διάστημα $[0, 1]$ και προφανώς, όσο μικρότερο είναι το σχετικό σφάλμα τόσο καλύτερη είναι η εκτίμηση.

- Μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα (*Mean Absolute Percent Error - MAPE*)

Το μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα ορίζεται ως ο μέσος όρος του πηλίκου της διαφοράς παρατηρηθέντων με τις εκτιμώμενες(προβλεπόμενες) τιμές προς τις παρατηρηθείσες τιμές.

$$MAPE = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \left| \frac{observed - predicted}{observed} \right|_i 100 \quad (5.2)$$

Ανήκει στην κατηγορία των ποσοστιαίων μέτρα, δηλαδή μέτρων που εκφράζουν το σφάλμα ως κάποιο ποσοστό. Όσο χαμηλότερο είναι το ποσοστό τόσο καλύτερη είναι και η ακρίβεια της εκτίμησης.

- Τετραγωνικό σφάλμα (SE)

Υπολογίζεται ως το τετράγωνο του σχετικού σφάλματος:

$$SE = RE^2 \quad (5.3)$$

- Μέσο τετραγωνικό σφάλμα (MSE)

Είναι ίσως το πιο γνωστό κριτήριο σύγκρισης και αξιολόγησης εκτιμήσεων και ισούται με τον μέσο όρο των τετραγωνικών σφαλμάτων:

$$MSE = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l SE_i \quad (5.4)$$

όπου l το πλήθος των εκτιμήσεων.

Αποτελεί ένα καλό δείκτη για τη συνολική αξιολόγηση των εκτιμήσεων που δίνει το μοντέλο (με τις εκτιμημένες παραμέτρους).

- Τυπικό σφάλμα ($RMSE$)

Το συγκεκριμένο σφάλμα βασίζεται σε αυτό του μέσου τετραγωνικού σφάλματος και υπολογίζεται ως η τετραγωνική ρίζα του:

$$RMSE = \sqrt{MSE} \quad (5.5)$$

Υπολογίζοντας την τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος υπάρχει άμεση σύγκριση με τα παρατηρηθέντα δεδομένα, αφού οι μονάδες μέτρησής τους ταυτίζονται.

5.2 Μεθοδολογία Εκτίμησης των Παραμέτρων

Η εκτίμηση των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων αποτελεί ένα αντίστροφο πρόβλημα και ειδικότερα ένα πρόβλημα μη γραμμικής βελτιστοποίησης. Η γνώση μόνο των παρατηρηθέντων τιμών της μάζας της κακοήθειας και των μη γραμμικών εξισώσεων των μαθηματικών μοντέλων και η ανάγκη εύρεσης των τιμών των παραμέτρων που ελαχιστοποιούν την αντικειμενική συνάρτηση οδήγησε στη χρήση του αλγόριθμου βελτιστοποίησης του M. J. Box. Για τη σωστή λειτουργία του αλγόριθμου και την εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου είναι απαραίτητος ο καθορισμός τριών στοιχείων, του

μεγέθους του πληθυσμού των σημείων στο χώρο, των παραμέτρων που είναι σχετικές με τη σύγκλιση και τον τερματισμό του αλγορίθμου, καθώς και των περιορισμών των παραμέτρων του μοντέλου.

Δεδομένου ότι ο αριθμός των παραμέτρων του απλού μοντέλου ισούται με πέντε ($n = 5$), το σμήνος των σημείων k στο χώρο πρέπει να είναι στον αριθμό τουλάχιστον $n + 1$, δηλαδή 6. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 4 προτείνεται ο αριθμός αυτός να ξεπερνά το $2n + 1$ και για την περίπτωση του απλού TGI model θα πρέπει να ισχύει $k \geq 11$. Για τον λόγο αυτό μία καλή επιλογή για το πλήθος των σημείων που θα δημιουργηθούν στο χώρο θεωρήθηκε το $k = 20$. Με την ίδια λογική επιλέχθηκε και το μέγεθος του πληθυσμού των αρχικών σημείων για το μοντέλο με τις δύο φαρμακευτικές ουσίες. Στην προκειμένη περίπτωση, επειδή οι παράμετροι είναι επτά στον αριθμό ($n = 7$) και πρέπει να ισχύει ότι $k \geq 15$, ο πληθυσμός ορίστηκε ως ένα σύνολο $k = 25$ σημείων, με το πρώτο από αυτά να αποτελεί το εφικτό σημείο του σμήνους. Καθένα από τα σημεία του σμήνους μπορεί να σχηματιστεί από τον συνδυασμό των τιμών των παραμέτρων του κάθε μοντέλου. Για παράδειγμα, ένα σημείο του σμήνους από το απλό μοντέλο είναι ουσιαστικά ένα διάνυσμα αποτελούμενο από πέντε στοιχεία, δηλαδή ένα σημείο με αναπαράσταση σε 5-διάστατο χώρο. Όμοια, για το μοντέλο των δύο φαρμάκων το κάθε σημείο αποτελούνταν από επτά στοιχεία, δηλαδή ο πληθυσμός των σημείων βρισκόταν στον 7-διάστατο χώρο. Τα εφικτά σημεία και για τα δύο μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν, επιλέχθηκαν με τρόπο τυχαίο με την προϋπόθεση ωστόσο ότι οι τιμές κάθε παραμέτρου δεν παραβίαζαν κανέναν περιορισμό. Προφανώς κάθε πρόβλημα είναι μοναδικό και επομένως μπορούν να επιλεγούν διαφορετικά και ίσως πιο "σωστά" εφικτά σημεία για κάθε περίπτωση. Οι τιμές αυτές παρουσιάζονται στους Πίνακες 5.1 και 5.2.

Πίνακας 5.1: Εφικτό σημείο TGI model.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Τιμή
k_1	$1/day$	0.1
k_2	$ml/ng/day$	$3.0E - 4$
λ_0	$1/day$	0.1
λ_1	g/day	0.1
w_0	g	0.1

Για να τερματίσει ο αλγόριθμος και να επιστραφεί ο συνδυασμός τιμών των παραμέτρων με τη μικρότερη αντικειμενική συνάρτηση πραγματοποιείται σε κάθε αντικατάσταση

Πίνακας 5.2: Εφικτό σημείο TGIadd model.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Τιμή
k_{1A}	$1/day$	0.1
k_{1B}	$1/day$	$3.0E - 4$
k_{2A}	$ml/ng/day$	0.1
k_{2B}	$ml/ng/day$	$3.0E - 5$
λ_0	$1/day$	0.1
λ_1	g/day	0.1
w_0	g	0.1

ενός σημείου έλεγχος σύγκλισης. Οι σταθερές ϵ_1 και ϵ_2 είναι αυτές που καθορίζουν πότε η σύγκλιση είναι ικανοποιητική για να τερματίσει ο αλγόριθμος. Επομένως, για αυτές τις δύο σταθερές αντιστοιχήθηκε η πολύ μικρή τιμή του 10^{10} . Με τη τιμή αυτή εξασφαλίζεται ότι η σύγκλιση θα είναι παραπάνω από ικανοποιητική.

Το τελευταίο στοιχείο αφορά τους περιορισμούς, δηλαδή ποια θα είναι τα επιτρεπόμενα όρια τιμών μέσα στα οποία μπορούν οι παράμετροι του κάθε μοντέλου να πάρουν τιμές. Ήδη είναι γνωστό ότι οι παράμετροι που αφορούν τον εκθετικό και γραμμικό ρυθμό ανάπτυξης του όγκου πρέπει να έχουν θετικές τιμές ($\lambda_0, \lambda_1 > 0$). Για τη παράμετρο w_0 είναι αυτονόητο ότι θα πρέπει να είναι θετική, αφού υποδεικνύει τη μάζα του όγκου κατά τη μεταμόσχευση του στο ποντίκι. Τέλος, σχετικά με την σταθερά μετάβασης k_1 αλλά και με τον δείκτη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου k_2 θεωρήθηκε ότι οι τιμές τους θα πρέπει να είναι θετικές. Οι παράμετροι k_{1A} , k_{1B} και k_{2A} , k_{2B} που αφορούν το μη γραμμικό μαθηματικό μοντέλο με χορήγηση δύο αντικαρκινικών μοντέλων (TGIadd) και αντιστοιχούν στο κάθε ένα από τα δύο φάρμακα έχουν ακριβώς το ίδιο σύνολο τιμών με αυτό των k_1 και k_2 αντίστοιχα. Και στις δύο περιπτώσεις - μοντέλα ορίστηκαν συγκεκριμένα άνω όρια τα οποία παρουσιάζονται στους Πίνακες 5.3 και 5.4.

Πίνακας 5.3: Περιορισμοί παραμέτρων TGI model.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Σύνολο Τιμών
k_1	$1/day$	(0, 1)
k_2	$ml/ng/day$	(0, $10E - 3$)
λ_0	$1/day$	(0, 1)
λ_1	g/day	(0, 1)
w_0	g	(0, 1)

Η διαδικασία εκτίμησης των παραμέτρων είναι ουσιαστικά η εφαρμογή του αλγορίθμου COMPLEX στο μοντέλο. Με τον όρο μοντέλο εννοούνται η αντικειμενική συνάρτηση και

Πίνακας 5.4: Περιορισμοί παραμέτρων TGIadd model.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Σύνολο Τιμών
k_{1A}	$1/day$	$(0, 1)$
k_{1B}	$1/day$	$(0, 1)$
k_{2A}	$ml/ng/day$	$(0, 10E - 3)$
k_{2B}	$ml/ng/day$	$(0, 10E - 3)$
λ_0	$1/day$	$(0, 1)$
λ_1	g/day	$(0, 1)$
w_0	g	$(0, 1)$

οι παράμετροί του. Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης με την επαναληπτική διαδικασία που περιγράφηκε προσπαθεί να ελαχιστοποιήσει την αντικειμενική συνάρτηση και να φέρει την τιμή της όσο πιο κοντά στο μηδέν. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας εκτίμησης των παραμέτρων του μοντέλου είναι γνωστή πλέον η ομάδα των τιμών, δηλαδή το σημείο εκείνο του χώρου η αντικειμενική συνάρτηση του οποίου έχει την μικρότερη τιμή (ελάχιστο). Το πόσο “καλές” είναι οι τιμές που έχουν εκτιμηθεί εξαρτάται από το πόσο καλά εφαρμόζει η καμπύλη ανάπτυξης της κακοήθειας στα παρατηρηθέντα δεδομένα. Το μέγεθος του σφάλματος αποτελεί το μέτρο αξιολόγησης και είναι ανάλογο του πόσο καλό είναι το fitting και εν συνεχεία οι εκτιμήσεις. Αξίζει να αναφερθεί ότι η καμπύλη ανάπτυξης του όγκου εξάγεται μετά από προσομοίωση, δηλαδή εφαρμογή των τιμών που αντιστοιχούν σε κάθε μία από τις παραμέτρους, στο μοντέλο.

5.3 Αποτελέσματα - Μαθηματικό Μοντέλο Χορήγησης Ενός Αντικαρκινικού Φαρμάκου

5.3.1 Περίπτωση Μελέτης: Καμία θεραπεία

Πριν εκτιμηθούν οι παράμετροι των δύο μαθηματικών μοντέλων για τις περιπτώσεις που ο όγκος προσβάλλεται από ένα ή περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα, κρίθηκε σκόπιμο να εκτιμηθούν οι παράμετροι του μη γραμμικού μοντέλου εξισώσεων όταν δεν χορηγείται κανένα φάρμακο. Ως πρώτη λοιπόν περίπτωση μελέτης, θεωρήθηκε αυτή κατά την οποία ο όγκος αφήνεται να αναπτυχθεί χωρίς καμία εξωτερική παρέμβαση, είτε αυτή είναι κάποια ακτινοβολία είτε χειρουργική επέμβαση ή κάποιο αντινεοπλασματικό φάρμακο όπως γίνεται στις υπόλοιπες περιπτώσεις που μελετήθηκαν και θα παρουσιαστούν στα επόμενα μέρη του κεφαλαίου.

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα που προήλθαν από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε ζώα και συγκεκριμένα σε ποντίκια, τα οποία έφεραν ξеноγραφήματα όγκων (ανθρώπινος καρκίνος του παγκρέατος) και δεν ακολούθησαν καμία θεραπευτική αγωγή (control group). Αφορούν τη μεταβολή του όγκου (volume - mm^3) της κακοήθειας στην πάροδο του χρόνου. Ωστόσο, επειδή στο μοντέλο μελετάται η μάζα της κακοήθειας, θεωρήθηκε καλύτερο να μετατραπεί ο όγκος σε μάζα (g) σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\text{Tumor weight(g)} = \frac{\text{length(mm)} \cdot \text{width}^2(mm^2)}{1000} \rho \quad (5.6)$$

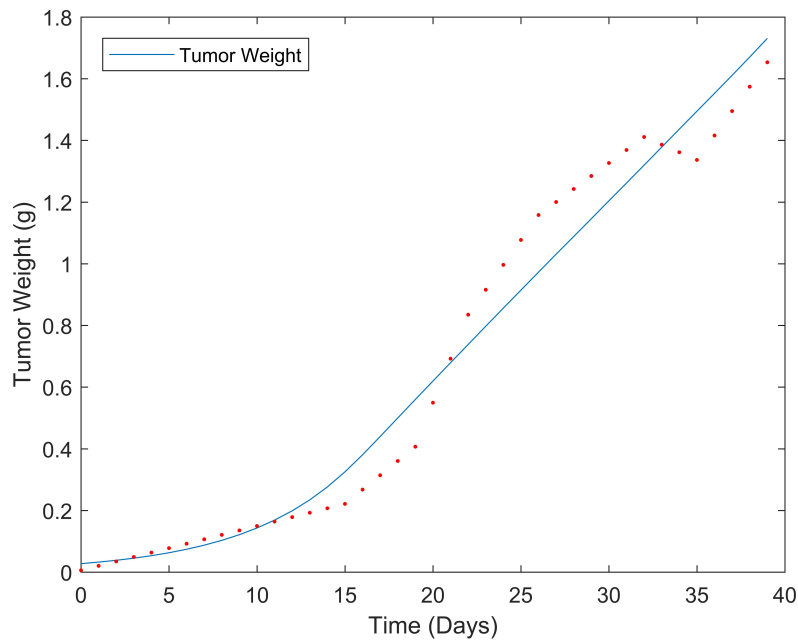
*Η πυκνότητα του καρκινικού ιστού θεωρήθηκε $\rho = 1 \text{ mg/mm}^3$.

Οι τιμές των παραμέτρων αλλά και τα αποτελέσματα από την φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση της μεταβολής του όγκου χωρίς να εφαρμόζεται κάποια αντικαρκινική θεραπεία παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 5.5 και Σχήμα 5.1). Δεδομένου ότι τα πειραματόζωα δεν λαμβάνουν κάποιο φάρμακο, δεν νοούνται δευτερογενείς παράμετροι και για αυτό δεν παρουσιάζονται εκτιμήσεις τους.

Πίνακας 5.5: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (Καμία θεραπεία - Control).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_1	$1/\text{day}$	0.1741
k_2	$ml/ng/\text{day}$	0.0278
λ_0	$1/\text{day}$	0.1640
λ_1	g/day	0.0595
w_0	g	0.0275

Το σφάλμα που υπολογίστηκε έπειτα από προσομοίωση της εξέλιξης του όγκου είναι πολύ μικρό ($MSE = 0.009616 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.098060 \text{ g}$). Μπορεί κανείς να παρατηρήσει ότι η καμπύλη ανάπτυξης του όγκου έχει εφαρμόσει πολύ καλά στα παρατηρηθέντα δεδομένα (Σχήμα 5.1). Αυτό είναι και ένα αρχικό δείγμα επιβεβαίωσης του γεγονότος ότι ο αλγόριθμος μπορεί να εκτιμήσει πολύ καλά τις τιμές των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων.



Σχήμα 5.1: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια χωρίς κάποια θεραπεία (Control group) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX.

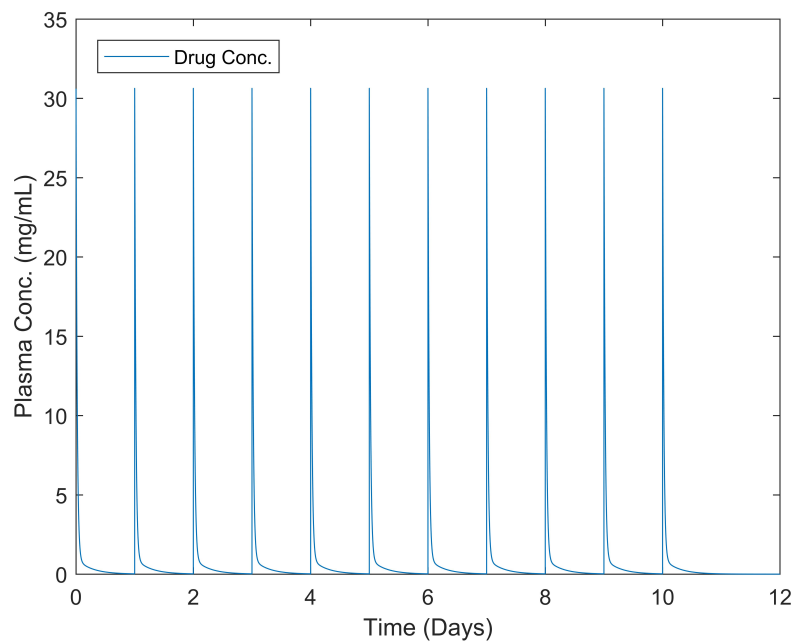
5.3.2 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Πειραματικού Φαρμάκου Α

Στη δεύτερη περίπτωση εκτίμησης των παραμέτρων μελετήθηκε το πειραματικό αντι-καρκινικό φάρμακο Α (Drug Α). Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από αθυμικά ποντίκια, τα οποία έφεραν ξενογραφήματα όγκων A2780 (ανθρώπινος καρκίνος των ωοθηκών) και ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή με 60 mg/kg φαρμάκου Α. Η χορήγηση του φαρμάκου πραγματοποιούνται εφ' άπαξ ενδοφλέβια (i.v. bolus) μία φορά την ημέρα για 11 ημέρες (qdx11) με ημέρα έναρξης την 9^η από τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Τα δεδομένα καλύπτουν μία χρονική περίοδο μεγέθους 33^{ων} ημερών.

Οι ποσοτικές μεταβολές που επέρχονται με την πάροδο του χρόνου στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα μετά τη χορήγηση του, δηλαδή η φαρμακοκινητική (PK) του, περιγράφηκε με τη χρήση ενός δι-διαμεριστικού μοντέλου (two compartment model). Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σύμφωνα με τη βιβλιογραφία φαίνονται στον Πίνακα 5.6. Η συγκέντρωση του φαρμάκου και το πως αυτή μεταβάλλεται στο χρόνο προέκυψε έπειτα από προσομοίωση με χρήση του δι-διαμεριστικού μοντέλου (Σχήμα 5.2).

Πίνακας 5.6: Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι του φαρμάκου A.

V_1	k_{10}	k_{12}	k_{21}
(liter/kg)	(1/h)	(1/h)	(1/h)
1.96	1.56	0.552	0.233

Σχήμα 5.2: Μεταβολή συγκέντρωσης του αντικαρκινικού φαρμάκου A σε θεραπευτική αγωγή των 60 mg/kg qdx11 i.v. χορηγούμενο.

Οι τιμές των παραμέτρων καθώς και τα αποτελέσματα από την φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 5.7, Πίνακας 5.8 και Σχήμα 5.3).

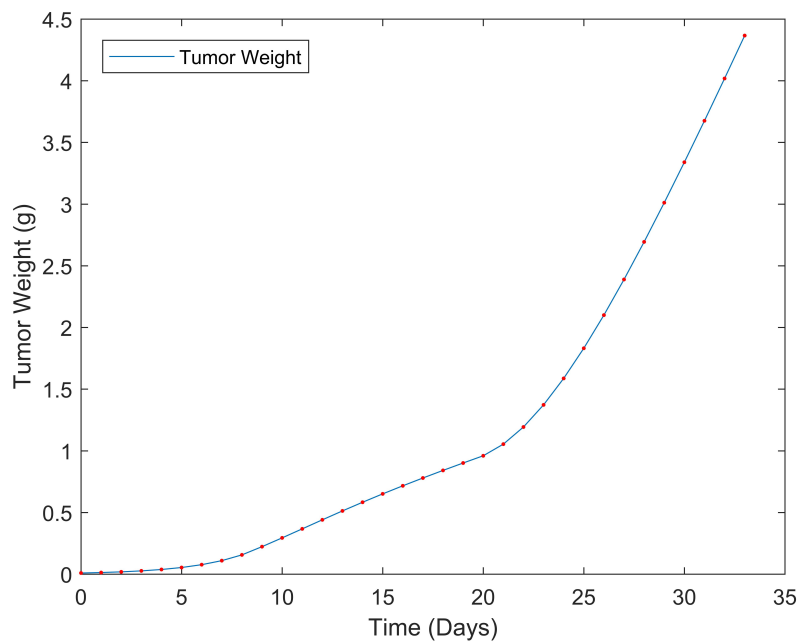
Πίνακας 5.7: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (60 mg/kg φαρμάκου A qdx11 i.v. χορηγούμενου).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_1	1/day	0.3622
k_2	ml/ng/day	0.0004
λ_0	1/day	0.3573
λ_1	g/day	0.3646
w_0	g	0.0088

Πίνακας 5.8: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (60 mg/kg φαρμάκου A qdx11 i.v. χορηγούμενου).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	mg.day/ml	9.0167
TEI	days	9.5339
C_T	ng/ml	945.75
C_l	l/hour	0.4567

Όπως μπορεί κανείς να παρατηρήσει, η καμπύλη ανάπτυξης του όγκου που εξήχθη από το μοντέλο έχει προσαρμοστεί με πολύ μεγάλη ακρίβεια στα παρατηρηθέντα δεδομένα (Σχήμα 5.3). Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από το μέγεθος των σφαλμάτων ($MSE = 0.000116E - 3 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.000340 \text{ g}$). Μπορούμε λοιπόν να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι ο COMPLEX έχει μπορέσει να εκτιμήσει σωστά τις παραμέτρους του μοντέλου για το συγκεκριμένο φάρμακο.



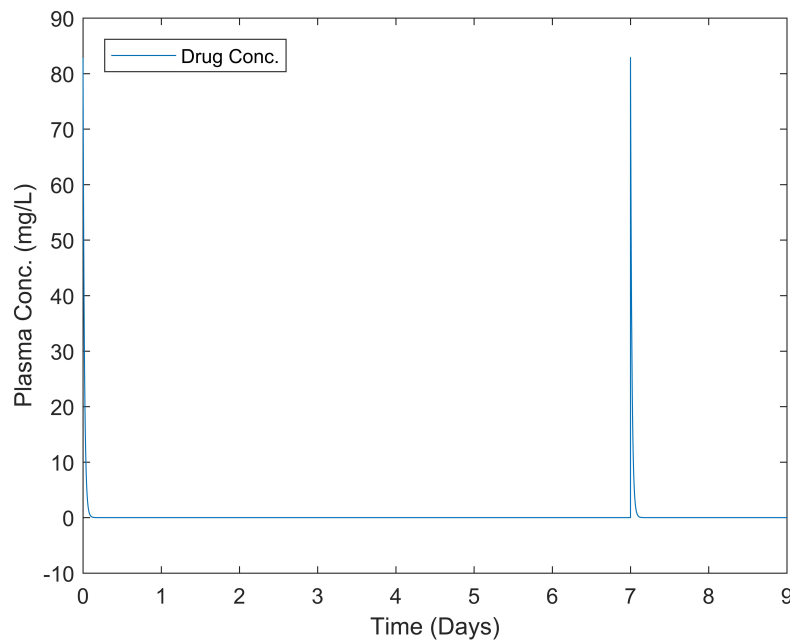
Σχήμα 5.3: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση του φαρμάκου A [$60 \text{ mg/kg qdx11 i.v.}$ από την 9^η ημέρα] με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX.

5.3.3 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Γεμισιταβίνης

Στη τρίτη περίπτωση εκτίμησης των παραμέτρων μελετήθηκε η αντινεοπλασματική φαρμακευτική ουσία γεμισιταβίνη (Gemcitabine ή Gem). Το φάρμακο αυτό είναι σε κλινική χρήση και χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παγκρέατος. Όπως και στη πρώτη περίπτωση, τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προήλθαν από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας [46]. Στα ποντίκια, τοποθετήθηκαν ξενομοσχεύματα από ανθρώπινο καρκίνο του παγκρέατος και στη συνέχεια ακολουθήθηκε θεραπευτική αγωγή με γεμισιταβίνη. Τα δεδομένα και εδώ αφορούν τη μεταβολή του όγκου της κακοήθειας στην πάροδο του χρόνου.

Η χορήγηση της γεμισιταβίνης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ενδοπεριτοναϊκή έγχυσης (intra peritoneal ή ip). Η δόση ήταν μεγέθους 100 mg/kg και χορηγήθηκε 2 φορές σε χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας (7 ημέρες απόσταση μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης}) με ημέρα έναρξης την 19^η από τη στιγμή της μεταμόσχευσης του όγκου. Τα δεδομένα καλύπτουν μία χρονική περίοδο μεγέθους 39 ημερών.

Οι μεταβολές που προκαλούνται με την πάροδο του χρόνου στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα μετά τη χορήγησή του, περιγράφηκαν σε αυτό το φάρμακο με τη χρήση μονο-διαμεριστικού μοντέλου (one-compartment model) χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη βιβλιογραφία [47]. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο χρόνο προέκυψε έπειτα από προσομοίωση με χρήση του μονο-διαμεριστικού μοντέλου (Σχήμα 5.4).



Σχήμα 5.4: Μεταβολή συγκέντρωσης της γεμισιταβίνης σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη.

Οι τιμές των παραμέτρων καθώς και τα αποτελέσματα από την φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση της πορείας του όγκου σε θεραπεία με τη φαρμακευτική ουσία γεμισιταβίνη παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 5.9, Πίνακας 5.10 και Σχήμα 5.5).

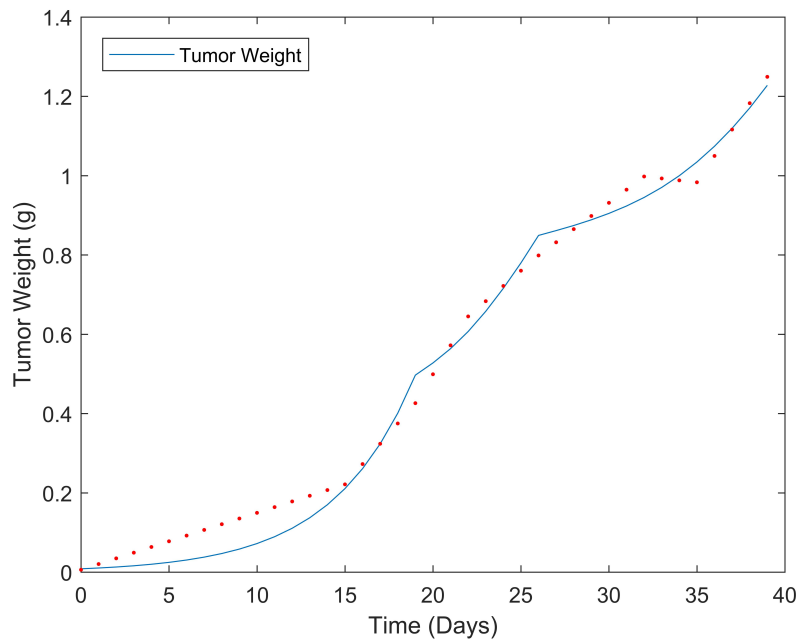
Πίνακας 5.9: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine ip χορηγούμενη).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_1	1/day	0.1091
k_2	ml/ng/day	0.0006
λ_0	1/day	0.1637
λ_1	g/day	0.0928
w_0	g	0.0213

Πίνακας 5.10: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine ip χορηγούμενη).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	mg.day/ml	2.8990
TEI	days	11.053
C_T	ng/ml	262.27
C_l	l/hour	2.8861

Όπως και στη περίπτωση του φαρμάκου A που μελετήθηκε προηγουμένως, μπορεί κανείς να παρατηρήσει ότι η καμπύλη ανάπτυξης του όγκου έχει προσαρμοστεί και πάλι με πολύ μεγάλη ακρίβεια στα παρατηρηθέντα δεδομένα (Σχήμα 5.5). Αυτό μπορεί εύκολα να επιβεβαιωθεί και από το μέγεθος του σφάλματος που και σε αυτή τη περίπτωση είναι μικρό ($MSE = 0.001691 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.041116 \text{ g}$).

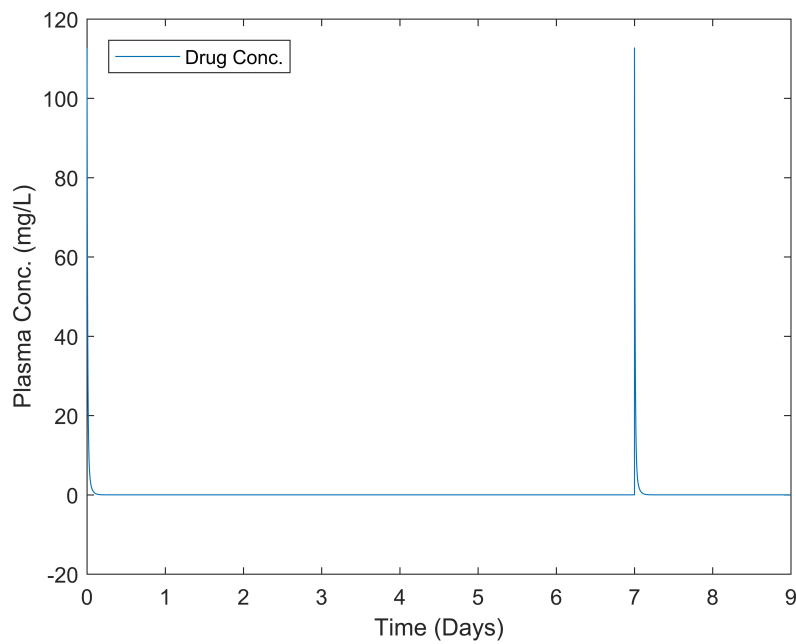


Σχήμα 5.5: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση γεμισταβίνης [100 mg/kg ip την 19^η και 26^η ημέρα] με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX.

Στην περίπτωση της γεμισταβίνης, εκτός από την εκτίμηση των παραμέτρων με τα φαρμακοκινητικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν παραπάνω, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι του μοντέλου χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητικά δεδομένα της γεμισταβίνης από τη βιβλιογραφία [40] που ωστόσο δεν αντιστοιχούσαν στη ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της αλλά σε αυτή της ενδοφλέβιας. Πιο συγκεκριμένα, η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου στο χρόνο εξήχθη χρησιμοποιώντας ένα δι-διαμεριστικό μοντέλο. Στον Πίνακα 5.11 και στο Σχήμα 5.6 παρουσιάζονται οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν καθώς η καμπύλη συγκέντρωσης του φαρμάκου.

Πίνακας 5.11: Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι της γεμισταβίνης (iv).

V_1	k_{10}	k_{12}	k_{21}
(liter/kg)	(1/h)	(1/h)	(1/h)
0.8872	4.053	0.849	1.883



Σχήμα 5.6: Μεταβολή συγκέντρωσης της γεμισιταβίνης σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg iv χορηγούμενη.

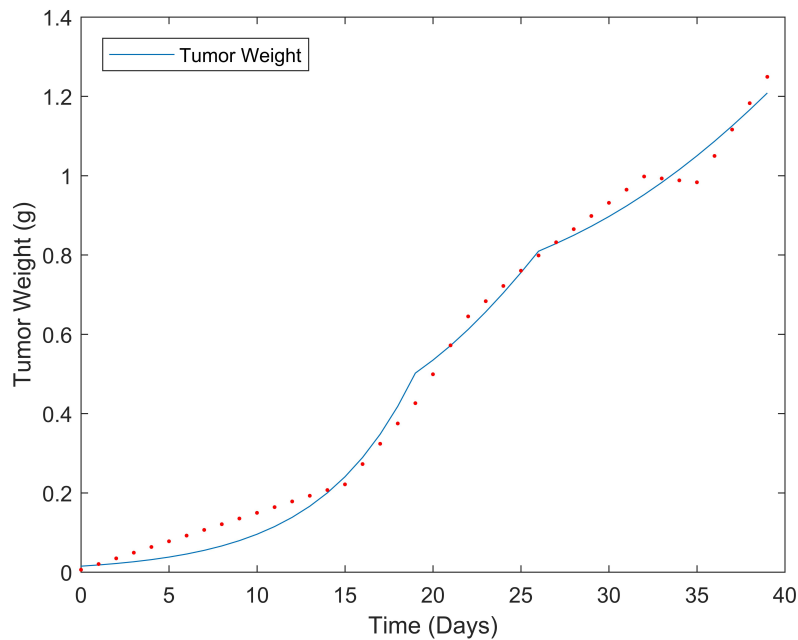
Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου αλλά και τα αποτελέσματα από την μοντελοποίηση της ανάπτυξης του όγκου με τα διαφορετικά όμως φαρμακοκινητικά δεδομένα της γεμισιταβίνης που παρουσιάστηκαν παραπάνω, παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 5.12, Πίνακας 5.13 και Σχήμα 5.7).

Πίνακας 5.12: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine iv).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_1	$1/\text{day}$	0.0049
k_2	ml/ng/day	0.0009
λ_0	$1/\text{day}$	0.1842
λ_1	g/day	0.0948
w_0	g	0.0150

Πίνακας 5.13: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (100 mg/kg gemcitabine iv).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	mg.day/ml	2.3237
TEI	days	12.1903
C_T	ng/ml	190.62
C_I	l/hour	3.5958



Σχήμα 5.7: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση γεμισιταβίνης [100 mg/kg iv την 19^η και 26^η ημέρα] με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX.

Όπως μπορεί κανείς να παρατηρήσει, παρά τις κάποιες ποσοτικές διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στα δύο διαφορετικά φαρμακοκινητικά προφίλ της γεμισιταβίνης, οι καμπύλες ανάπτυξης και στις δύο περιπτώσεις προσεγγίζουν πολύ καλά τις πραγματικές τιμές του όγκου ($MSE = 0.001225 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.034994 \text{ g}$). Σημαντικές διαφοροποιήσεις δεν εμφανίζονται και συνεπώς θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της γεμισιταβίνης που αφορούν τη χορήγησή της εφ' άπαξ

ενδοφλέβια για εκτιμήσεις παραμέτρων και προσομοίωση της ανάπτυξης του όγκου στον οποίο επιδρά γεμισταβίνη η οποία εισήλθε στον οργανισμό με τη βοήθεια ενδοπεριτοναϊκής έγχυσης.

5.3.4 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης

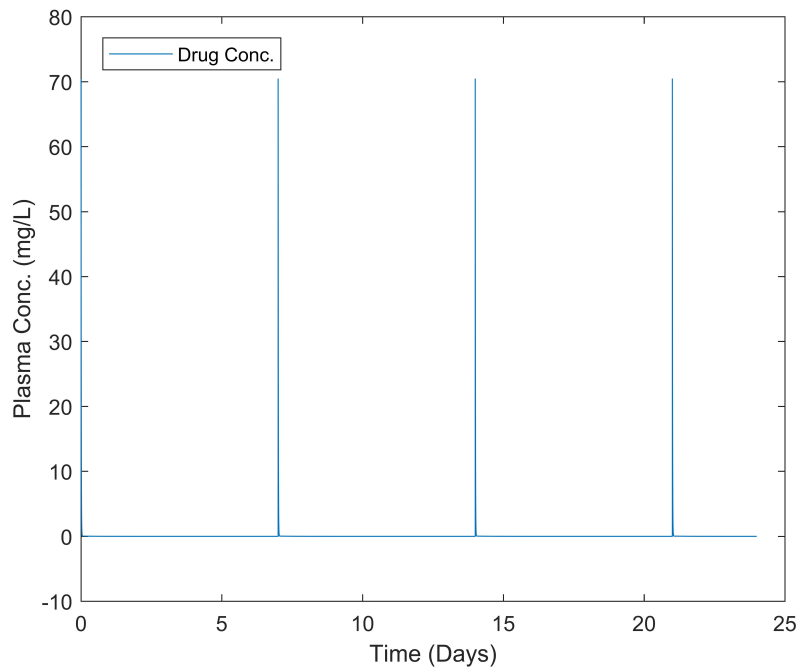
Η τέταρτη και τελευταία περίπτωση που μελετήθηκε για το μη γραμμικό μοντέλο εξισώσεων κατάστασης με τη χορήγηση ενός φαρμάκου αφορούσε ένα άλλο αντινεοπλασματικό φάρμακο, τη 5-φθοριοουρακίλη (5-fluorouracil ή 5-FU), η οποία ανήκει στην κατηγορία των αντιμεταβολιτών. Η εξέλιξη του καρκινικού όγκου στηρίζεται σε δεδομένα από ποντίκια στα οποία όπως και σε όλες τις προηγούμενες περιπτώσεις έλαβαν καρκινικά μοσχεύματα. Τα κύτταρα που μεταμοσχεύτηκαν στο σώμα των πειραματόζωνων προέρχονταν από όγκο ανθρώπινου καρκίνου στη περιοχή του παχέος εντέρου (HCT116) [40].

Η φθοριοουρακίλη χορηγήθηκε στα ποντίκια εφ' άπαξ ενδοφλέβια (i.v. bolus) μία φορά την εβδομάδα για περίοδο τεσσάρων εβδομάδων ξεκινώντας από την 8^η ημέρα (ημέρες 8, 15, 22 και 29). Το μέγεθος της δόσης ήταν 50 mg/kg , ενώ τα δεδομένα καλύπτουν ένα χρονικό διάστημα μήκους 44^{ων} ημερών.

Η φαρμακοκινητική (PK) της φθοριοουρακίλης περιγράφηκε χρησιμοποιώντας και εδώ ένα δι-διαμεριστικό μοντέλο. Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.14. Η μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα προέκυψε έπειτα από προσομοίωση με χρήση του δι-διαμεριστικού μοντέλου (Σχήμα 5.8).

Πίνακας 5.14: Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU).

V_1	k_{10}	k_{12}	k_{21}
(liter/kg)	(1/h)	(1/h)	(1/h)
0.71	0.234	0.0964	6.3



Σχήμα 5.8: Μεταβολή συγκέντρωσης της 5-φθοριοουρακίλης σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v χορηγούμενη.

Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου που προέκυψαν από την επίλυση του προβλήματος καθώς και τα αποτελέσματα από την φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 5.15, Πίνακας 5.16 και Σχήμα 5.9).

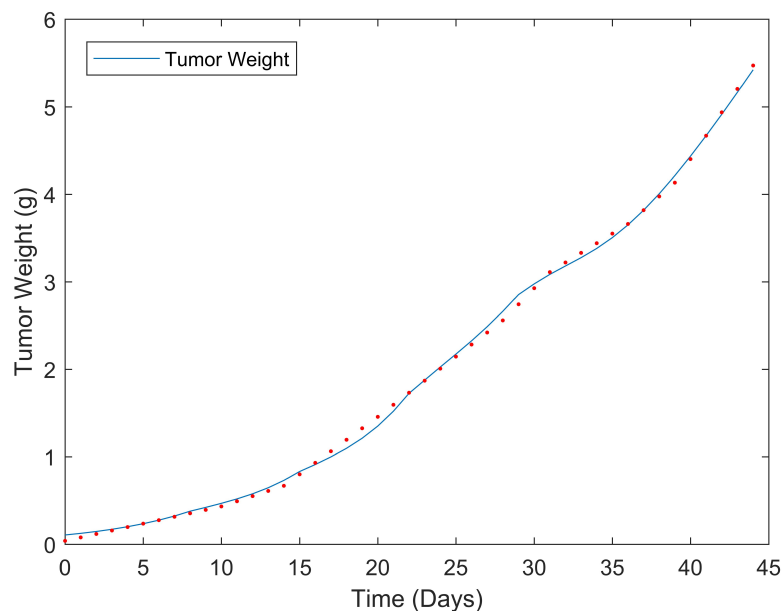
Πίνακας 5.15: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλης μία φορά κάθε επτά ημέρες i.v. χορηγούμενου).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_1	$1/\text{day}$	0.4328
k_2	ml/ng/day	0.0008
λ_0	$1/\text{day}$	0.1574
λ_1	g/day	0.2743
w_0	g	0.1065

Πίνακας 5.16: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του TGI μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλης μία φορά κάθε επτά ημέρες i.v. χορηγούμενου).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	mg.day/ml	1.8717
TEI	days	9.5886
C_T	ng/ml	195.20
C_l	l/hour	0.0684

Παρατηρώντας την καμπύλη ανάπτυξης του όγκου που εξήχθη από το μαθηματικό μοντέλο με τη χορήγηση της 5-φθοριοουρακίλης, φαίνεται ότι υπάρχει προσαρμογή με πολύ μεγάλη ακρίβεια στα παρατηρηθέντα δεδομένα (Σχήμα 5.9). Επιβεβαίωση αποτελεί το μέγεθος των σφαλμάτων ($MSE = 0.002629 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.051272 \text{ g}$). Και σε αυτή την περίπτωση λοιπόν η μέθοδος COMPLEX έχει μπορέσει να εκτιμήσει σωστά τις παραμέτρους του μοντέλου.



Σχήμα 5.9: Παρατηρηθείσες τιμές (•) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης (50 mg/kg μία φορά κάθε επτά ημέρες i.v. χορηγούμενου από την 8^η ημέρα) με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX .

5.4 Αποτελέσματα - Μαθηματικό Μοντέλο Χορήγησης Δύο Αντικαρκινικών Φαρμάκων

Για το TGIadd μοντέλο πραγματοποιήθηκε μελέτη δύο περιπτώσεων κατά τις οποίες ακολουθήθηκαν θεραπευτικά σχήματα δύο φαρμακευτικών ουσιών που ανήκουν στις κατηγορίες των αντιμεταβολιτών και των αναστολέων της DNA της τοποϊσομεράσης, της 5-φθοριοουρακίλης και της ιρινοτεκάνης (irinotecan ή CPT-11) αντίστοιχα σε συνδυασμό με το φάρμακο C2. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προήλθαν όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις από πειράματα σε αθυμικά ποντίκια με ξενογενή καρκινικά μοσχεύματα. Ειδικότερα, έφεραν όγκους από ανθρώπινο αδеноκαρκίνωμα του παχέος εντέρου (HT29).

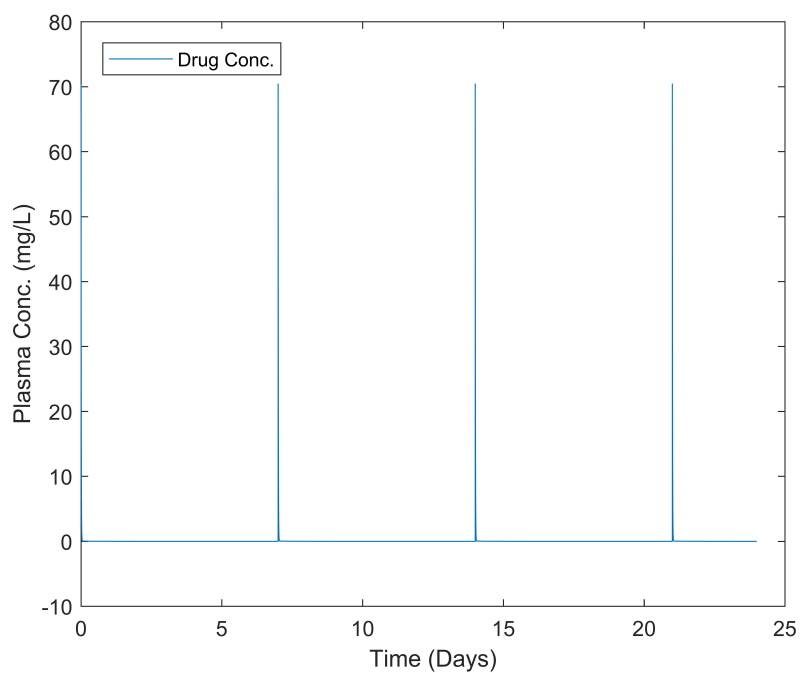
5.4.1 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και Πειραματικού Φαρμάκου C2

Στη πρώτη περίπτωση μελέτης για το μοντέλο των δύο φαρμάκων το θεραπευτικό πλάνο που ακολουθήθηκε προέβλεπε ενδοφλέβια χορήγηση (i.v.) της 5-φθοριοουρακίλης μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες με μεσοδιάστημα 4^{ων} ημερών μεταξύ τους (q4dx3) ξεκινώντας την 9^η ημέρα και από στόματος χορήγηση (orally) του πειραματικού φαρμάκου C2 τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16. Το μέγεθος της δόσης ήταν στα 50 mg/kg για το 5-FU και στα 60 mg/kg για το C2. Τα δεδομένα καλύπτουν ένα διάστημα μήκους 55 ημερών.

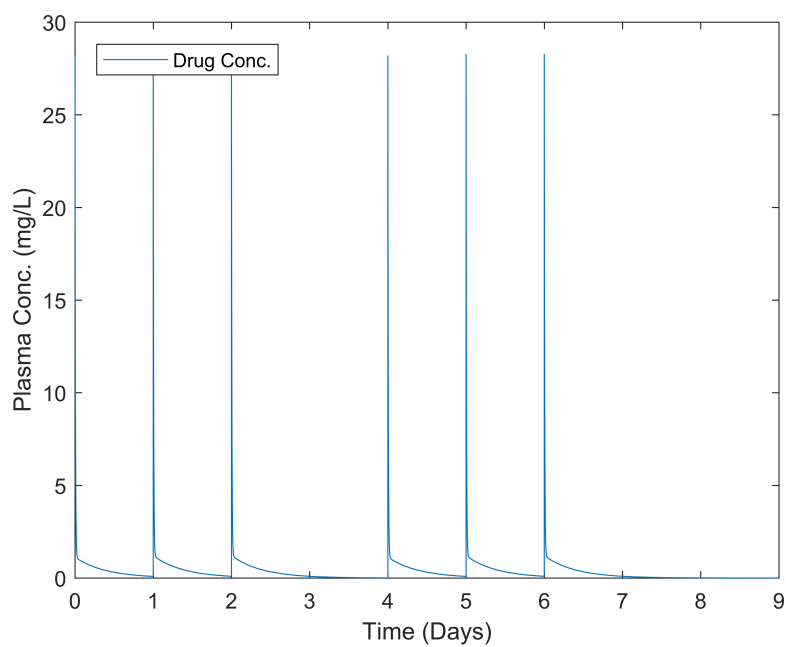
Το φαρμακοκινητικό προφίλ των φαρμάκων περιγράφηκε από ένα δι-διαμεριστικό i.v. μοντέλο για την πρώτη ουσία (όπως και στη περίπτωση που αφορούσε το μοντέλο του ενός φαρμάκου) και από ένα επίσης δι-διαμεριστικό μοντέλο, με πρώτης τάξης απορρόφηση (first-order absorption) για αυτό του δεύτερου. Οι τιμές των παραμέτρων των δύο φαρμακοκινητικών μοντέλων αναφέρονται στους Πίνακες 5.14 και 5.17. Οι συγκέντρωσεις των φαρμάκων στη πάροδο του χρόνου εξήχθησαν μετά από προσομοίωση χρησιμοποιώντας τα δι-διαμεριστικά μοντέλα (Σχήματα 5.10 και 5.11).

Πίνακας 5.17: Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι του φαρμάκου (C2).

V_1 (liter/kg)	k_{01} (1/day)	k_{10} (1/day)	k_{12} (1/day)	k_{21} (1/day)
2.13	18.84	49.2	141.05	20.39



Σχήμα 5.10: Μεταβολή συγκέντρωσης της 5-φθοριουρακίλης σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη.



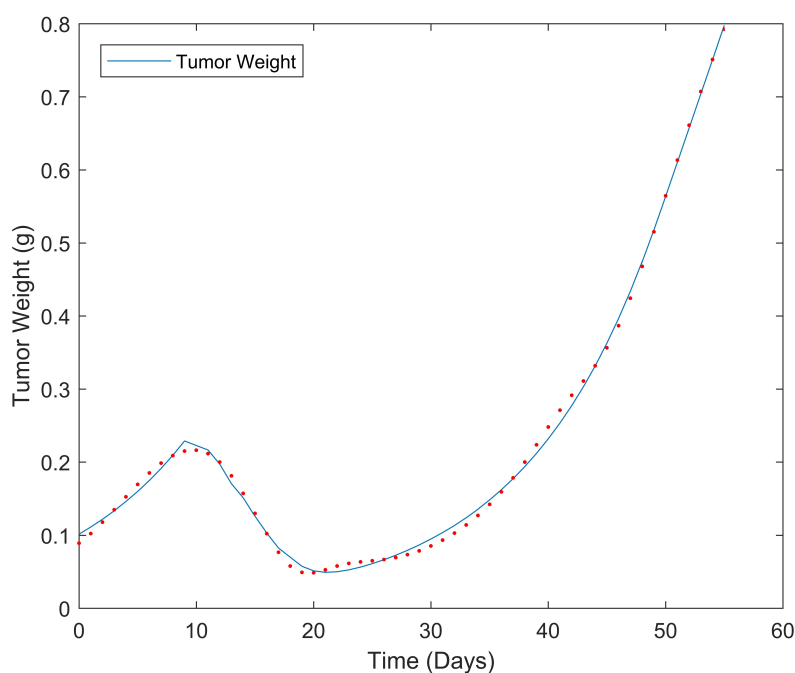
Σχήμα 5.11: Μεταβολή συγκέντρωσης του φαρμάκου C2 σε θεραπευτική αγωγή των 60 mg/kg από στόματος χορηγούμενη.

Οι τιμές των εκτιμώμενων παραμέτρων που προέκυψαν από τον αλγόριθμο μη γραμμικής βελτιστοποίησης καθώς και τα αποτελέσματα από την φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση με την ομάδα των φαρμάκων παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 5.18 και Σχήμα 5.12).

Πίνακας 5.18: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (50 mg/kg 5-φθοριουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg C2 από στόματος χορηγούμενο).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_{1A} (5-FU)	1/day	0.3742
k_{1B} (C2)	1/day	0.6212
k_{2A} (5-FU)	ml/ng/day	5.6379E-04
k_{2B} (C2)	ml/ng/day	5.7208E-04
λ_0	1/day	0.0894
λ_1	g/day	0.0469
w_0	g	0.1014

Η καμπύλη ανάπτυξης του όγκου με τα δύο αντινεοπλασματικά φάρμακα έχει προσαρμοστεί, όπως και στις περιπτώσεις κατά τις οποίες χορηγείται ένα φάρμακο με πολύ μεγάλη ακρίβεια στα παρατηρηθέντα δεδομένα (Σχήμα 5.12). Αυτό μπορεί εύκολα να επιβεβαιωθεί και από το μέγεθος του σφάλματος που και εδώ είναι πάρα πολύ μικρό ($MSE = 0.000061 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.007827 \text{ g}$).



Σχήμα 5.12: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 [50 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16] με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX .

5.4.2 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Ιρινοτεκάνης και Πειραματικού Φαρμάκου C2

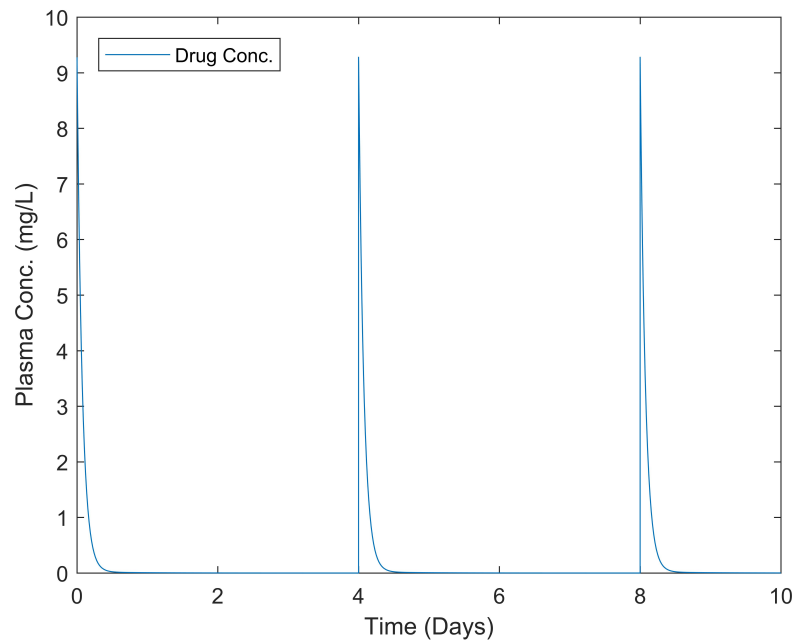
Το θεραπευτικό πλάνο που ακολουθήθηκε προέβλεπε και σε αυτή την περίπτωση ενδοφλέβια χορήγηση (i.v.) της ιρινοτεκάνης μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες με μεσοδιάστημα 4^{ων} ημερών μεταξύ τους (q4dx3) ξεκινώντας την 9^η ημέρα και από στόματος χορήγηση (orally) του φαρμάκου C2 τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16. Το μέγεθος της δόσης ήταν στα 45 mg/kg για το CPT-11 και στα 60 mg/kg για το C2. Τα δεδομένα καλύπτουν ένα διάστημα μήκους 70 ημερών.

Όμοια με την φθοριοουρακίλη, το φαρμακοκινητικό προφίλ της ιρινοτεκάνης περιγράφηκε από ένα δι-διαμεριστικό i.v. μοντέλο. Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.19. Η μεταβολή της συγκέντρωσής του στην πάροδο του χρόνου εξήχθη μετά από προσομοίωση χρησιμοποιώντας τα δι-διαμεριστικά

μοντέλα (Σχήματα 5.13). Όσον αφορά τις τιμές των PK παραμέτρων και την συγκέντρωση της δεύτερης φαρμακευτικής ουσίας στο χρόνο είναι οι ίδιες με αυτές που παρουσιάστηκαν και περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 5.4.1.

Πίνακας 5.19: Φαρμακοκινητικές (PK) παράμετροι της ιρινοτεκάνης (CPT-11).

V_1 (liter/kg)	k_{10} (1/h)	k_{12} (1/h)	k_{21} (1/h)
4.85	0.553	0.0115	0.0616

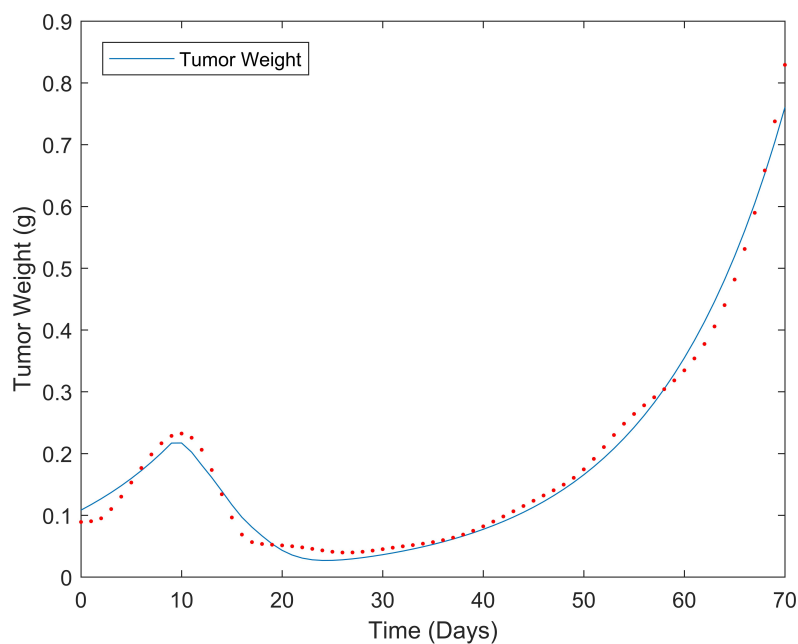


Σχήμα 5.13: Μεταβολή συγκέντρωσης της ιρινοτεκάνης σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg iv χορηγούμενη.

Οι τιμές των εκτιμώμενων παραμέτρων που προέκυψαν από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης καθώς και τα αποτελέσματα από την φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση με την ομάδα των φαρμάκων παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 5.20 και Σχήμα 5.14).

Πίνακας 5.20: Εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (45 mg/kg ιρινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg C2 από στόματος χορηγούμενο).

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
k_{1A} (CPT-11)	1/day	0.6426
k_{1B} (C2)	1/day	0.1730
k_{2A} (CPT-11)	ml/ng/day	15.543E-04
k_{2B} (C2)	ml/ng/day	3.9436E-05
λ_0	1/day	0.0762
λ_1	g/day	0.2685
w_0	g	0.1083



Σχήμα 5.14: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλη της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 [45 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16] με παραμέτρους που προέκυψαν από τον αλγόριθμο COMPLEX.

Όπως και στην πρώτη περίπτωση, έτσι σε αυτή του συνδυασμού ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 παρατηρείται σύγκλιση της καμπύλης ανάπτυξης του όγκου που εξάγεται

από το TGIadd μοντέλο με την καμπύλη των παρατηρηθέντων δεδομένων. Η καμπύλη έχει προσαρμοστεί με πολύ μεγάλη ακρίβεια στα παρατηρηθέντα δεδομένα (Σχήμα 5.14) γεγονός που επιβεβαιώνεται και από το μέγεθος του σφάλματος που και εδώ είναι πάρα πολύ μικρό ($MSE = 0.000378 \text{ g}^2$ και $RMSE = 0.019431 \text{ g}$).

5.5 Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Η μελέτη των παραπάνω περιπτώσεων για τα μη γραμμικά μοντέλα εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου ήταν σημαντική για την αξιολόγηση της εκτιμητικής ικανότητας του μη γραμμικού αλγορίθμου βελτιστοποίησης του M. J. Box. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι εξαγόμενες από την προσομοίωση καμπύλες προσαρμόστηκαν με πολύ μεγάλη ακρίβεια στα πειραματικά δεδομένα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τα εξαιρετικά μικρά σφάλματα που παρουσιάστηκαν σε καθεμία από τις περιπτώσεις καθιστά τη μέθοδο COMPLEX ικανή να εκτιμά σε "σωστά" τις παραμέτρους και των δύο μοντέλων. Παρά ταύτα, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μία εις βάθος μελέτη για να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα σχετικά με την ικανότητα αυτή του αλγορίθμου.

Κεφάλαιο 6

Στατιστική Ανάλυση των Εκτιμήσεων των Παραμέτρων των Μαθηματικών Μοντέλων

Η ανάλυση, ερμηνεία και παρουσίαση μεγάλου συνόλου δεδομένων με στόχο την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αποτελεί βασική ανάγκη για σχεδόν όλο το σύνολο των επιστημών. Την ανάγκη αυτή έρχεται να εκπληρώσει η Στατιστική. Χρησιμοποιώντας εργαλεία και μεθόδους της στατιστικής είναι εφικτή η λήψη ορθών και τεκμηριωμένων αποφάσεων αλλά και ο εντοπισμός των αιτιών από τις οποίες προκύπτουν τα αποτελέσματα. Με σκοπό λοιπόν την απόκτηση μίας βαθύτερης, καλύτερης αλλά και έγκυρης γνώσης των αποτελεσμάτων του προηγούμενου κεφαλαίου (Κεφάλαιο 5) και έμμεσα των μοντέλων και του αλγορίθμου μη γραμμικής βελτιστοποίησης, θεωρήθηκε αναγκαία η πραγματοποίηση στατιστικής ανάλυσης των εκτιμήσεων των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων. Το κεφάλαιο αυτό χωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο κομμάτι του κεφαλαίου παρουσιάζονται και περιγράφονται συνοπτικά τα εργαλεία εκείνα που πήραν μέρος στην ανάλυση, ενώ στο δεύτερο και τελευταίο κομμάτι παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που επιστράφηκαν από εις βάθος στατιστική ανάλυση και αξιολόγηση των εκτιμήσεων των δύο μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων προσομοίωσης της αναχαίτισης της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου.

6.1 Στατιστικά Εργαλεία Αξιολόγησης των Εκτιμήσεων

Προτού παρουσιαστούν τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης των εκτιμήσεων των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων είναι σημαντική η αναφορά και η συνοπτική περιγραφή των εργαλείων και των μεθόδων εκείνων που χρησιμοποιήθηκαν για να ολοκληρωθεί. Υπάρχει πλήθος μέτρων για τη αριθμητική περιγραφή ενός συνόλου από δεδομένα, με τα βασικότερα να ομαδοποιούνται σε δύο κατηγορίες, στα μέτρα θέσης (measures of location) και στα μέτρα διασποράς (measures of dispersion) [48] [49].

Τα πρώτα πληροφορούν για τη θέση των δεδομένων εάν θεωρήσουμε ότι τοποθετούνται σε έναν άξονα. Από την άλλη πλευρά, τα μέτρα διασποράς δίνουν πληροφορία σχετικά με το πόσο διασπαρμένα είναι τα δεδομένα γύρω από μία κεντρική τιμή. Τα μέτρα / εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα παρακάτω:

- Μέση τιμή (*mean value*)

Ορίζεται ως το άθροισμα όλων των τιμών μίας παραμέτρου (x_i) προς το πλήθος (l) των τιμών.

$$Mean = \frac{1}{l} \sum_{i=0}^l x_i \quad (6.1)$$

Το μέτρο αυτό δείχνει την τιμή γύρω από την οποία συγκεντρώνονται οι τιμές του συνόλου και αποτελεί ίσως την πιο αντιπροσωπευτική τιμή του. Παρά ταύτα, παρουσιάζει ευαισθησία σε ακραίες τιμές που πιθανόν να υπάρχουν στο δείγμα.

- Διάμεσος (*Median*)

Η διάμεσος ορίζεται ως η μεσαία τιμή ενός συνόλου, με τις μισές τιμές του να βρίσκονται κάτω από αυτή (είναι μικρότερες της) και τις υπόλοιπες να συμπίπτουν ή να βρίσκονται πάνω από αυτή (είναι ίσες ή μεγαλύτερες της) εάν το πλήθος l είναι περιττός αριθμός. Αν l άρτιος, τότε ισούται με το μέσο όρο των δύο μεσαίων τιμών. Αξίζει να αναφερθεί ότι η διάμεσος δεν επηρεάζεται από ακραίες τιμές και συνεπώς σε περίπτωση που εμφανίζονται τέτοιες είναι προτιμότερο μέτρο θέσης από την μέση τιμή.

- Τυπική απόκλιση (*Standard deviation - STD*)

Υπολογίζεται ως η τετραγωνική ρίζα του αριθμητικού μέσου των τετραγώνων των αποκλίσεων των τιμών μίας παραμέτρου από τη μέση τιμή της.

$$STD = \sqrt{\frac{1}{l} \sum_{i=1}^l (x_i - mean(x))^2} \quad (6.2)$$

Όταν οι τιμές του συνόλου δεν διαφέρουν πολύ από τη μέση τιμή τους, η τυπική απόκλιση είναι μικρή. Όσο πιο μακριά βρίσκονται από τη μέση τιμή, δηλαδή, όσο πιο διασκορπισμένες είναι (μεγάλο εύρος τιμών) τόσο πιο μεγάλο είναι το μέγεθος της.

- Σχετική τυπική απόκλιση ή Συντελεστής μεταβλητότητας (CV)

Εκφράζεται ως το πηλίκο της τυπικής απόκλισης με τη μέση τιμή των τιμών.

$$CV = \frac{STD}{mean(x)} \cdot 100 \quad (6.3)$$

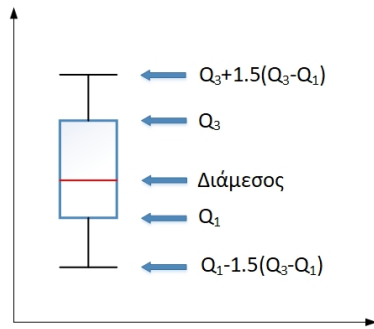
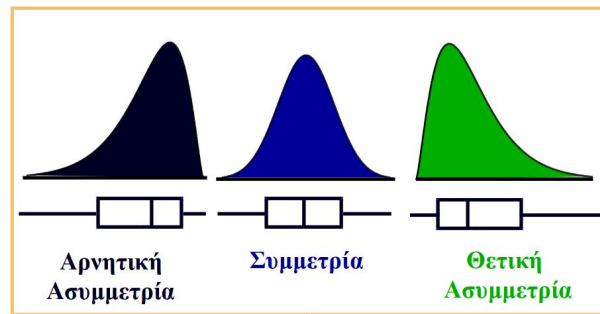
Χαμηλές τιμές της σχετικής τυπικής απόκλισης υποδεικνύουν μικρή μεταβλητότητα των τιμών και επομένως την ομοιογένειά τους.

Δεδομένου ότι τα δεδομένα μας είναι ποσοτικά, χρήσιμη είναι η παρουσίαση των στατιστικών με τη βοήθεια θηκογραμμάτων (boxplots) για κάθε μία από τις παραμέτρους των μοντέλων. Αποτελεί ένα βολικό τρόπο γραφικής αναπαράστασης μίας μεταβλητής, αφού σε ένα γράφημα συνοψίζεται η κατανομή της ως προς επτά παραμέτρους:

1. το 1^ο ή 25^ο τεταρτημόριο (Q25 ή Q1)
2. τη διάμεσο (median) (X50 ή X2)
3. το 3^ο ή 75^ο τεταρτημόριο (Q75 ή Q3)
4. το εύρος R
5. τη μέγιστη τιμή (max)
6. την ελάχιστη τιμή (min)
7. ακραίες ή απομονωμένες τιμές (outliers)

Το θηκογράμμα είναι ουσιαστικά ένα ορθογώνιο πλαίσιο με δύο απολήξεις (Σχήμα 6.1). Στο πλαίσιο απεικονίζονται η διάμεσος (κόκκινο οριζόντιο ευθύγραμμο τμήμα στο εσωτερικό του) και τα δύο τεταρτημόρια, το πρώτο και το τρίτο. Η κάτω βάση του πλαισίου βρίσκεται στο πρώτο και η άλλη στο τρίτο τεταρτημόριο αντίστοιχα. Οι δύο απολήξεις, φτάνουν μέχρι τις τιμές $Q_3 + 1.5(Q_3 - Q_1)$ και $Q_1 - 1.5(Q_3 - Q_1)$, δηλαδή 1.5 φορές πάνω και κάτω από το Q_3 και Q_1 αντιστοίχως. Στις περιπτώσεις που η μέγιστη ή η ελάχιστη τιμή των δεδομένων μίας παραμέτρου βρίσκονται εντός των παραπάνω διαστημάτων οι απολήξεις μετατοπίζονται στις θέσεις της μέγιστης ή ελάχιστης τιμής. Ακραίες τιμές εμφανίζονται εκτός των απολήξεων.

Έτσι λοιπόν, μέσω του boxplot μπορούν εύκολα και με τρόπο κατανοητό να εξαχθούν σημαντικές πληροφορίες όπως η μεταβλητότητα και η κατανομή των δεδομένων. Το μήκος του ορθογωνίου αποτελεί μία πρώτη οπτική εκτίμηση της μεταβλητότητας των

Σχήμα 6.1:
Θηκόγραμμα

Σχήμα 6.2: Θηκόγραμμα και Κατανομή

δεδομένων. Από την άλλη, το ευθύγραμμο τμήμα που σχετίζεται με τη διάμεσο μπορεί να δώσει εικόνα για την κατανομή τους. Πιο συγκεκριμένα, αν η γραμμή της διαμέσου βρίσκεται στο κέντρο του πλαισίου, τότε η κατανομή είναι συμμετρική (κανονική). Στην περίπτωση που βρίσκεται κοντύτερα στο άνω άκρο, τότε έχει αρνητική συμμετρία, ενώ όταν είναι πιο κοντά στο κάτω άκρο έχει θετική συμμετρία (Σχήμα 6.2).

6.2 Αποτελέσματα της Στατιστικής Ανάλυσης των Εκτιμήσεων

Για να σχηματιστεί μία γενικότερη εικόνα σχετικά με τον αλγόριθμο μη γραμμικής βελτιστοποίησης και την ικανότητά του να εκτιμά τις τιμές των παραμέτρων των μοντέλων εξισώσεων, πραγματοποιήθηκαν επανειλημμένες εκτελέσεις του. Ειδικότερα, δημιουργήθηκε μία συλλογή από εκτιμήσεις των τιμών των παραμέτρων και των δύο μαθηματικών μοντέλων από σύνολο 15 ακολουθιακών εκτελέσεων (15 πειράματα/προσομοιώσεις Monte Carlo). Έπειτα, με χρήση των μεθόδων που αναφέρθηκαν παραπάνω, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των εκτιμήσεών τους.

Από αυτή την ανάλυση παρατηρήθηκε το φαινόμενο εμφάνισης ακραίων τιμών στις εκτιμήσεις των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι διάμεσες τιμές των παραμέτρων να αποτελούν πολύ καλύτερη επιλογή από τις μέσες τιμές τους αφού δεν έχουν ευαισθησία στις ακραίες τιμές. Παρόλα αυτά, ελέγχθηκαν και οι τιμές των παραμέτρων που αντιστοιχούν στην αξία της αντικειμενικής συνάρτησης. Για το μαθηματικό μοντέλο του ενός αντικαρκινικού φαρμάκου αν και έχει καλή προσαρμογή στην πειραματική καμπύλη της μάζας του καρκινικού όγκου δεν είναι προσαρμόζεται καλύτερα από όταν γίνεται χρήση των διαμέσων τιμών και συνεπώς δεν χρησιμοποιήθηκε. Για το μη γραμμικό μοντέλο του ενός φαρμάκου εξετάστηκαν οι περιπτώσεις χορήγησης

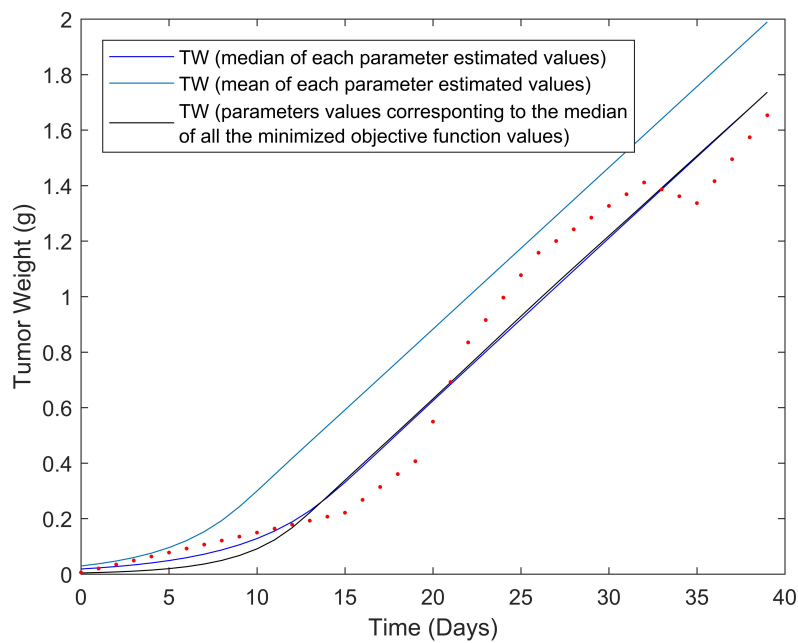
γεμισταβίνης. Δεδομένου ότι δεν παρουσιάστηκαν τα βελτιωμένα αποτελέσματα η μελέτη σταμάτησε εκεί. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που αφορούν το μαθηματικό μοντέλο των δύο αντικαρκινικών φαρμάκων τα αποτελέσματα είναι σαφώς καλύτερα από αυτά των διάμεσων τιμών. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης για κάθε περίπτωση μελέτης ακολουθούν παρακάτω.

* Τα θηκογράμματα παρατίθενται στο Παράρτημα Α'.

6.2.1 Περίπτωση Μελέτης: Καμία θεραπεία

Πίνακας 6.1: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (Καμία θεραπεία - Control Group) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις)

	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
Median	0.40972	0.31813	0.19224	0.05865	0.01855
Mean	0.47047	0.32330	0.23382	0.05818	0.02946
STD	0.29116	0.21972	0.10891	0.00166	0.04581
CV (%)	31.88	67.96	46.58	2.86	155.50



Σχήμα 6.3: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια χωρίς κάποια θεραπεία (Control group) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).

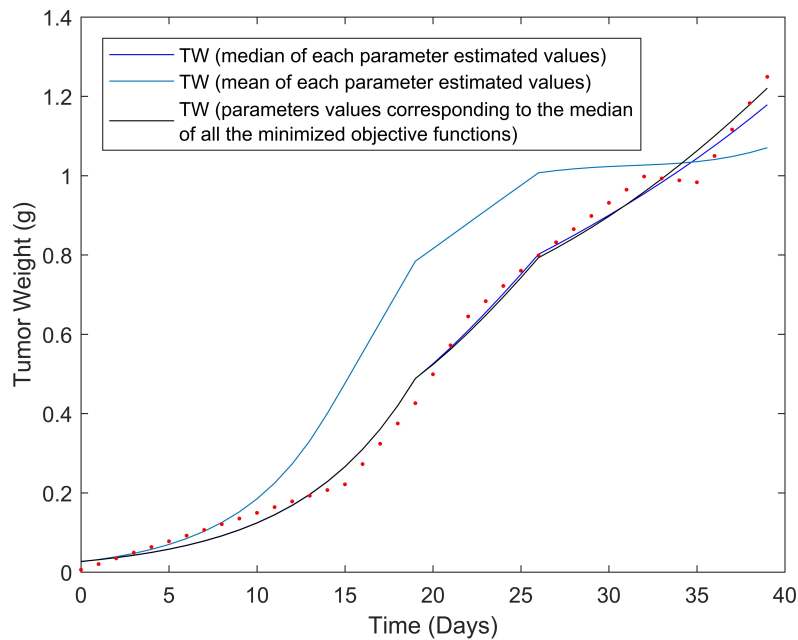
Πίνακας 6.2: Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της μη χορήγησης θεραπείας (με χρήση των διάμεσων και μέσων τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων).

	Διάμεσες τιμές παραμέτρων	Μέσες τιμές παραμέτρων	Διάμεσος αντικειμενικής συνάρτησης
MSE	0.00985	0.05893	0.01020
RMSE (g)	0.09921	0.24275	0.10097
MAPE (%)	23.70	62.18	29.62

6.2.2 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Γεμισταβίνης

Πίνακας 6.3: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
Median	0.09993	0.00052	0.15177	0.07856	0.02701
Mean	0.13820	0.00064	0.19431	0.07671	0.02619
STD	0.14453	0.00094	0.10183	0.01726	0.02055
CV (%)	104.58	146.70	52.40	22.50	78.44



Σχήμα 6.4: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση γεμισταβίνης (100 mg/kg ip την 19^η και την 26^η ημέρα) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).

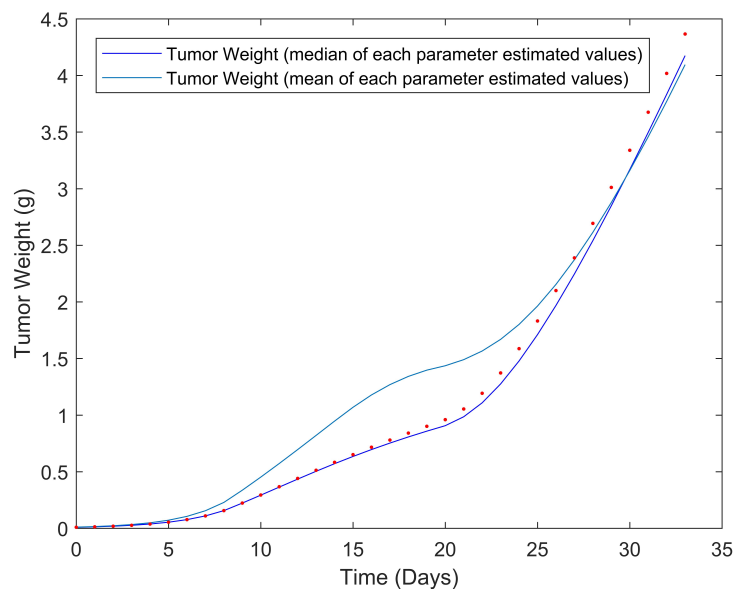
Πίνακας 6.4: Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης γεμισταβίνης (με χρήση των διαμέσων, μέσων και των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης).

	Διάμεσες τιμές παραμέτρων	Μέσες τιμές παραμέτρων	Διάμεσος αντικειμενικής συνάρτησης
MSE	0.00091	0.02782	0.00097
RMSE (g)	0.03017	0.16679	0.03107
MAPE (%)	18.63	40.11	18.73

6.2.3 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Πειραματικού Φαρμάκου Α

Πίνακας 6.5: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (60 mg/kg φαρμάκου Α qdx11 i.v. χορηγούμενου) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
Median	0.29410	0.00040	0.35500	0.36970	0.00900
Mean	0.22819	0.00042	0.38648	0.39625	0.01024
STD	0.18406	0.00012	0.09650	0.04040	0.013481
CV (%)	80.66	28.74	24.97	10.20	131.66



Σχήμα 6.5: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση του φαρμάκου Α (60 mg/kg qdx11 i.v. από την 9^η ημέρα) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).

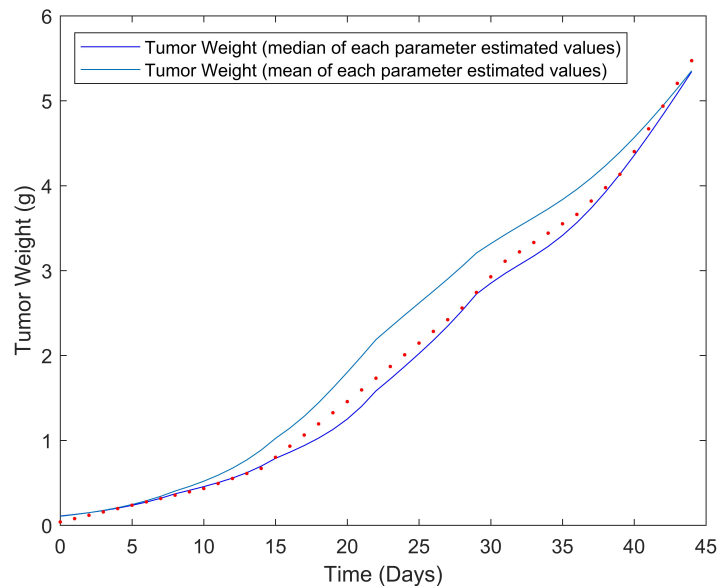
Πίνακας 6.6: Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης του φαρμάκου Α (με χρήση των διάμεσων και μέσων τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων).

	Διάμεσες τιμές παραμέτρων	Μέσες τιμές παραμέτρων
MSE	0.00805	0.07219
RMSE (g)	0.08970	0.26866
MAPE (%)	3.11	32.71

6.2.4 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης

Πίνακας 6.7: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (50 mg/kg 5-FU iv χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις)

	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
Median	0.43372	7.90E-04	0.15148	0.27171	0.10939
Mean	0.32994	6.22E-04	0.16580	0.24098	0.10607
STD	0.24073	3.49E-04	0.07801	0.04678	0.03110
CV (%)	72.96	56.06	47.05	19.41	29.32

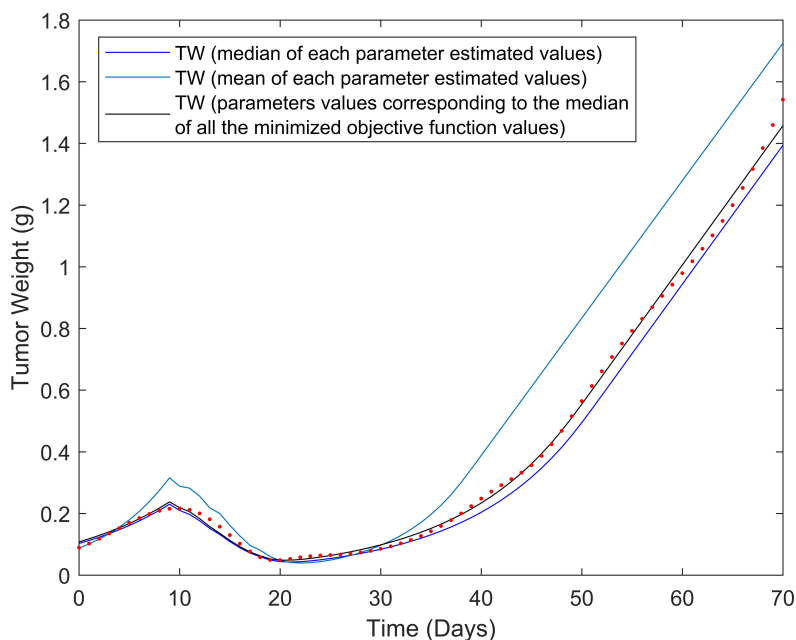


Σχήμα 6.6: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης (50 mg/kg iv μία φορά την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες ξεκινώντας την 8^η ημέρα) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).

Πίνακας 6.8: Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης 5-φθοριοουρακίλης (με χρήση των διάμεσων και μέσων τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων).

	Διάμεσες τιμές παραμέτρων	Μέσες τιμές παραμέτρων
MSE	0.01020	0.07564
RMSE (g)	0.10010	0.27503
MAPE (%)	10.19	19.32

6.2.5 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και Πειραματικού Φαρμάκου C2



Σχήμα 6.7: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 (50 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).

Πίνακας 6.11: Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 (με χρήση των διάμεσων, μέσων και των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικεμενικής συνάρτησης).

	Διάμεσες τιμές παραμέτρων	Μέσες τιμές παραμέτρων	Διάμεσος αντικεμενικής συνάρτησης
MSE	0.00181	0.03134	0.00035
RMSE (g)	0.04253	0.17703	0.01864
MAPE (%)	9.07	30.86	5.40

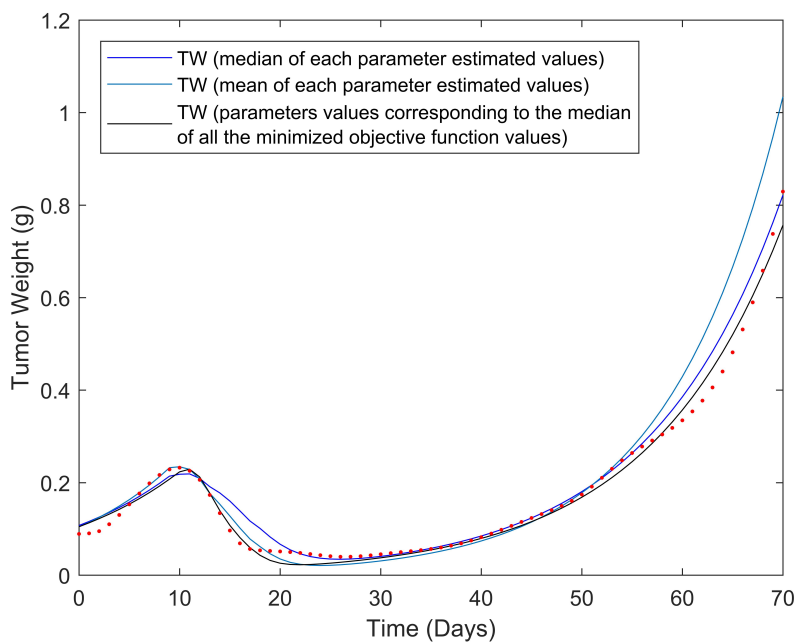
Πίνακας 6.9: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

	k_{1A}	k_{2A}	k_{1B}	k_{2B}	λ_0	λ_1	w_0
Median	0.5088	9.13E-04	0.6128	4.65E-04	0.0888	0.0451	0.1025
Mean	0.4270	12.65E-04	0.5275	6.90E-04	0.1418	0.0446	0.0874
STD	0.2384	9.51E-04	0.2485	8.83E-04	0.1423	0.0024	0.0333
CV (%)	55.83	75.21	47.11	127.85	100.34	5.49	38.08

Πίνακας 6.10: Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης που προέκυψε από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

k_{1A}	k_{2A}	k_{1B}	k_{2B}	λ_0	λ_1	w_0
0.5350	7.96E-04	0.6638	4.65E-04	0.0869	0.0452	0.1077

6.2.6 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Ιρινοτεκάνης και Πειραματικού Φαρμάκου C2



Σχήμα 6.8: Παρατηρηθείσες τιμές (●) και καμπύλες της εξέλιξης του όγκου σε ποντίκια με χορήγηση ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 (45 mg/kg q4dx3 i.v. από την 9^η ημέρα και 60 mg/kg orally τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16) που προέκυψαν από τις μέσες και διάμεσες τιμές των παραμέτρων (15 εκτελέσεις).

Πίνακας 6.14: Σφάλματα της προσομοίωσης της εξέλιξης του όγκου για την περίπτωση της χορήγησης ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 (με χρήση των διάμεσων, μέσων και των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης).

	Διάμεσες τιμές παραμέτρων	Μέσες τιμές παραμέτρων	Διάμεσος αντικειμενικής συνάρτησης
MSE	0.00097	0.00505	0.00037
RMSE (g)	0.03117	0.07107	0.01918
MAPE (%)	14.18	20.07	12.29

Πίνακας 6.12: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

	k_{1A}	k_{2A}	k_{1B}	k_{2B}	λ_0	λ_1	w_0
Median	0.2777	6.40E-04	0.3840	5.64E-04	0.0758	0.0655	0.1073
Mean	0.3969	7.39E-04	0.4934	6.76E-04	0.0880	0.1378	0.1043
STD	0.3089	6.83E-04	0.3400	6.71E-04	0.0417	0.2416	0.0171
CV (%)	77.84	92.45	68.91	99.36	47.45	175.34	16.40

Πίνακας 6.13: Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φαρμάκου C2 orally χορηγούμενη) που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης που προέκυψε από τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

k_{1A}	k_{2A}	k_{1B}	k_{2B}	λ_0	λ_1	w_0
0.0145	1.10E-05	0.9970	9.54E-04	0.0752	0.0605	0.1047

Στους πίνακες 6.15, 6.16 και 6.17 παρατίθενται οι εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων του μη γραμμικού μαθηματικού μοντέλου που αφορά τις περιπτώσεις χορήγησης ενός αντικαρκινικού φαρμάκου. Οι εκτιμήσεις προέκυψαν από τις διάμεσες τιμές των φαρμακοδυναμικών παραμέτρων.

Πίνακας 6.15: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων (με τις διάμεσες τιμές) για τη περίπτωση της γεμισταβίνης.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	<i>mg.day/ml</i>	2.8990
TEI	<i>days</i>	9.8884
C_T	<i>ng/ml</i>	293.16
C_l	<i>l/hour</i>	2.8862

Πίνακας 6.16: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων (με τις διάμεσες τιμές) για τη περίπτωση του πειραματικού φαρμάκου Α.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	<i>mg.day/ml</i>	9.0167
TEI	<i>days</i>	10.1596
C_T	<i>ng/ml</i>	887.50
C_l	<i>l/hour</i>	0.4567

Πίνακας 6.17: Εκτιμήσεις των δευτερευόντων παραμέτρων (με τις διάμεσες τιμές) για τη περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης.

Παράμετρος	Μονάδα Μέτρησης	Εκτίμηση
AUC	<i>mg.day/ml</i>	1.8717
TEI	<i>days</i>	9.7622
C_T	<i>ng/ml</i>	191.72
C_l	<i>l/hour</i>	0.0684

6.2.7 Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Μελετώντας τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις ακολουθιακές εκτιμήσεις των παραμέτρων, τόσο για τις περιπτώσεις που σχετίζονται με το μαθηματικό μοντέλο του ενός αντικαρκινικού φαρμάκου όσο και με το μαθηματικό μοντέλο των δύο (Πίνακες B'.1, B'.2, B'.3, B'.4, B'.5 και B'.6) μπορούμε αρχικά να παρατηρήσουμε ότι υπάρχουν ακραίες τιμές κάτι που είναι εύκολα κατανοητό και από τα θηκογράμματα (Παράρτημα A'). Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται στο σύνολο των περιπτώσεων που μελετήθηκαν με αποτέλεσμα η ενδιάμεση τιμή να αποτελεί ίσως έναν καλύτερο δείκτη από τη μέση τιμή, αφού δεν επηρεάζεται από αυτές. Η προσομοίωση της εξέλιξης του όγκου χρησιμοποιώντας τις μέσες και τις διάμεσες τιμές των παραμέτρων που προέκυψαν από την ανάλυση επιβεβαιώνει το γεγονός ότι η διάμεσος αντιπροσωπεύει καλύτερα το δείγμα των εκτιμήσεων. Για τις περιπτώσεις ωστόσο του μαθηματικού μοντέλου των δύο αντικαρκινικών φαρμάκων, οι τιμές των παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο της αντικειμενικής συνάρτησης, όπως αυτή προέκυψε έπειτα από τις διαδοχικές εκτιμήσεις έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Οι καμπύλες ανάπτυξης που δημιουργήθηκαν από αυτές τις τιμές δείχνουν ότι υπάρχει καλύτερη προσαρμογή στις παρατηρηθείσες τιμές του όγκου με χρήση των διάμεσων τιμών και των τιμών των παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο της αντικειμενικής συνάρτησης για το μοντέλο του ενός φαρμάκου (Σχήματα 6.3, 6.4, 6.5, 6.6 και 6.7 και 6.8). Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και από τα σφάλματα που υπολογίστηκαν (Πίνακες 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 6.11 και 6.14). Σε όλες τις περιπτώσεις μελέτης τα σφάλματα που σχετίζονταν με τις διάμεσες τιμές των παραμέτρων ήταν αισθητά μικρότερα σε μέγεθος από αυτά που προήλθαν από τις αντίστοιχες μέσες τιμές. Όμοια, για τις περιπτώσεις των δύο φαρμάκων, τα σφάλματα που σχετίζονταν με τις τιμές των παραμέτρων που αντιστοιχούσαν στη διάμεσο της αντικειμενικής συνάρτησης είναι ακόμα μικρότερα, γεγονός που καθιστά "καλύτερες" τις τιμές αυτές. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι η μεταβλητότητα των τιμών για τις παραμέτρους των περιπτώσεων της ιρινοτεκάνης και της φθοριουρακίλης με το φάρμακο C2 είναι σχετικά μεγάλη ($CV > 30\%$). Σε αντίθεση, στις περιπτώσεις, τόσο του control group όσο και του ενός φαρμάκου η μεταβλητότητα των τιμών βρίσκεται σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα, γεγονός που δικαιολογείται από το μικρότερο πλήθος παραμέτρων που πρέπει να υπολογιστούν από τον αλγόριθμο του Box. Ένα ακόμη στοιχείο που εμφανίστηκε και αξίζει να αναφερθεί αφορά τα προβλήματα κατά τα οποία εκτιμήθηκαν οι παράμετροι του μοντέλου όταν δεν ακολουθήθηκε κάποια θεραπεία και όταν χορηγήθηκε το αντινεοπλασματικό φάρμακο γεμισιταβίνη. Κοινό των δύο αυτών περιπτώσεων αποτελεί το γεγονός ότι τα

πειραματόζωα έφεραν τον ίδιο τύπο όγκου και βρίσκονταν στην ίδια "ομάδα" μέχρι τον διαχωρισμό τους σε αυτά που επρόκειτο να λάβουν θεραπεία με γεμισταβίνη και σε αυτά που απλά θα παρακολουθείτε η εξέλιξη της νόσου χωρίς καμία παρέμβαση. Σε αυτές τις δύο περιπτώσεις οι διάμεσες τιμές των παραμέτρων λ_0 , λ_1 και w_0 , που δεν σχετίζονται με τη δράση του εκάστοτε αντικαρκινικού φαρμάκου που αποτελεί μέρος της ακολουθούμενης αγωγής εμφανίζουν πολύ κοντινές τιμές. Το ίδιο ακριβώς φαινόμενο συμβαίνει και για τις μέσες τιμές αυτών των παραμέτρων. Με την ολοκλήρωση λοιπόν της στατιστικής ανάλυσης των εκτιμήσεων των παραμέτρων των μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων προσομοίωσης της αναχαίτισης της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου επιβεβαιώνεται η ικανότητα της μεθόδου COMPLEX να εκτιμά ικανοποιητικά τις παραμέτρους τους (πολύ καλή προσαρμογή των εξαγόμενων από τα μοντέλα καμπυλών στα παρατηρηθέντα-πειραματικά δεδομένα).

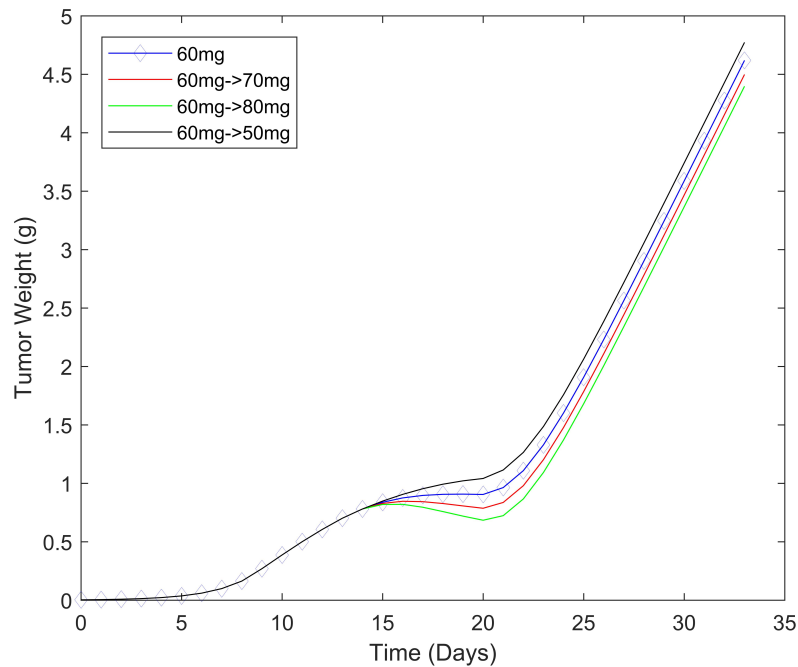
Κεφάλαιο 7

Ανάλυση και Αξιολόγηση της Ικανότητας Πρόβλεψης του Καρκινικού Όγκου με τα Μαθηματικά Μοντέλα

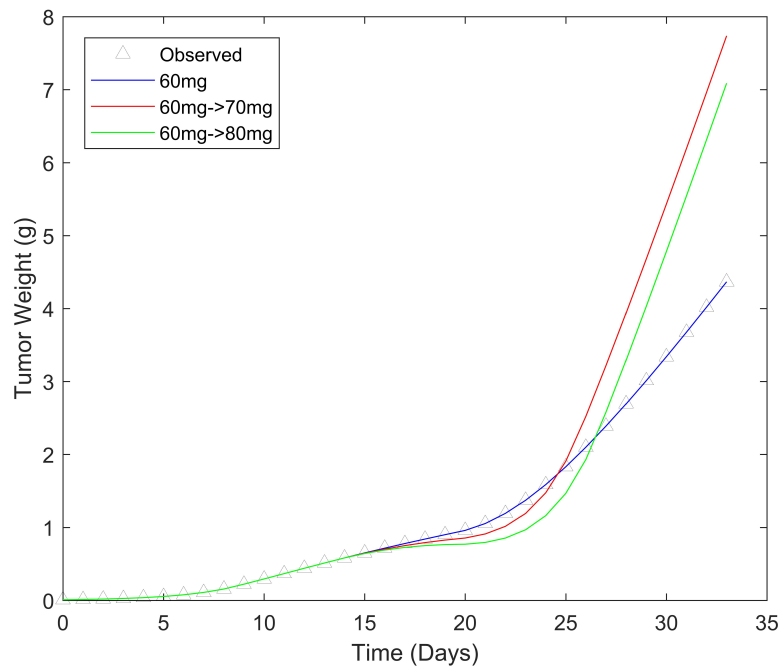
Ένα από τα σημαντικότερα ερωτήματα και που μπορούν να διατυπωθούν σχετικά με τον καρκίνο είναι κατά πόσο μπορεί να προβλεφθεί η εξέλιξη ενός κακοήθους νεοπλασματος. Αλλαγή του πλάνου δόσεων, αύξηση ή μείωση της ποσότητας του φαρμάκου ή των φαρμάκων που χορηγούνται, ανάλογα με το πόσο καλή είναι απόκριση αποτελούν συνηθισμένες τακτικές. Η δυνατότητα μίας έγκυρης εκτίμησης του πως μπορεί να μεταβληθεί και να ανταποκριθεί ένας όγκος σε μία φαρμακευτική αγωγή μπορεί να εξοικονομήσει πολύτιμο χρόνο για τους ασθενείς αλλά και να βοηθήσει τους θεράποντες ιατρούς στον έγκαιρο σχεδιασμό ενός καλύτερου πλάνου θεραπείας.

Για παράδειγμα, έστω ότι είναι επιθυμητή, για την περίπτωση του πειραματικού φαρμάκου Α που μελετήθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια (5 και 6), η μεταβολή της δόσης από 60 mg/kg σε 70 mg/kg , από 60 mg/kg σε 80 mg/kg ή ακόμη από 60 mg/kg σε 50 mg/kg κατά την 14^η ημέρα. Με δεδομένο ότι έχουν εκτιμηθεί οι παράμετροι του μοντέλου για όλη τη χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια της οποίας υπάρχουν πειραματικές μετρήσεις, αυτό που έως τώρα μπορεί να γίνει είναι, μεταβάλλοντας τη δόση στο εκάστοτε μοντέλο, να εκτιμηθεί ετεροχρονισμένα η εξέλιξη του όγκου. Στο Σχήμα 7.1 παρουσιάζεται το παραπάνω παράδειγμα. Κάτι τέτοιο όμως δεν αρκεί, αφού δεν μπορούμε να “κοιτάξουμε” στο μέλλον, ενώ στην περίπτωση που το κάνουμε δεν είναι γνωστό εάν το αποτέλεσμα είναι αξιόπιστο μας και δεν γνωρίζουμε εάν τα μοντέλα έχουν την δυνατότητα να κάνουν προβλέψεις. Ένα τέτοιο παράδειγμα φαίνεται στο Σχήμα 7.2. Όπως είναι φανερό, οι καμπύλες ανάπτυξης του όγκου με εκτίμηση των παραμέτρων έως την 14^η ημέρα, από κάποιο χρονικό σημείο και μετά αποκλίνουν σημαντικά και

επομένως οι εκτιμήσεις δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστες. Στο κεφάλαιο αυτό λοιπόν, ελέγχεται η ικανότητα των δύο μοντέλων να προβλέπουν βραχυπρόθεσμα την πορεία του καρκινικού όγκου, τόσο όταν ακολουθείται μία χημειοθεραπευτική αγωγή με ένα ή δύο αντινεοπλασματικά φάρμακα όσο και όταν δεν υπάρχει κάποιο πλάνο θεραπείας (*control*).



Σχήμα 7.1: Παρατηρηθείσες τιμές (Δ) και εκτιμήσεις της εξέλιξης του όγκου έπειτα από αλλαγή της δόσης του φαρμάκου Α από 60 mg/kg σε 70 mg/kg (κόκκινο), από 60 mg/kg σε 80 mg/kg (πράσινο) και από 60 mg/kg σε 50 mg/kg (μαύρο) την 14^η ημέρα (χορήγηση $qdx11$ με έναρξη την 9^η ημέρα).



Σχήμα 7.2: Παρατηρηθείσες τιμές (Δ) και εκτιμήσεις της εξέλιξης του όγκου έπειτα από αλλαγή της δόσης του φαρμάκου Α από 60 mg/kg σε 70 mg/kg (κόκκινο) και από 60 mg/kg σε 80 mg/kg (πράσινο) την 14^η ημέρα και με εκτίμηση παραμέτρων έως αυτή (χορήγηση $qdx11$ με έναρξη την 9^η ημέρα).

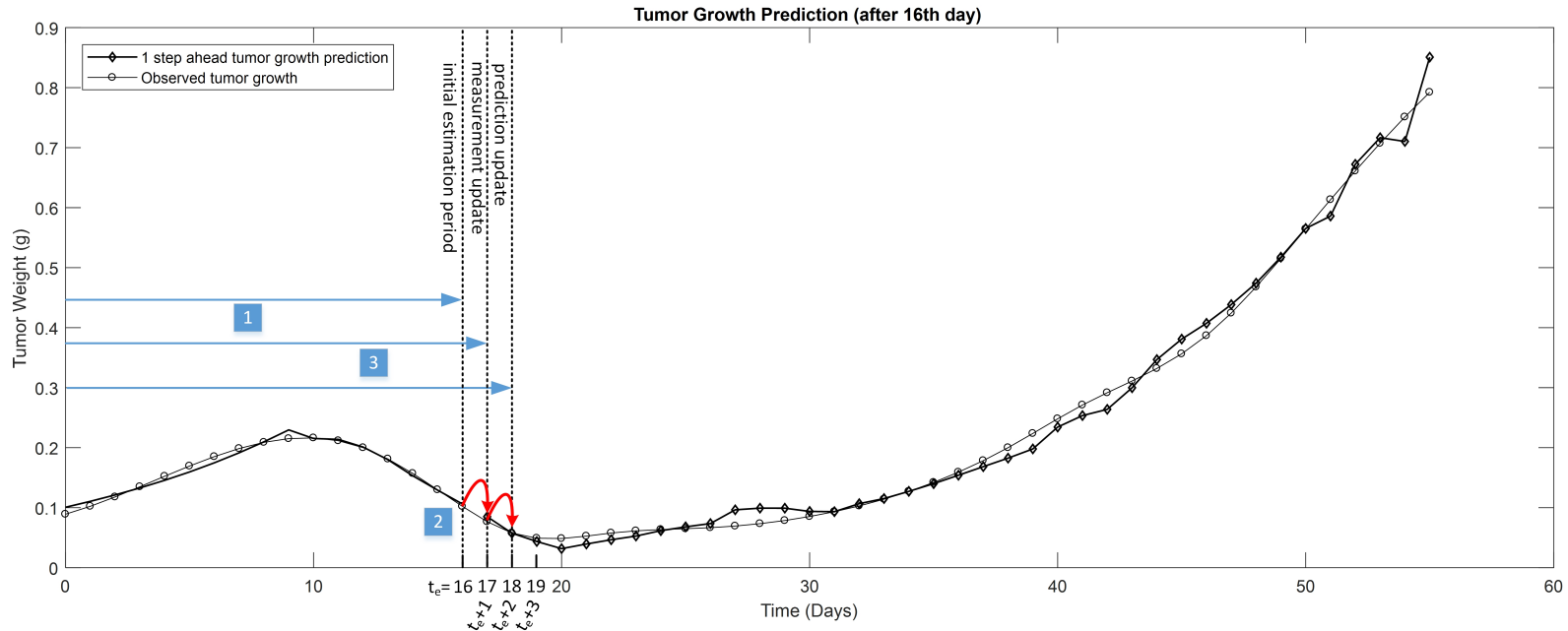
7.1 Μεθοδολογία Πρόβλεψης Ενός, Δύο και Τριών Χρονικών Βημάτων στο Μέλλον

Ο καρκινικός όγκος και πως αυτός μεταβάλλεται θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μία σειρά από παρατηρήσεις της μάζας του (w) σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές που, είτε ισαπέχουν είτε όχι μεταξύ τους. Επομένως, το πρόβλημα της πρόβλεψης θα μπορούσε να οριστεί ως η εκτίμηση της μάζας του για n χρονικά βήματα μπροστά από μία δεδομένη χρονική στιγμή t_e , με την προϋπόθεση ότι είναι γνωστή η μάζα του για όλες τις χρονικές στιγμές t που είναι προγενέστερες του t_e ($t < t_e$). Συγκεκριμένα, για τα μη γραμμικά μαθηματικά μοντέλα εξισώσεων κατάστασης αναχαίτισης της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου για ένα αλλά και για δύο χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η πρόβλεψη της μάζας του όγκου πραγματοποιείται για ένα, δύο και τρία χρονικά βήματα μπροστά (one, two και three steps ahead prediction), δηλαδή μία, δύο και τρεις ημέρες στο μέλλον αντίστοιχα. Φυσικά, όσο περισσότερο αυξάνεται ο ορίζοντας πρόβλεψης n τόσο πιο αβέβαιη γίνεται η πρόβλεψη.

Αναγκάζοντας το μαθηματικό μοντέλο να πραγματοποιήσει προβλέψεις σε χρονικά σημεία στα οποία η μάζα του όγκου είναι γνωστή, μπορεί να αναγνωριστεί η ικανότητα που μπορεί να έχει το συγκεκριμένο μοντέλο να προβλέπει την εξέλιξη της νεοπλασίας στο εγγύς μέλλον. Η διαδικασία έλεγχου της ικανότητας για πρόβλεψη συνίσταται σε δύο βασικά μέρη, κοινά και για τις τρεις περιπτώσεις ($n = 1$, $n = 2$ και $n = 3$). Το πρώτο μέρος αποτελεί την περίοδο εκτίμησης (*estimation period*), ενώ το δεύτερο την περίοδο επαλήθευσης (*validation period*). Κατά την πρώτη περίοδο πραγματοποιείται η εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου με χρήση των πειραματικών δεδομένων έως και την χρονική στιγμή t_e ($[0, t_e]$). Ουσιαστικά πρόκειται για fitting του μοντέλου στην χρονολογική εξέλιξη του όγκου. Όπως παρατηρήθηκε από την εις βάθος μελέτη και στατιστική ανάλυση των εκτιμήσεων των παραμέτρων των μη γραμμικών μοντέλων στο Κεφάλαιο 6, η ύπαρξη ακραίων τιμών για ορισμένες από τις παραμέτρους είναι γεγονός. Με γνώμονα το γεγονός αυτό, ο συνδυασμός των διάμεσων τιμών που προκύπτουν μετά το πέρας 15 επαναλαμβανόμενων εκτιμήσεων των παραμέτρων θεωρήθηκε ως ο πιο αντιπροσωπευτικός και συνεπώς ο καταλληλότερος. Στην περίπτωση, ωστόσο, του μαθηματικού μοντέλου με τα δύο αντικαρκινικά φάρμακα ακριβέστερη και συνεπώς καταλληλότερη θεωρήθηκε η επιλογή των τιμών των παραμέτρων που αντιστοιχούν στη διάμεσο τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης που προκύπτει από αυτές.

Αφού περατωθεί η διαδικασία της εκτίμησης παραμέτρων έπεται η έναρξη του validation period. Η περίοδος αυτή συνιστά τη σειρά ενεργειών για την πρόβλεψη της μάζας του όγκου για ένα, δύο και τρία χρονικά βήματα μπροστά. Ξεκινώντας από τη χρονική στιγμή t_e και με τις διάμεσες τιμές των παραμέτρων που έχουν ήδη υπολογιστεί με τη βοήθεια του αλγορίθμου COMPLEX (Κεφάλαιο 4) όπως περιγράφηκε προηγουμένως, πραγματοποιείται πρόβλεψη καθώς και αξιολόγηση (εκτίμηση των σφαλμάτων πρόβλεψης) της εξέλιξης της μάζας της κακοήθειας για μία, δύο και τρεις ημέρες στο μέλλον. Πιο συγκεκριμένα πραγματοποιείται προσομοίωση της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου έως τη στιγμή $t = t_e + n$ με $n = 1, 2, 3$ χρονικές στιγμές στο μέλλον, χρησιμοποιώντας τις τιμές των παραμέτρων που εκτιμήθηκαν κατά τη περίοδο εκτίμησης ($0 \leq t_e$). Κάθε φορά που προβλέπεται η μάζα του όγκου πραγματοποιείται αξιολόγηση της πρόβλεψης και επανεκτίμηση των τιμών παραμέτρων του μοντέλου έως τη στιγμή $t_{e,new} = t_e + 1$ με χρήση των “νέων” πειραματικών δεδομένων. Η διαδικασία αυτή θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ως μία ενέργεια κατά την οποία οι εκτιμήσεις “διορθώνονται” προς το καλύτερο, αφού αυξάνονται κατά ένα οι διαθέσιμες (στον μη γραμμικό αλγόριθμο βελτιστοποίησης) προς μελέτη μετρήσεις. Στη συνέχεια, η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι

την τελική επιθυμητή χρονική στιγμή t_{end} (Σχήματα 7.3 και 7.4).



Σχήμα 7.3: Παράδειγμα πρόβλεψης της αναχαίτισης της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου: Σημείο 1 - Εκτίμηση των παραμέτρων του TGI μοντέλου μέχρι την 16η ημέρα ($t_e = 16$), Σημείο 2 - Πρόβλεψη της ανάπτυξης του όγκου για μία ημέρα στο μέλλον (one step ahead prediction), Σημείο 3 - Επικαιροποίηση των μετρήσεων (measurement updating) έως τη χρονική στιγμή $t = t_e + 1$ και επανεκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων έως την ίδια χρονική στιγμή $t = t_e + 1$ (TGI model identification updating).

7.2 Μέτρα Αποτίμησης των Προβλέψεων

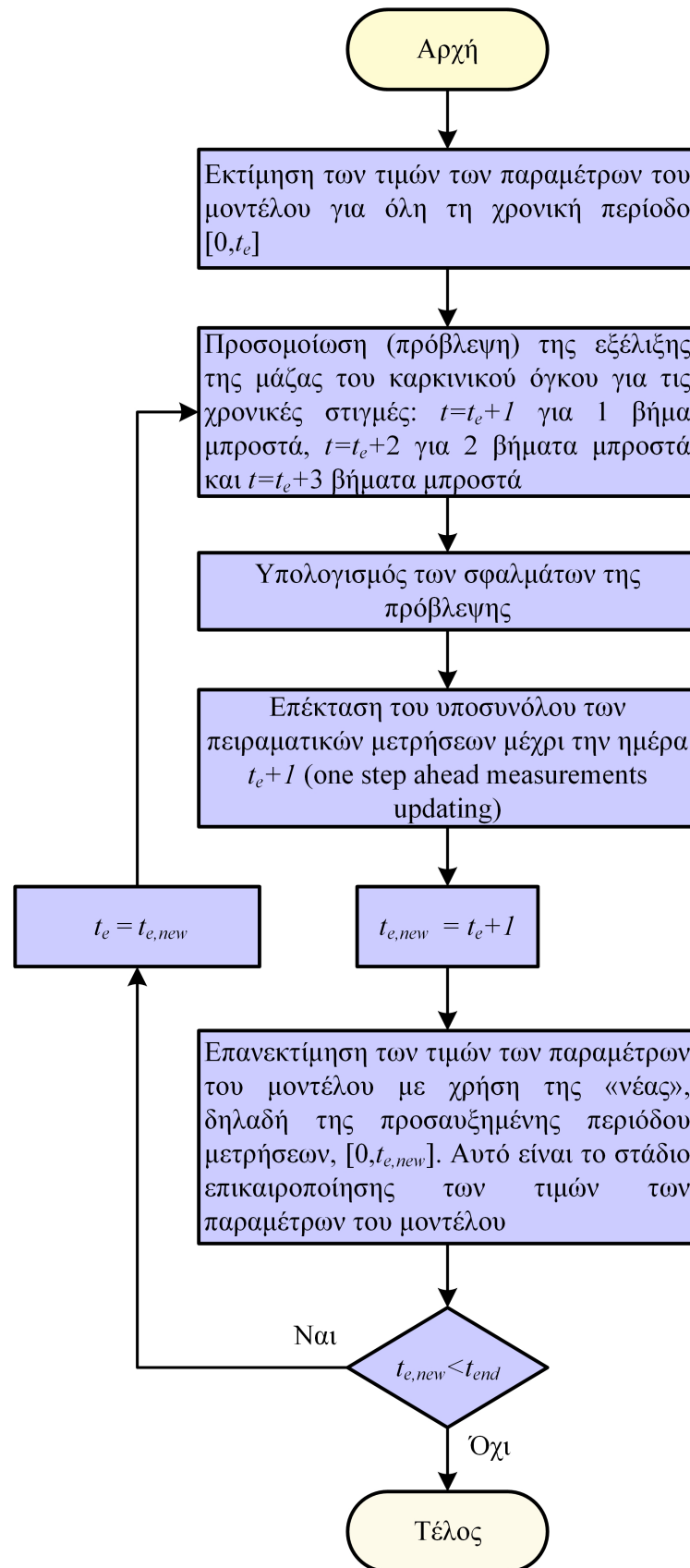
Μία πρόβλεψη μπορεί να χαρακτηριστεί ως αξιόλογη αν και μόνο αν η διαφορά μεταξύ των προβλεπόμενων τιμών με τις πραγματικές τιμές είναι σχετικά μικρή. Η διαφορά αυτή λέγεται *υπόλοιπο* (*residual*) ή *σφάλμα πρόβλεψης* (*prediction error*). Ο υπολογισμός των σφαλμάτων είναι αυτός που θα δείξει εάν μία πρόβλεψη είναι καλή ή όχι και επομένως εάν το μοντέλο αυτό καθ' αυτό έχει την κάποια ικανότητα να προβλέπει την εξέλιξη στο χρόνο ενός καρκινικού όγκου με ή χωρίς κάποιο πλάνο θεραπείας. Είναι πασιφανές ότι, όσο μικρότερο είναι το μέγεθος ενός σφάλματος τόσο καλύτερο είναι και το αποτέλεσμα. Τα μέτρα αξιολόγησης θα μπορούσαν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες.

Η πρώτη αποτελείται από τα σφάλματα που βρίσκονται στην ίδια τάξη μεγέθους με τα δεδομένα. Για παράδειγμα, αν w_t είναι η μάζα του όγκου μία χρονική στιγμή t σε γραμμάρια g , τότε και το σφάλμα e_t είναι και αυτό σε γραμμάρια. Τα δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενα τέτοιου είδους μέτρα είναι το *τυπικό σφάλμα* (**RMSE**) (Εξίσωση: 5.5) και το *μέσο απόλυτο σφάλμα* (**Mean Absolute Error - MAE**).

$$MAE = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l |observed - predicted|_i \quad (7.1)$$

Το μέσο απόλυτο σφάλμα αποτελεί ουσιαστικά τον μέσο όρο των απόλυτων σφαλμάτων, ενώ ως απόλυτο σφάλμα ορίζεται η απόλυτη τιμή της διαφοράς της παρατηρηθείσας τιμής από αυτή που έχει προβλεφτεί.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει ποσοστιαία μέτρα, δηλαδή μέτρα που εκφράζουν το σφάλμα ως κάποιο ποσοστό. Όσο πιο χαμηλά (κοντά στο μηδέν) βρίσκεται το ποσοστό, τόσο πιο ακριβής είναι η πρόβλεψη. Το *μέσο απόλυτο ποσοστιαίο σφάλμα* (**MAPE**) το οποίο περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 5 (Εξίσωση 5.2) αποτελεί ένα τέτοιο μέτρο αξιολόγησης.



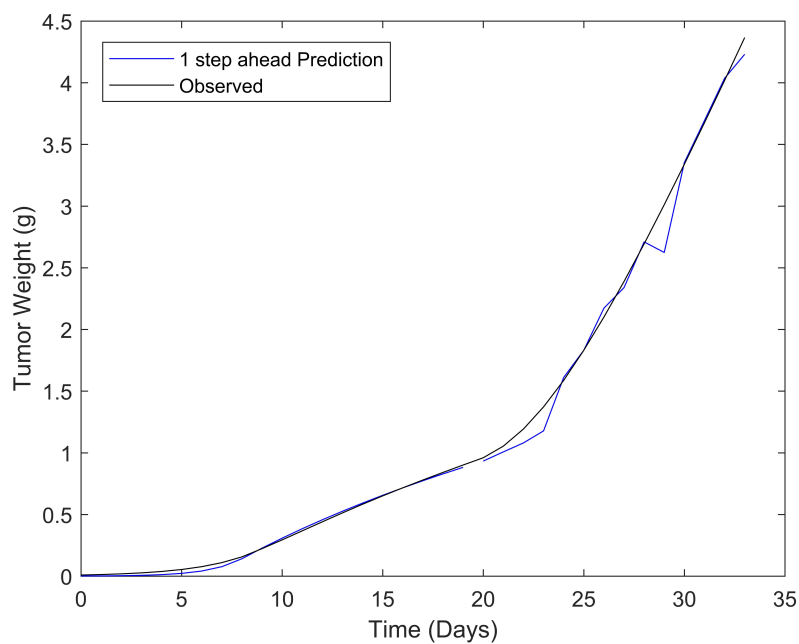
Σχήμα 7.4: Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας για την πραγματοποίηση βραχυπρόθεσμων προβλέψεων της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου.

7.3 Αποτελέσματα

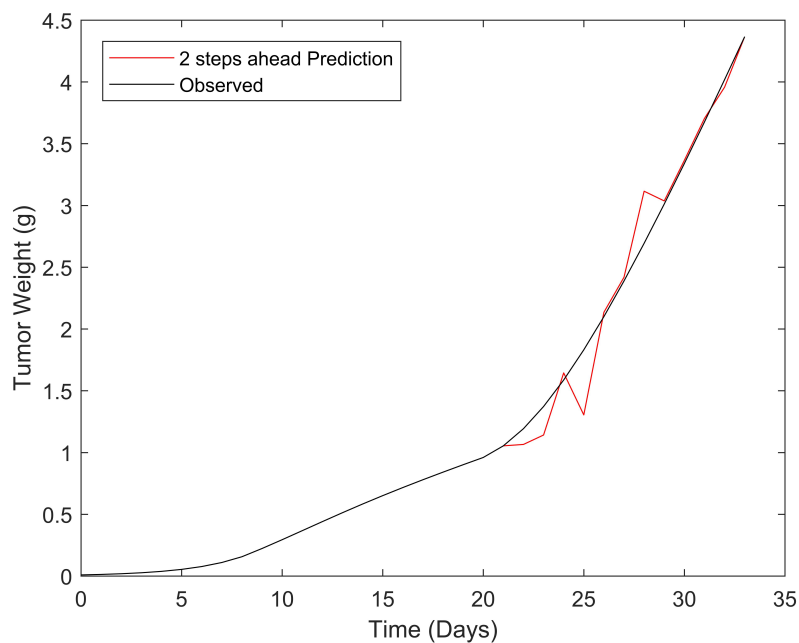
Προφανώς, η πρόβλεψη και εν συνεχεία η αξιολόγησή της απαιτούν γνώση του παρελθόντος/παρόντος. Συνεπώς, για την διερεύνηση και αξιολόγηση της ικανότητας των μοντέλων να προβλέπουν την εξέλιξη του όγκου τόσο υπό μία αντικαρκινική ουσία όσο και υπό συνδυασμό φαρμάκων μελετήθηκαν πέντε περιπτώσεις, του πειραματικού φαρμάκου A, της γεμισταβίνης, της 5-φθοριοουρακίλης και των ομάδων της 5-φθοριοουρακίλης και ιρινοτεκάνης με το φάρμακο C2. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα καθώς και οι πειραματικές μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα ίδια με αυτά που παρουσιάστηκαν και περιγράφηκαν στο Κεφάλαιο 5. Συνοπτικά, η στρατηγική θεραπείας που ακολουθήθηκε περιλάμβανε ενδοφλέβια χορήγηση (i.v. bolus) του πειραματικού φαρμάκου A μία φορά την ημέρα με δόση ίση με 60 mg/kg , ξεκινώντας από την 9^η ημέρα έως την ολοκλήρωσή της 11 ημέρες αργότερα (qdx11) και συγκεκριμένα την 19^η ημέρα. Στην περίπτωση της γεμισταβίνης η δόση ήταν στα 100 mg/kg (ενδοπεριτοναϊκά) και χορηγήθηκε 2 φορές με 7 ημέρες απόσταση μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} με ημέρα έναρξης την 19^η, ενώ η 5-φθοριοουρακίλη χορηγήθηκε ενδοφλέβια με το μέγεθος της δόσης στα 50 mg/kg . Τέλος, για τις ομάδες των δύο φαρμάκων υπήρξε ενδοφλέβια χορήγηση της ιροτεκάνης και της 5-φθοριοουρακίλης qdx11 με αρχή την 9^η ημέρα και από του στόματος λήψη για το πειραματικό φάρμακο C2 κατά τις ημέρες 10, 11, 12, 14, 15 και 16. Οι δόσεις ήταν καθορισμένες στα 45 mg/kg και 50 mg/gr για τα CPT-11, 5-FU και στα 60 mg/kg για το C2.

7.3.1 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Πειραματικού Φαρμάκου A

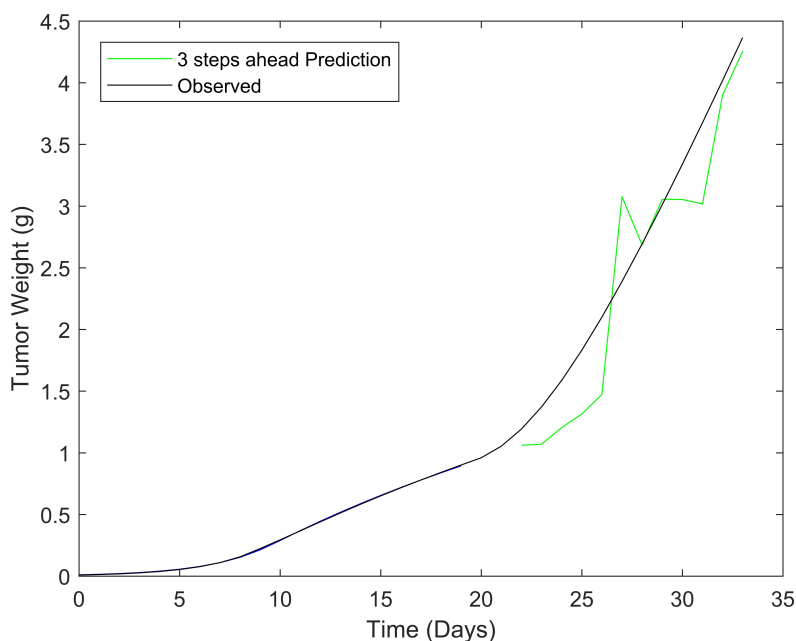
Με χρησιμοποίηση των παρατηρηθείσων τιμών της μάζας του όγκου μέχρι και την 19^η ημέρα ($t_e = 19$) πραγματοποιήθηκε εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου. Στη συνέχεια, με βάση τη διαδικασία που περιγράφηκε στην αρχή του κεφαλαίου έγινε εκτίμηση (πρόβλεψη) της εξέλιξης της κακοήθειας μέχρι και την 33^η ημέρα με βήμα μίας και δύο ημερών μπροστά. Τα αποτελέσματα καθώς και σφάλματα που υπολογίστηκαν για τις τρεις περιπτώσεις φαίνονται στα σχήματα 7.5, Γ.1, 7.6, Γ.2, 7.7, Γ.3 και τον πίνακα 7.1.



Σχήμα 7.5: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 20^η ημέρα. Φάρμακο A σε θεραπευτική αγωγή των $60 \text{ mg/kg qdx11 i.v.}$ χορηγούμενο.



Σχήμα 7.6: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 20^η ημέρα. Φάρμακο A σε θεραπευτική αγωγή των $60 \text{ mg/kg qdx11 i.v.}$ χορηγούμενο.



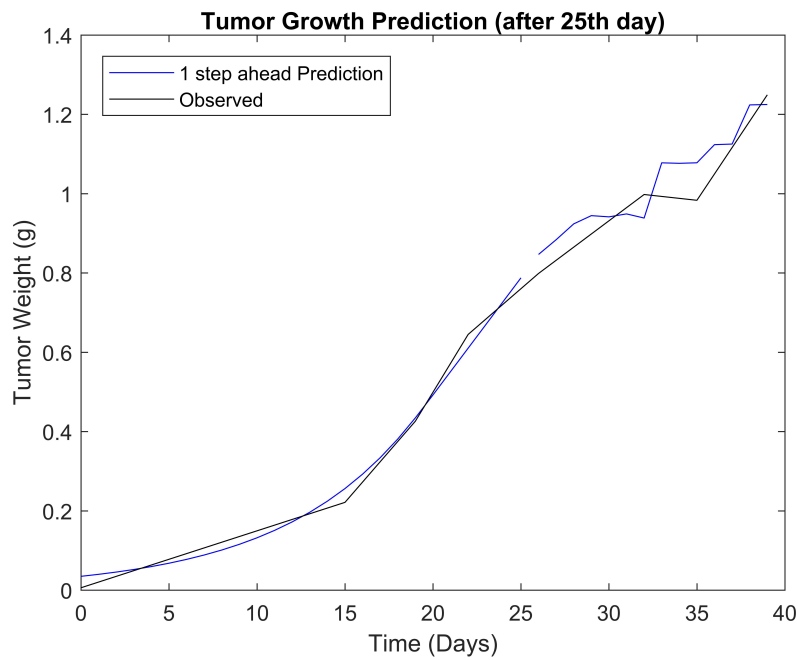
Σχήμα 7.7: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 20^η ημέρα. Φάρμακο A σε θεραπευτική αγωγή των $60 \text{ mg/kg qdx11 i.v.}$ χορηγούμενο.

Πίνακας 7.1: Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση του φαρμάκου A.

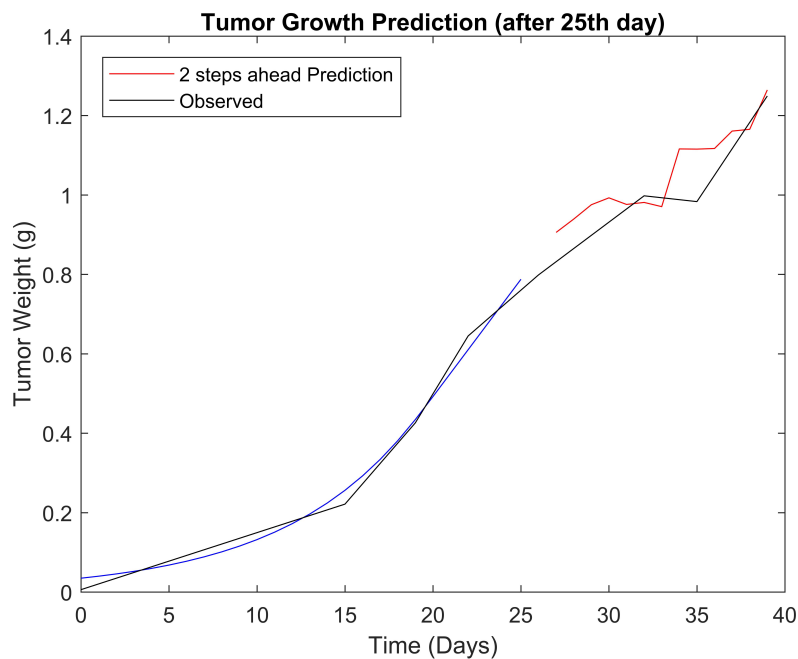
	<i>One Step Ahead</i>	<i>Two Steps Ahead</i>	<i>Three Steps Ahead</i>
MSE	0.01651	0.04125	0.16106
RMSE (g)	0.12849	0.20310	0.40132
MAE (g)	0.07963	0.12080	0.32295
MAPE (%)	3.983	6.340	14.821

7.3.2 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Γεμισταβίνης

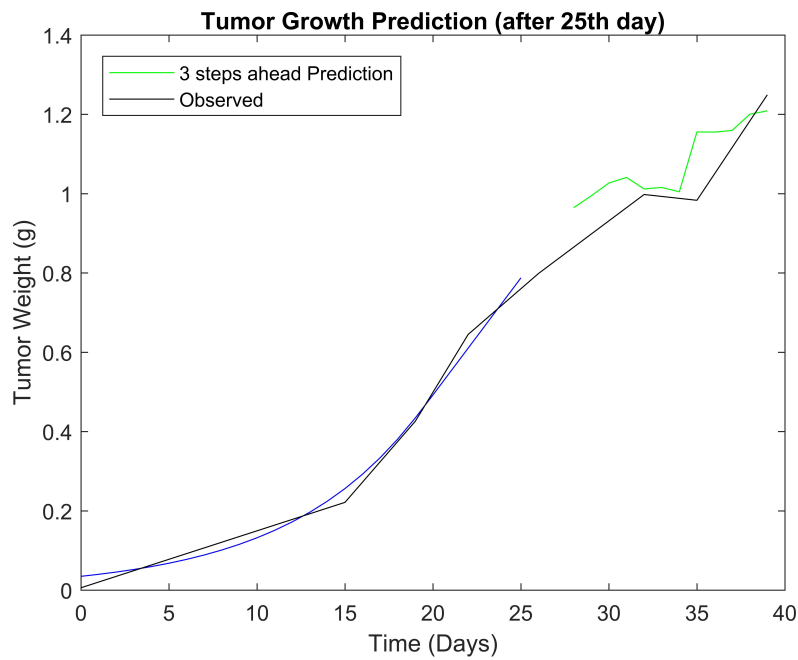
Στη περίπτωση της γεμισταβίνης επιλέχθηκε να πραγματοποιηθεί εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου μέχρι και την 25^η ημέρα ($t_e = 25$). Έπειτα, έγινε πρόβλεψη της εξέλιξης της του όγκου μέχρι και την 39^η ημέρα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα σχήματα 7.8, Γ.4, 7.9, Γ.5, 7.10, Γ.6 και τον πίνακα 7.2.



Σχήμα 7.8: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 26^η ημέρα. Γεμισταβίνη σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη.



Σχήμα 7.9: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 26^η ημέρα. Γεμισταβίνη σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη.



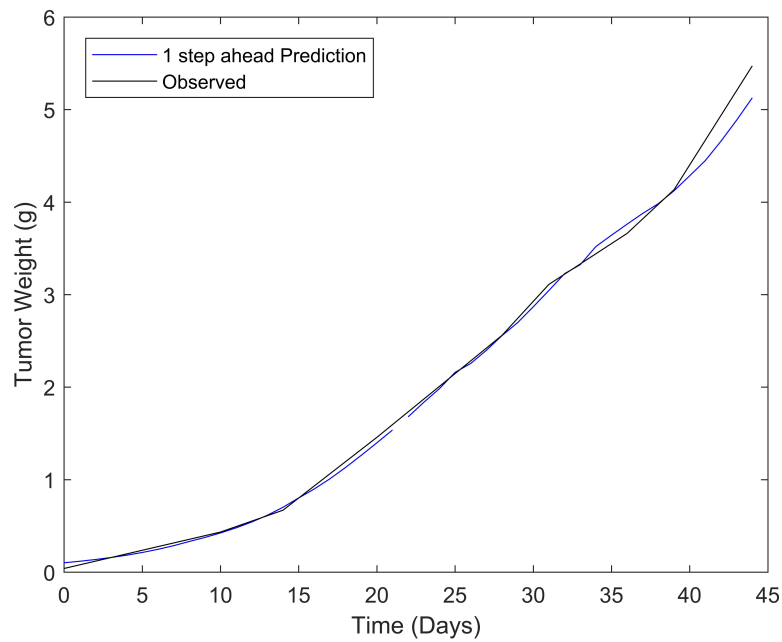
Σχήμα 7.10: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 26^η ημέρα. Γεμισταβίνη σε θεραπευτική αγωγή των 100 mg/kg ip χορηγούμενη.

Πίνακας 7.2: Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της Γεμισταβίνης.

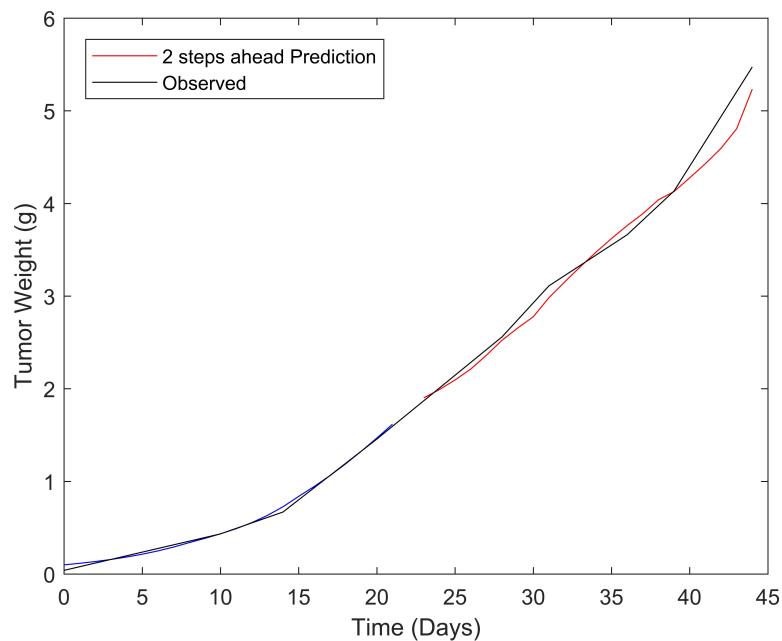
	<i>One Step Ahead</i>	<i>Two Steps Ahead</i>	<i>Three Steps Ahead</i>
MSE	0.00330	0.00480	0.00664
RMSE (g)	0.05746	0.06929	0.08153
MAE (g)	0.05042	0.05703	0.06666
MAPE (%)	5.23	5.94	6.83

7.3.3 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης

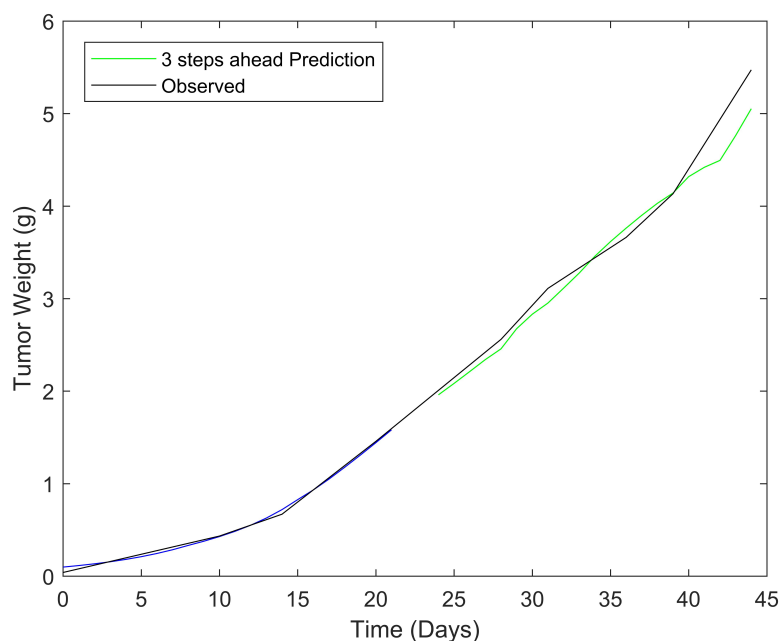
Για το πρόβλημα της 5-φθοριοουρακίλης εκτιμήθηκαν οι παράμετροι του μοντέλου μέχρι και την 21^η ημέρα ($t_e = 21$). Στη συνέχεια, έγινε πρόβλεψη της εξέλιξης της του όγκου μέχρι και την 44^η ημέρα. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα σχήματα 7.11, Γ.7, 7.12, Γ.8, 7.13, Γ.9 και τον πίνακα 7.3.



Σχήμα 7.11: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 22^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη.



Σχήμα 7.12: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 22^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg iv χορηγούμενη.



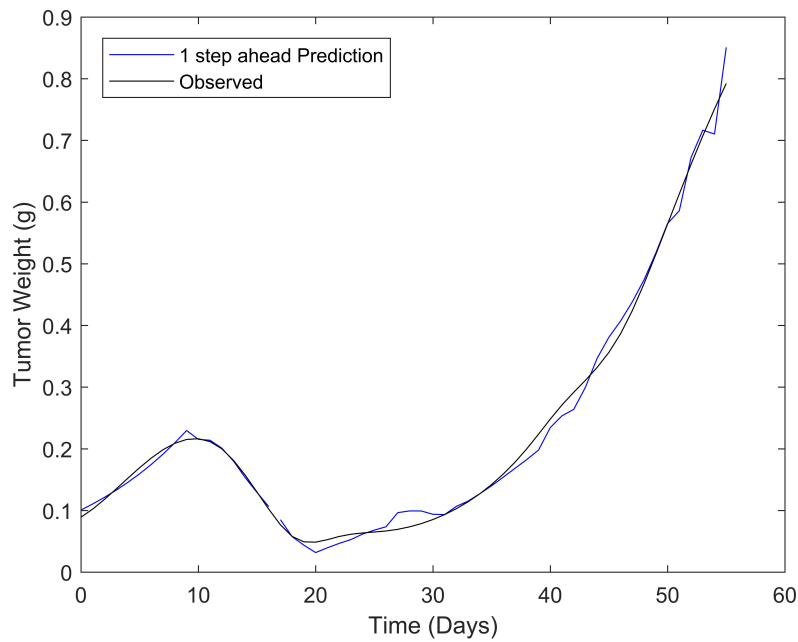
Σχήμα 7.13: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 22^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg *in* χορηγούμενη.

Πίνακας 7.3: Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης.

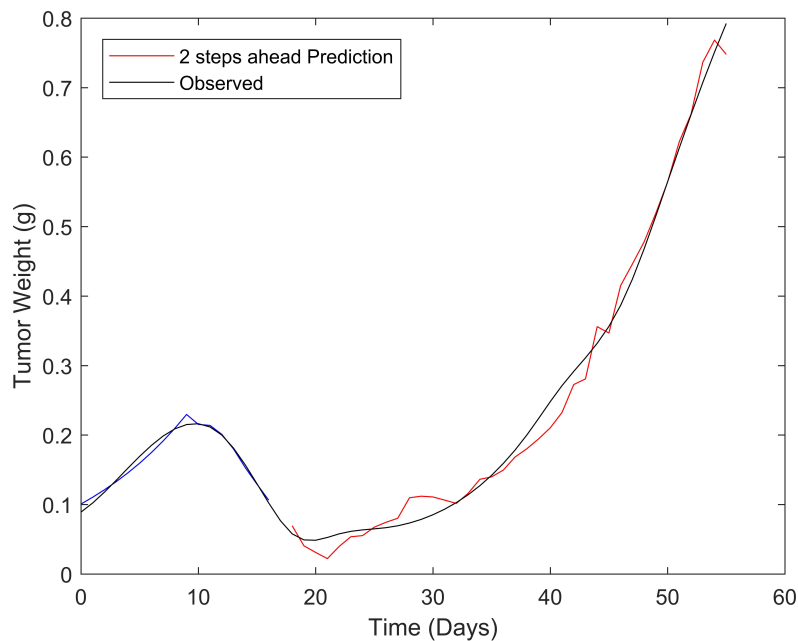
	<i>One Step Ahead</i>	<i>Two Steps Ahead</i>	<i>Three Steps Ahead</i>
MSE	0.01764	0.02266	0.03547
RMSE (g)	0.13282	0.15053	0.18834
MAE (g)	0.08663	0.10935	0.13404
MAPE (%)	2.190	2.871	3.466

7.3.4 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση 5-φθοριοουρακίλης και Πειραματικού Φαρμάκου C2

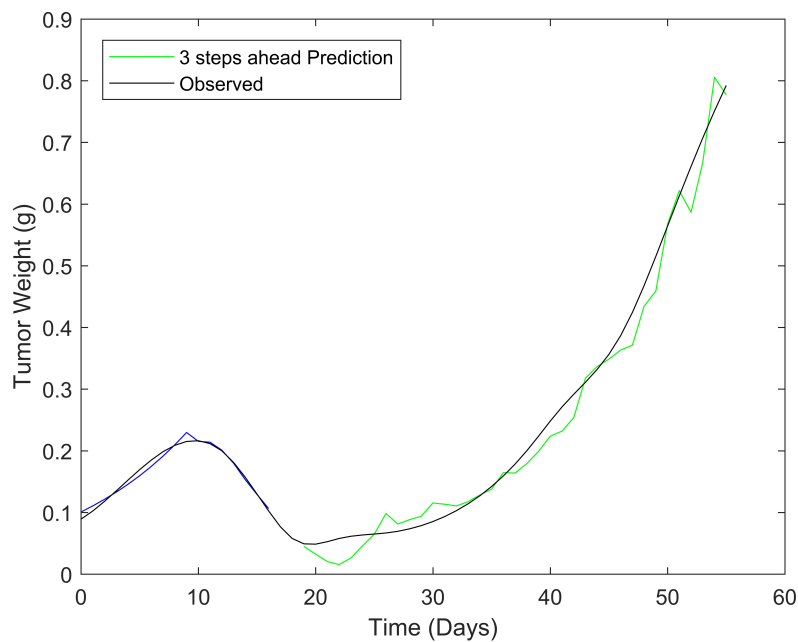
Κατά την περίπτωση του συνδυασμού της 5-FU και του πειραματικού φαρμάκου C2 εκτιμήθηκαν οι παράμετροι του μοντέλου μέχρι και την 16^η ημέρα ($t_e = 16$). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε πρόβλεψη της πορείας που ακολουθεί η ανάπτυξη του όγκου μέχρι την 55^η ημέρα. Οι προβλέψεις και τα σφάλματα παρουσιάζονται στα σχήματα 7.14, Γ'.10, 7.15, Γ'.11, 7.16, Γ'.12 και τον πίνακα 7.4.



Σχήμα 7.14: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.



Σχήμα 7.15: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.



Σχήμα 7.16: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. 5-φθοριοουρακίλη σε θεραπευτική αγωγή των 50 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.

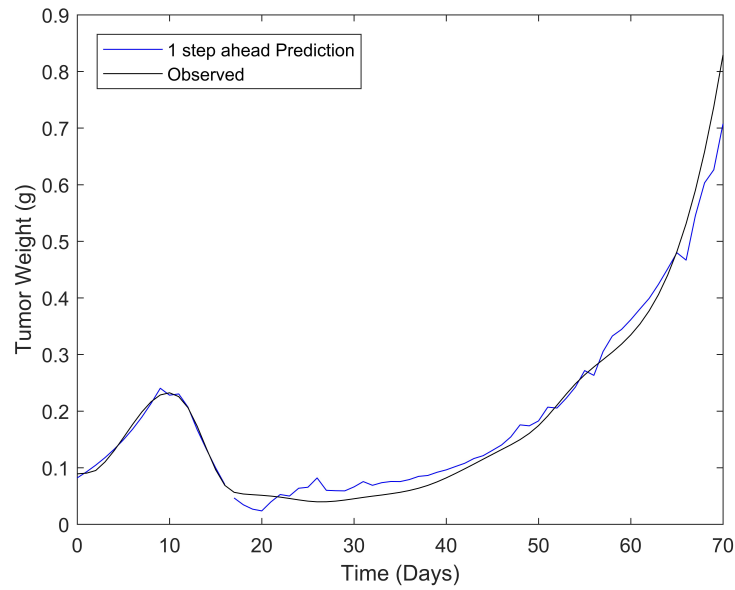
Πίνακας 7.4: Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 .

	<i>One Step Ahead</i>	<i>Two Steps Ahead</i>	<i>Three Steps Ahead</i>
MSE	0.00033	0.00043	0.00083
RMSE (g)	0.01809	0.02074	0.02881
MAE (g)	0.01345	0.01683	0.02260
MAPE (%)	8.890	12.806	15.621

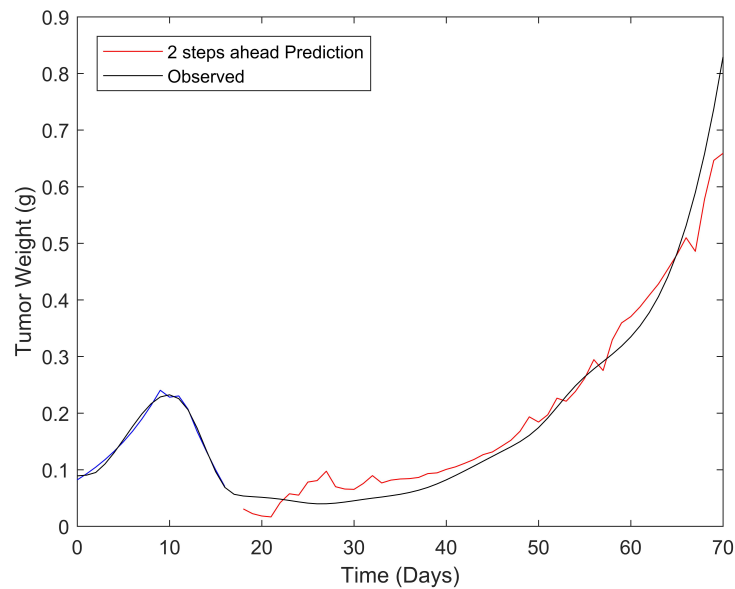
7.3.5 Περίπτωση Μελέτης: Χορήγηση Ιρινοτεκάνης και Πειραματικού Φαρμάκου C2

Στη τελευταία περίπτωση, αυτή της ιρινοτεκάνης και του πειραματικού φαρμάκου C2 ακολουθήθηκε η ίδια ακριβώς διαδικασία με αυτή της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2. Οι παράμετροι του μοντέλου εκτιμήθηκαν έως και την 16^η ημέρα ($t_e = 16$) και ακολούθως έγινε πρόβλεψη της εξέλιξης του όγκου μέχρι την 70^η ημέρα κάθε φορά

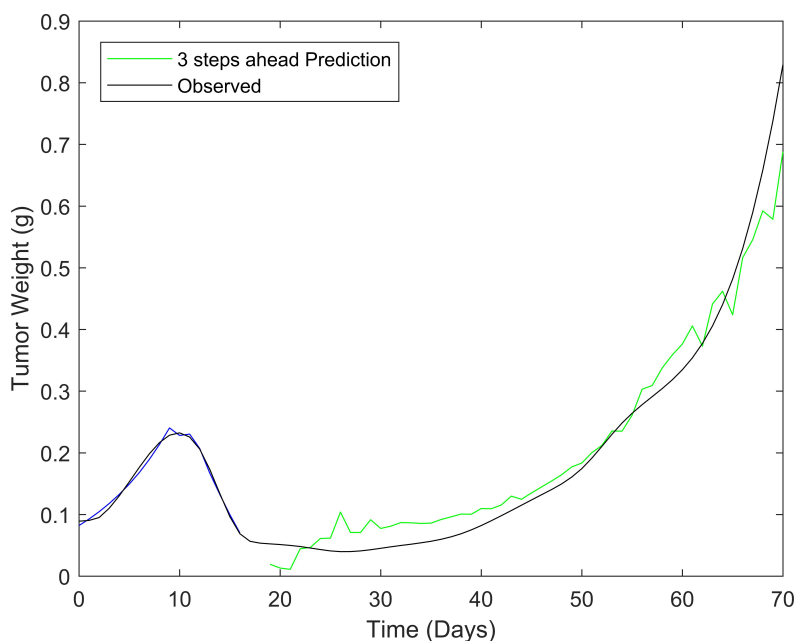
ένα και δύο βήματα μπροστά. Τα αποτελέσματα φαίνονται στα σχήματα 7.17, Γ.13, 7.18, Γ.14, 7.19, Γ.15 και τον πίνακα 7.5.



Σχήμα 7.17: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κυανό) της εξέλιξης του όγκου (one step ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. Ιρινοτεκάνη σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.



Σχήμα 7.18: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (κόκκινο) της εξέλιξης του όγκου (two steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. Ιρινοτεκάνη σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.



Σχήμα 7.19: Παρατηρηθείσες τιμές (μαύρο) και προβλέψεις (πράσινο) της εξέλιξης του όγκου (three steps ahead) σε ποντίκια ξεκινώντας από την 17^η ημέρα. Ιρινοτεκάνη σε θεραπευτική αγωγή των 45 mg/kg i.v. χορηγούμενο και 60 mg/kg φαρμάκου C2 από στόματος χορηγούμενο.

Πίνακας 7.5: Σφάλματα προβλέψεων one, two και three steps ahead για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2 .

	<i>One Step Ahead</i>	<i>Two Steps Ahead</i>	<i>Three Steps Ahead</i>
MSE	0.00098	0.00158	0.00177
RMSE (g)	0.03132	0.03977	0.04203
MAE (g)	0.02233	0.02834	0.03096
MAPE (%)	21.425	28.682	31.646

7.3.6 Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Έπειτα από εις βάθος ανάλυση των μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης και παρατηρώντας τις καμπύλες ανάπτυξης του όγκου που προήλθαν από την διαδικασία της πρόβλεψης που περιγράφηκε μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι, τόσο το μαθηματικό μοντέλο που έχει ως είσοδο ένα φάρμακο όσο και το μαθηματικό μοντέλο που λαμβάνει εισόδους δύο αντικαρκινικές φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να πραγματοποιήσουν προβλέψεις στο εγγύς μέλλον. Είναι φανερό και λογικό το γεγονός

ότι οι αποκλίσεις από τις παρατηρηθείσες τιμές - αν και μικρές - αυξάνουν καθώς αυξάνεται το διάστημα πρόβλεψης από μία σε δύο και από δύο σε τρεις ημέρες. Ωστόσο, οι καμπύλες ανάπτυξης βρίσκονται και πάλι πολύ κοντά σε αυτές των παρατηρηθείσων εργαστηριακών τιμών. Τα μεγέθη των σφαλμάτων (Πίνακες 7.1, 7.2, 7.4 και 7.5) μπορούν να επιβεβαιώσουν αυτή την ικανότητα των μοντέλων να μπορούν να εκτιμούν για μία, δύο ακόμα και τρεις ημέρες στο μέλλον (one, two και three steps ahead) τη μεταβολή της μάζας της νεοπλασίας με πολύ καλή ακρίβεια. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί και μία αύξηση των σφαλμάτων στις περιπτώσεις που αφορούν τις δύο ομάδες που αποτελούνται από τα δύο διαφορετικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε πιθανόν να οφείλεται στην αύξηση των μεταβλητών των μοντέλων από πέντε σε επτά και επομένως στην αύξηση της πολυπλοκότητας.

Κεφάλαιο 8

Συμπεράσματα

Μία από τις μεγαλύτερες απειλές για την υγεία του ανθρώπου παγκοσμίως αλλά και ένα από τα πιο σημαντικά και απαιτητικά διεπιστημονικά πεδία έρευνας είναι ο καρκίνος. Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η ανάπτυξη και η εκτίμηση των παραμέτρων μη γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης για την προσομοίωση της ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασίας.

Στα πρώτα κεφάλαια πραγματοποιείται μία εισαγωγή στον καρκίνο αλλά και την σημασία των μαθηματικών και ειδικότερα της μοντελοποίησης στον τομέα της ογκολογίας. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική έρευνα και παρουσιάστηκαν ορισμένα θεμελιώδη μαθηματικά μοντέλα διαφορικών εξισώσεων με την ικανότητα να προσομοιώνουν την ανάπτυξη καρκινικών όγκων. Κατόπιν, περιγράφηκαν αναλυτικά τα δύο μη γραμμικά μοντέλα εξισώσεων κατάστασης με εισόδους ένα και δύο ή περισσότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα, για τα οποία πραγματοποιείται η εκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων αυτών.

Το πρόβλημα εκτίμησης των παραμέτρων θεωρήθηκε ως ένα αντίστροφο πρόβλημα. Ο προσδιορισμός των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων με χρήση *in vivo* εργαστηριακών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του αλγορίθμου μη γραμμικής βελτιστοποίησης που εισήγαγε ο M. J. Box. Έξι περιπτώσεις προβλημάτων προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων επιλέχθηκαν για την εκτίμηση των παραμέτρων των μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης. Τρεις από αυτές σχετίζονται με απλά αντικαρκινικά φάρμακα (πειραματικό φάρμακο A, γεμισταβίνη (Gem) και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU)), ενώ οι υπόλοιπες αφορούσαν ομάδες δύο φαρμάκων (5-φθοριοουρακίλη και ιρινοτεκάνη (CPT-11) και πειραματικό φάρμακο C2). Μία είναι και η περίπτωση όπου δεν εφαρμόζεται καμία

θεραπεία (Control group). Επιπλέον, αναλύθηκαν στατιστικά οι τιμές των εκτιμήσεων των παραμέτρων που προέκυψαν από επαναλαμβανόμενες εκτελέσεις (Monte Carlo προσομοιώσεις) του αλγορίθμου για το ίδιο μοντέλο - πρόβλημα εκτίμησης παραμέτρων. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι υπάρχει μεγαλύτερη ομοιογένεια στις εκτιμώμενες τιμές των παραμέτρων του απλού μοντέλου σε σχέση με αυτές του σύνθετου μοντέλου με τον συνδυασμό φαρμάκων. Η αύξηση της μεταβλητότητας στις τιμές των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου των δύο χορηγούμενων φαρμάκων (TGIadd) οφείλεται πιθανόν στην αύξηση του αριθμού των παραμέτρων από πέντε σε επτά. Επίσης, παρουσιάστηκαν ακραίες τιμές των τιμών των εκτιμώμενων παραμέτρων γι' αυτό και θεωρήθηκε ως καλύτερη εκτιμήτρια η διάμεσος και όχι η μέση τιμή κάθε εκτίμησης. Για τις περιπτώσεις όμως που αφορούσαν το μαθηματικό μοντέλο των δύο φαρμάκων, ως εκτιμήτρια επιλέχθηκε η διάμεσος τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης αφού το διάνυσμα των τιμών των παραμέτρων που σχετίζονταν με εκείνη είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη προσαρμοστικότητα του μοντέλου στα πειραματικά δεδομένα και επομένως χαμηλότερα σφάλματα. Τα παραπάνω γεγονότα ωστόσο δεν επηρέασαν σε σημαντικά την ικανότητα των μοντέλων να προσεγγίζουν σε πολύ καλό βαθμό τις παρατηρηθείσες εργαστηριακά καμπύλες ανάπτυξης του όγκου (σφάλματα μικρότερα του 20%). Συνεπώς, η μέθοδος COMPLEX του Box επιβεβαιώθηκε ότι αποτελεί μία πολύ καλή τεχνική για την εκτίμηση των τιμών των παραμέτρων των μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων.

Στη συνέχεια, ελέγχθηκε η ικανότητα των ταυτοποιημένων μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων να μπορούν να πραγματοποιούν προβλέψεις. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε εάν τα μοντέλα μπορούν να προβλέψουν - με μικρές αποκλίσεις από τα πραγματικά/πειραματικά δεδομένα - την εξέλιξη της μάζας κάποιου όγκου υπό την επήρεια συνδυασμού ή όχι φαρμακευτικών ουσιών για χρονικά διαστήματα μήκους ενός, δύο και τριών εικοσιτετραώρων στο μέλλον (one step ahead, two steps ahead και three steps ahead). Μελετήθηκαν, όπως και στα πεδία της εκτίμησης και της στατιστικής ανάλυσης της εκτίμησης των παραμέτρων οι ίδιες πέντε περιπτώσεις χορήγησης αντικαρκινικών φαρμάκων με τα αποτελέσματα να επιβεβαιώνουν την ικανότητα αυτή. Όπως ήταν αναμενόμενο η αύξηση του χρονικού διαστήματος πρόβλεψης από μία σε δύο ημέρες και από δύο σε τρεις είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση και του σφάλματος της πρόβλεψης. Παρόλα αυτά, τα σφάλματα και στις τρεις περιπτώσεις δεν ήταν πολύ μεγάλα (2%-21% για πρόβλεψη ενός βήματος, 3%-29% για πρόβλεψη δύο βημάτων και 4%-32% για πρόβλεψη τριών βημάτων, στο μέλλον), με τις εξαγόμενες καμπύλες των προβλέψεων να μην αποκλίνουν σημαντικά από αυτές των εργαστηριακά παρατηρηθείσων τιμών.

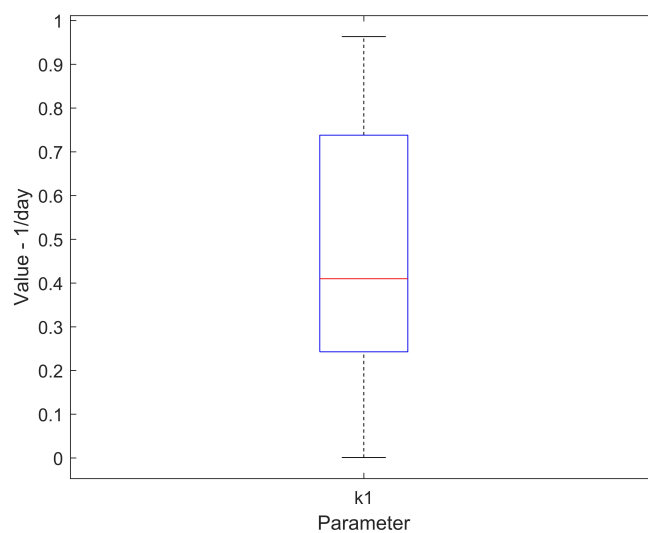
Επομένως, είναι ασφαλές να διατυπωθεί το συμπέρασμα ότι τα μη γραμμικά μαθηματικά μοντέλα εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης των καρκινικών όγκων έχουν την ικανότητα να πραγματοποιούν βραχυπρόθεσμες εκτιμήσεις (περίοδοι μίας, δύο και τριών ημερών μελλοντικά) της μάζας του όγκου, οι οποίες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν τουλάχιστον αξιόπιστες. Προβλέψεις για διαστήματα μεγαλύτερα των τριών ημερών (μακροπρόθεσμες εκτιμήσεις) θα είχαν πολύ μεγαλύτερα σφάλματα, κυρίως για το μοντέλο των δύο φαρμάκων και για αυτό δεν εξετάστηκαν.

Εν κατακλείδι, η χρήση του προτεινόμενου αλγορίθμου μη γραμμικής βελτιστοποίησης για την εκτίμηση των τιμών των παραμέτρων των μη γραμμικών μαθηματικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης της προσομοίωσης της αναχαίτισης των καρκινικών όγκων σε συνδυασμό με την ικανότητά τους να προβλέπουν σε ικανοποιητικό βαθμό την εξέλιξη του καρκινικού όγκου στο εγγύς μέλλον, θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στην αντιμετώπιση της επάρατης νόσου. Πιο συγκεκριμένα, τα προσαρμοσμένα (fitted) μαθηματικά μοντέλα θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικό υπολογιστικό εργαλείο για τη σχεδίαση εξατομικευμένων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών σχημάτων (και τροποποίησης τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας π.χ. αλλαγή δοσολογίας και πρόβλεψη απόκρισης του όγκου) εξασφαλίζοντας πολύτιμο-κρίσιμο χρόνο για τους ασθενείς. Τέλος, μπορεί να επιτευχθεί αισθητή εξοικονόμηση χρημάτων και βελτίωση του κόστους της φαρμακευτικής θεραπείας των διάφορων μορφών καρκίνου αφού μπορούν να αποφευχθούν εργαστηριακά πειράματα π.χ. σε ποντίκια για το σχεδιασμό μίας αποτελεσματικότερης θεραπευτικής αγωγής κατά των καρκινικών όγκων, όπως και για τον καλύτερο σχεδιασμό, την υλοποίηση, τη μελέτη και την *in silico* αξιολόγηση νέων αντικαρκινικών φαρμάκων.

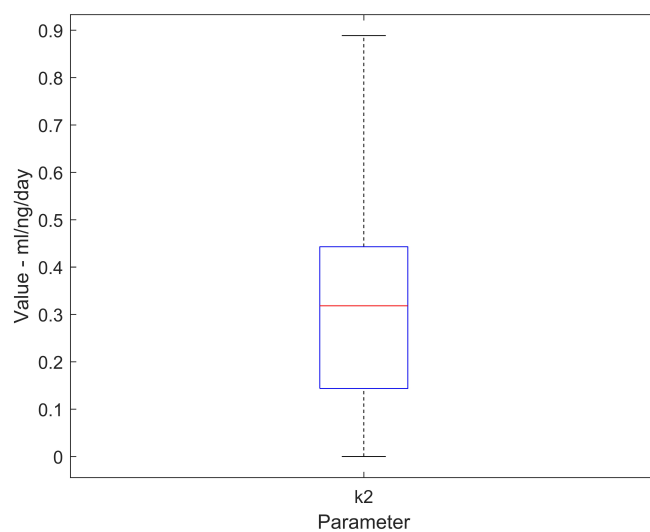
Παράρτημα Α΄

Θηκογράμματα Στατιστικής Ανάλυσης

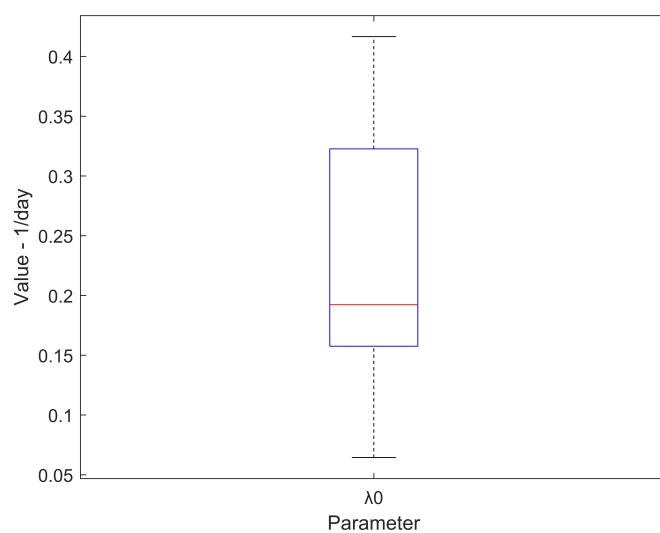
Παράθεση των θηκογραμμάτων (για κάθε παράμετρο των μοντέλων), απότοκο της στατιστική ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε για κάθε μία από τις έξι περιπτώσεις που μελετήθηκαν στο Κεφάλαιο 6.



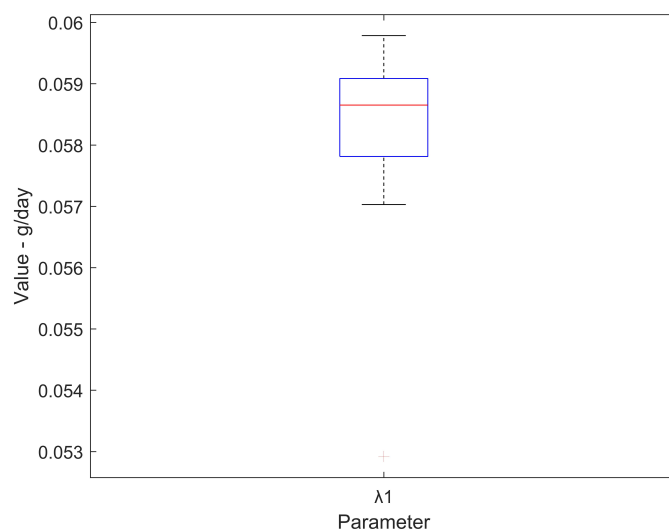
Σχήμα Α΄.1: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . Καμία θεραπεία - Control Group.



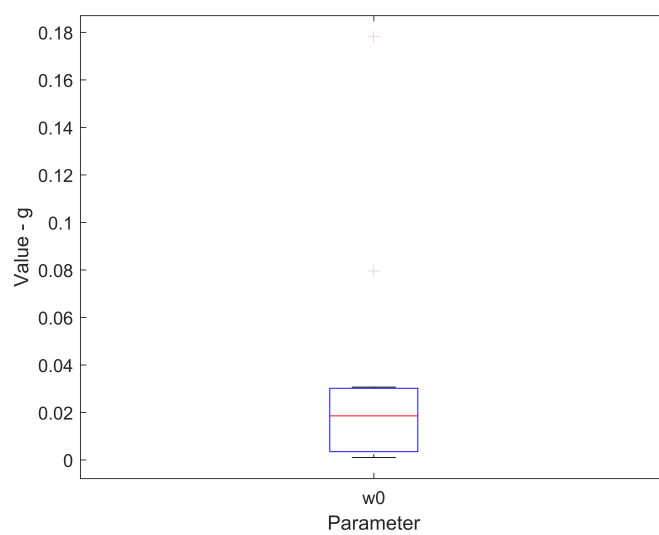
Σχήμα Α'.2: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . Καμία θεραπεία - Control Group.



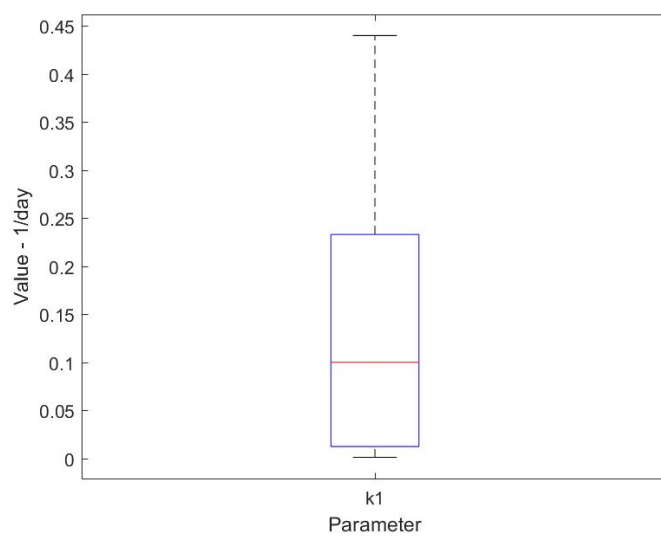
Σχήμα Α'.3: Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . Καμία θεραπεία - Control Group.



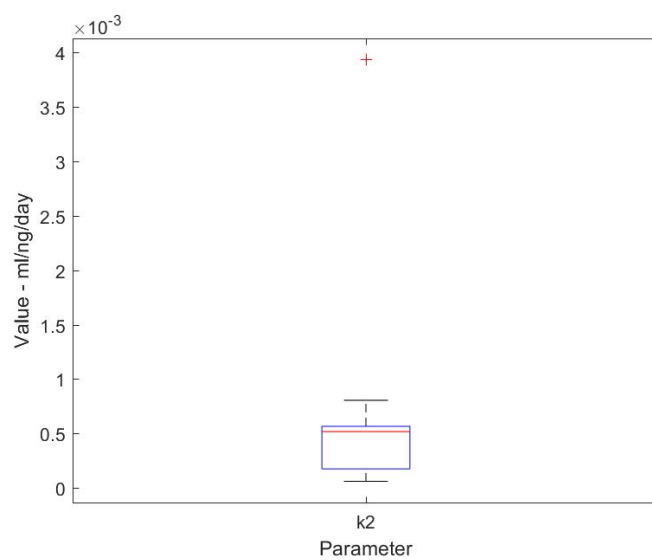
Σχήμα Α'.4: Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . Καμία θεραπεία - Control Group.



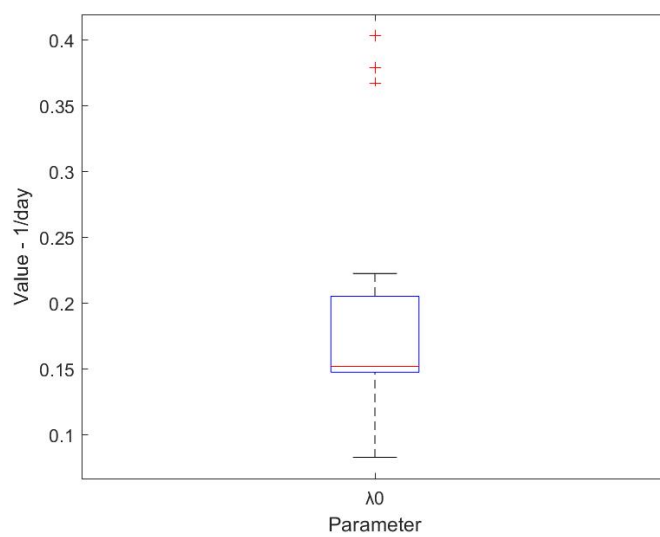
Σχήμα Α'.5: Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . Καμία θεραπεία - Control Group.



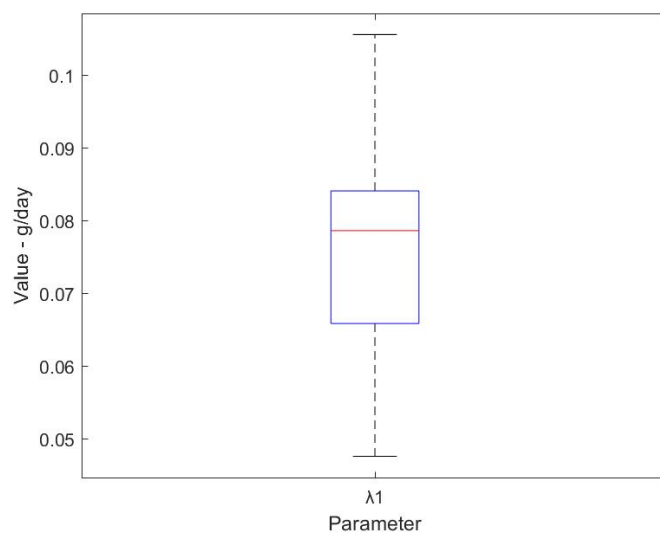
Σχήμα Α'.6: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη.



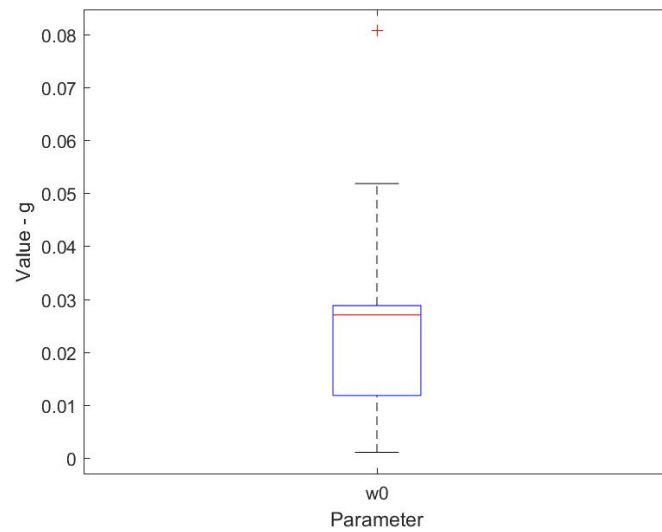
Σχήμα Α'.7: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη.



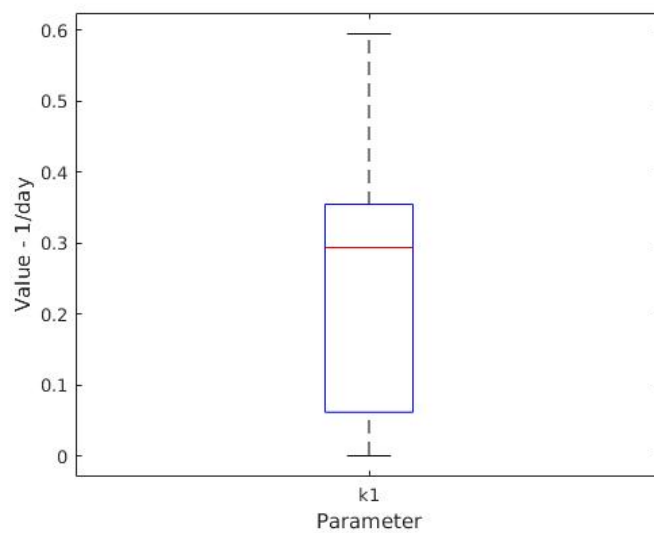
Σχήμα Α'.8: Θηκογράμματα - Παράμετρος λ_0 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη.



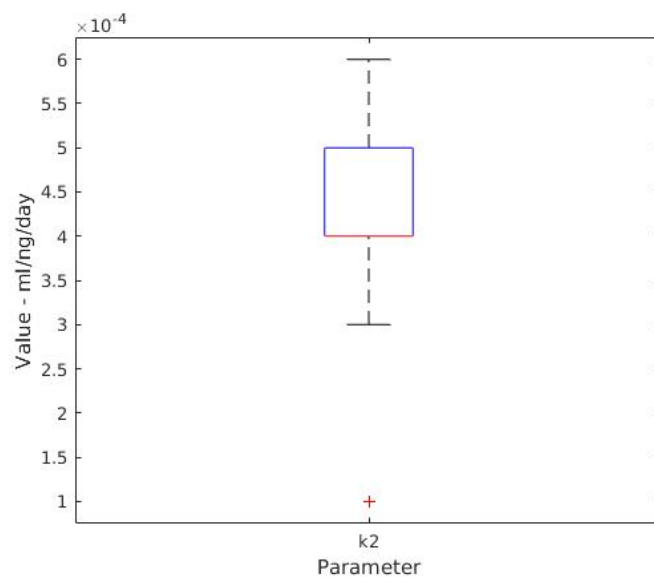
Σχήμα Α'.9: Θηκογράμματα - Παράμετρος λ_1 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη.



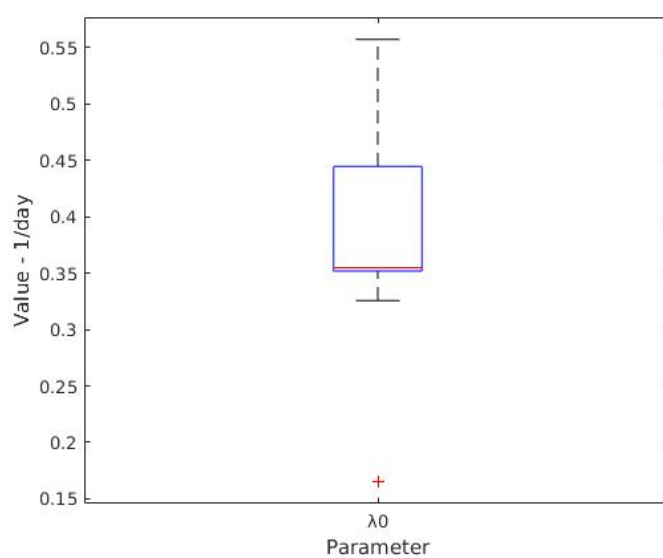
Σχήμα Α'.10: Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . 100 mg/kg γεμισταβίνη ip χορηγούμενη.



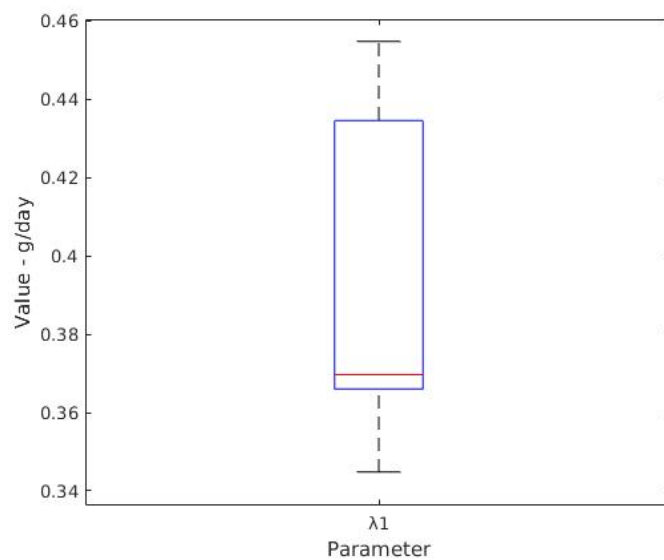
Σχήμα Α'.11: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο.



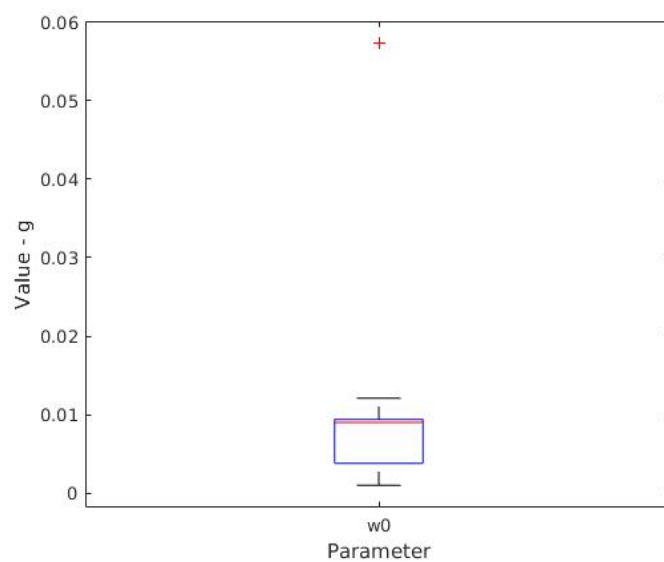
Σχήμα Α'.12: Θηκογράμματα - Παράμετρος k_2 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο.



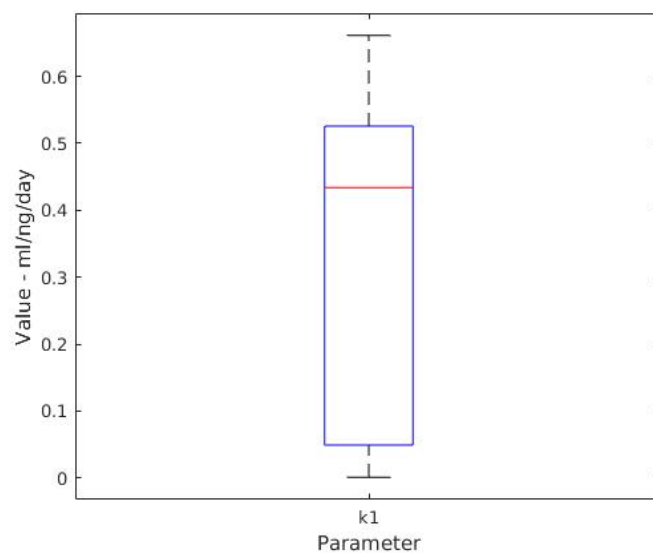
Σχήμα Α'.13: Θηκογράμματα - Παράμετρος λ_0 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο.



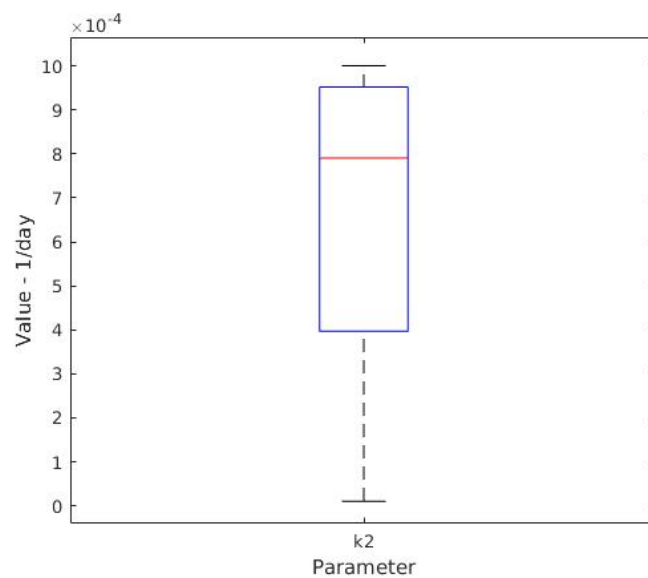
Σχήμα Α'.14: Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο.



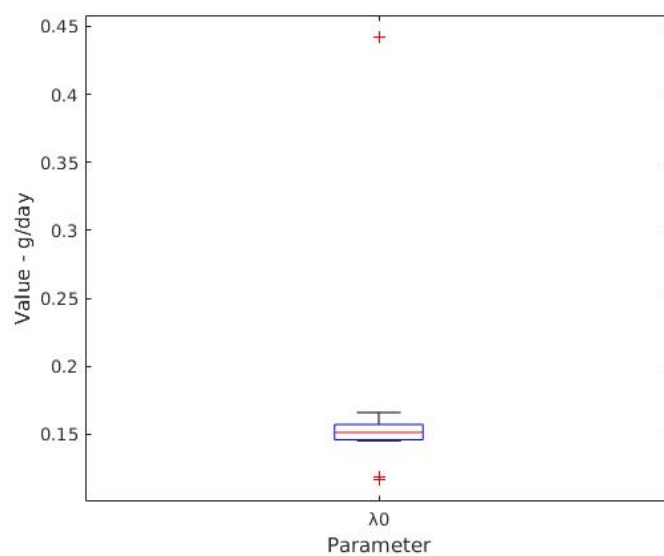
Σχήμα Α'.15: Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . 60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο.



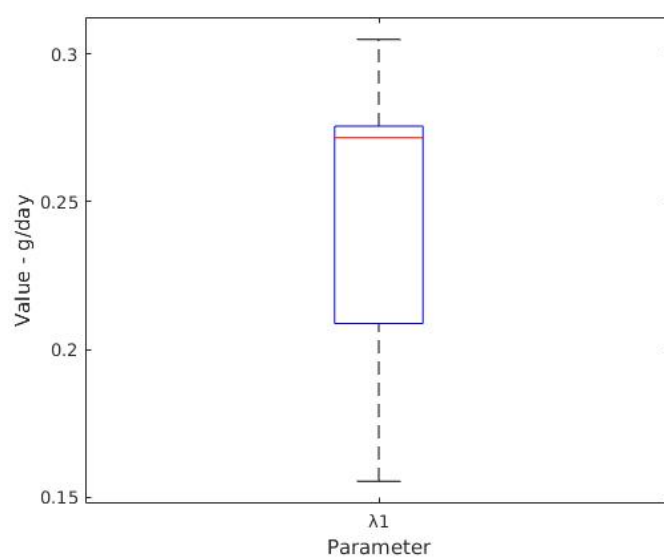
Σχήμα Α'.16: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_1 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.



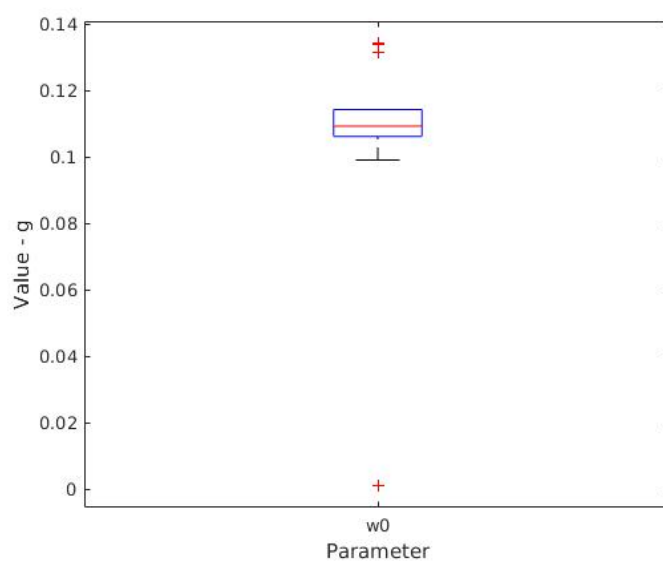
Σχήμα Α'.17: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_2 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.



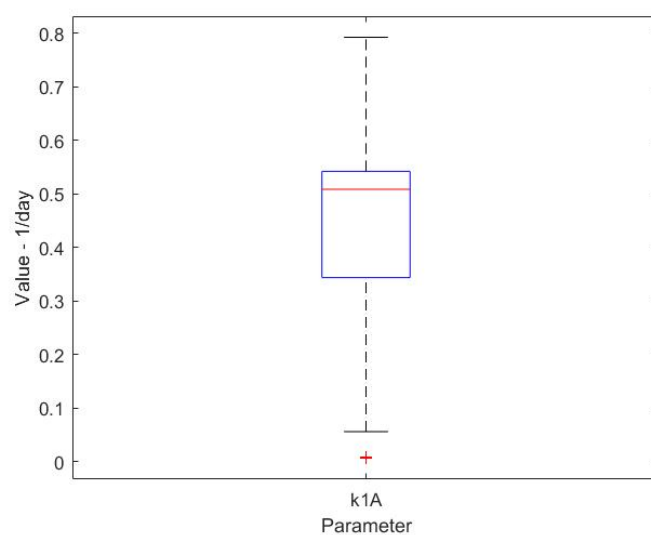
Σχήμα Α'.18: Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοσουρακίλη i.v. χορηγούμενη.



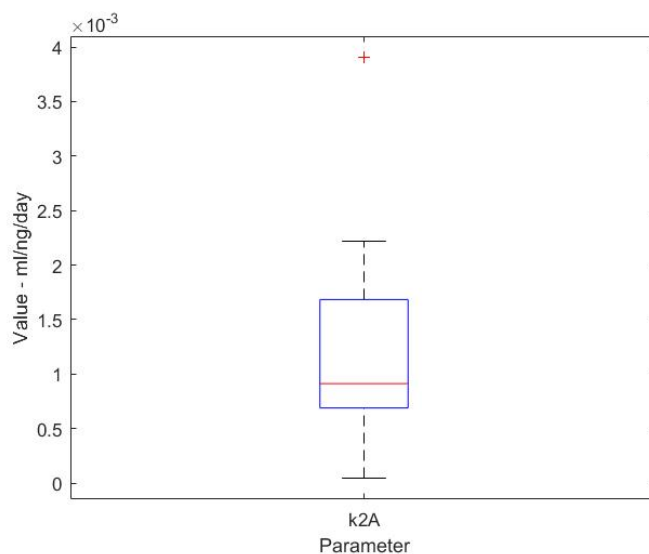
Σχήμα Α'.19: Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_1 . 50 mg/kg 5-φθοριοσουρακίλη i.v. χορηγούμενη.



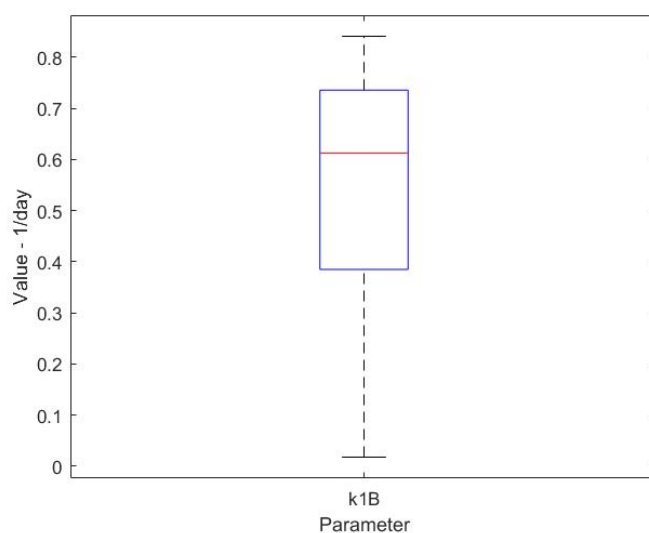
Σχήμα Α'.20: Θηκογράμματα - Παράμετρος w_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη.



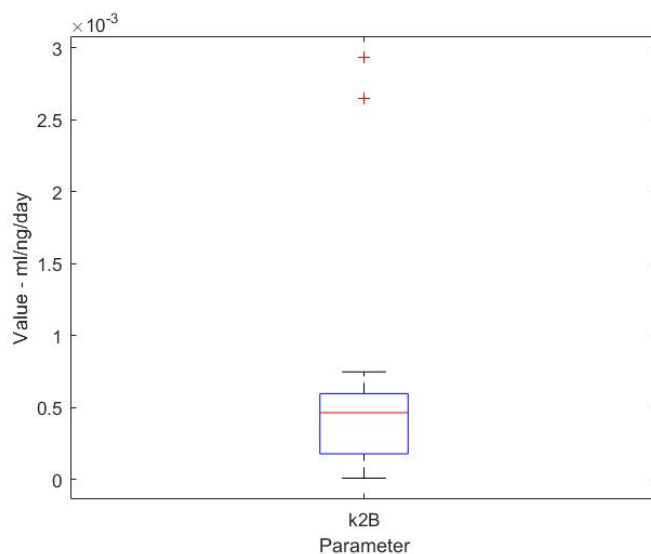
Σχήμα Α'.21: Θηκογράμματα - Παράμετρος k_{1A} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



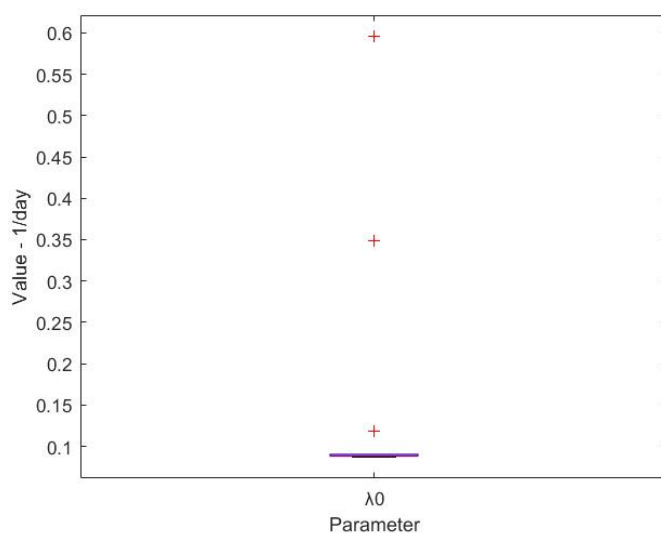
Σχήμα Α'.22: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2A} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



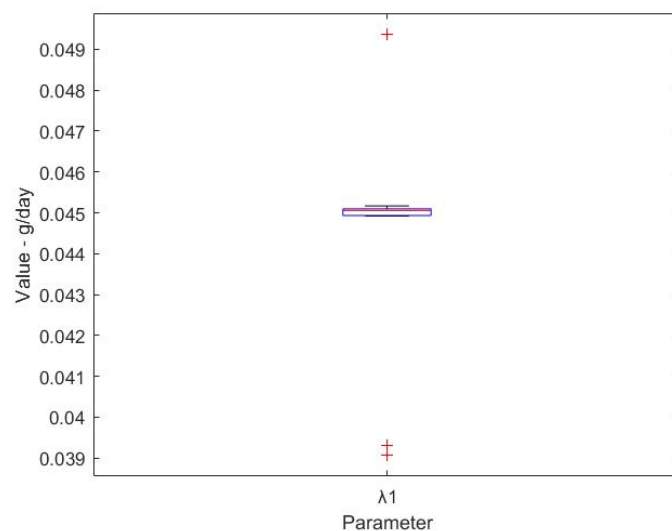
Σχήμα Α'.23: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{1B} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



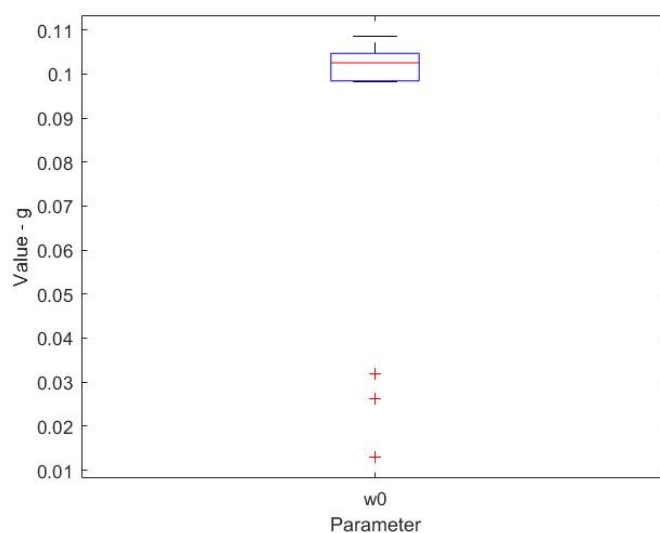
Σχήμα Α'.24: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2B} . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



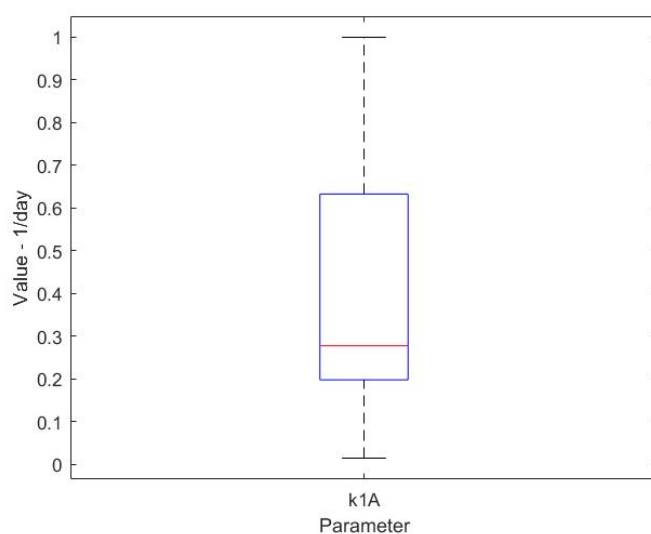
Σχήμα Α'.25: Θηκόγραμμα - Παράμετρος λ_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



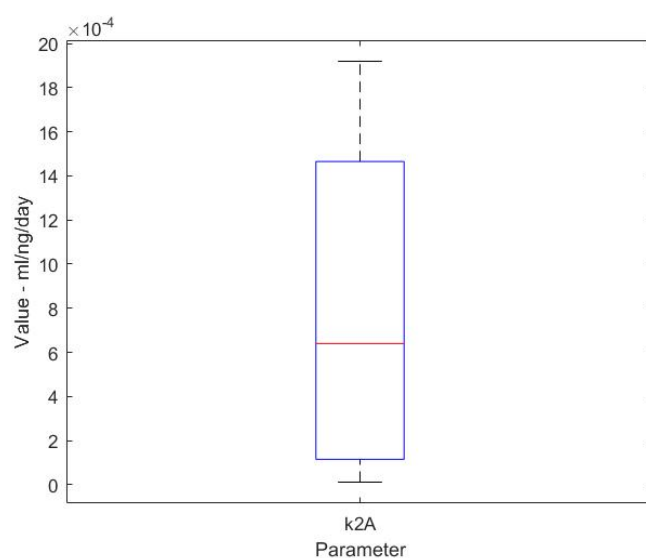
Σχήμα Α'.26: Θηκογράμματα - Παράμετρος λ_1 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



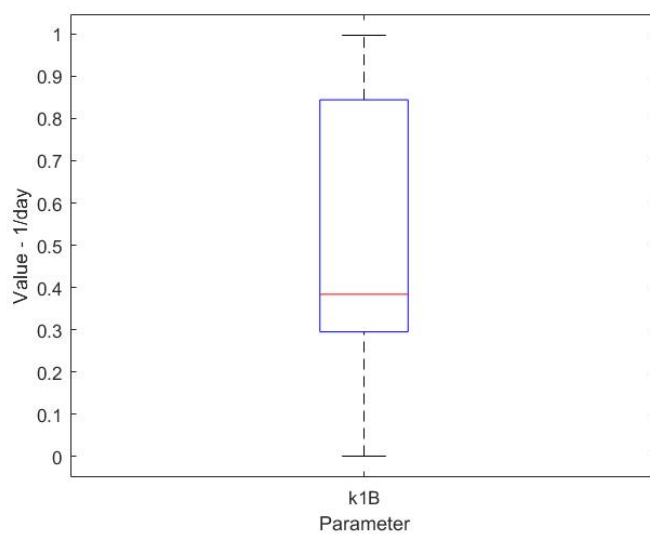
Σχήμα Α'.27: Θηκογράμματα - Παράμετρος w_0 . 50 mg/kg 5-φθοριοουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



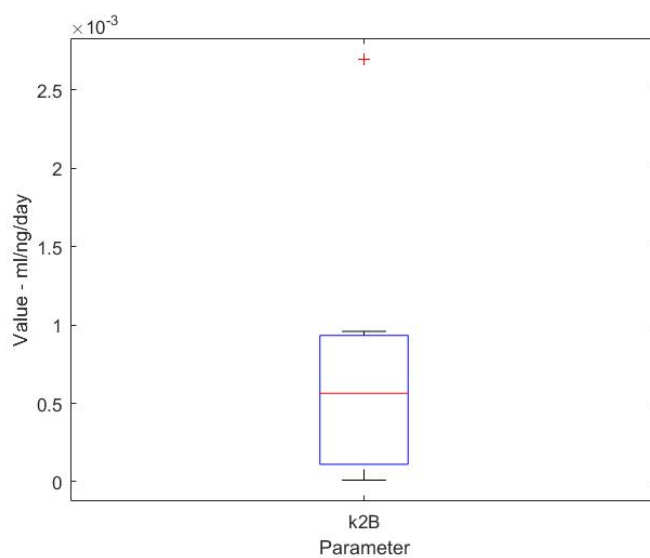
Σχήμα Α'.28: Θηκογράμμα - Παράμετρος k_{1A} . 45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



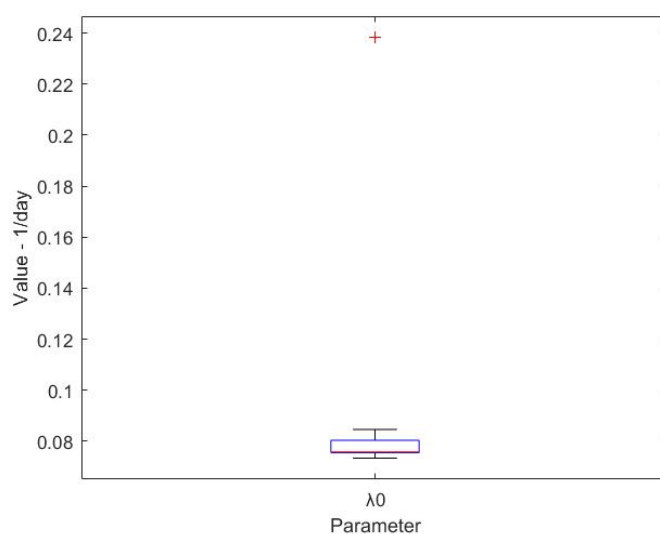
Σχήμα Α'.29: Θηκογράμμα - Παράμετρος k_{2A} . 45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



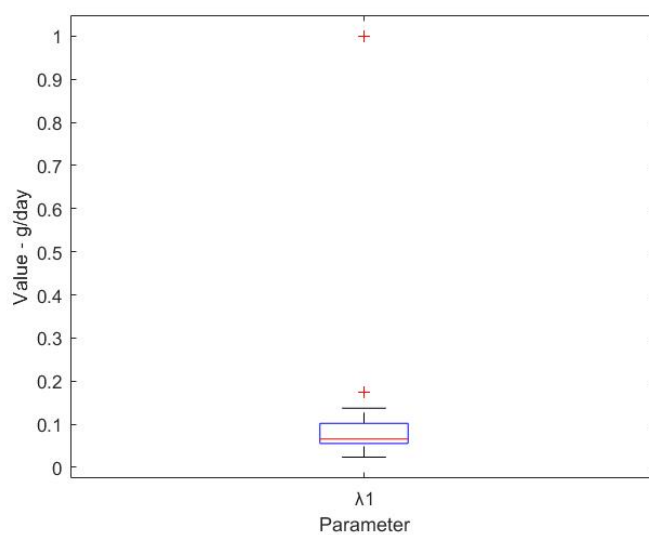
Σχήμα Α'.30: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{1B} . 45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



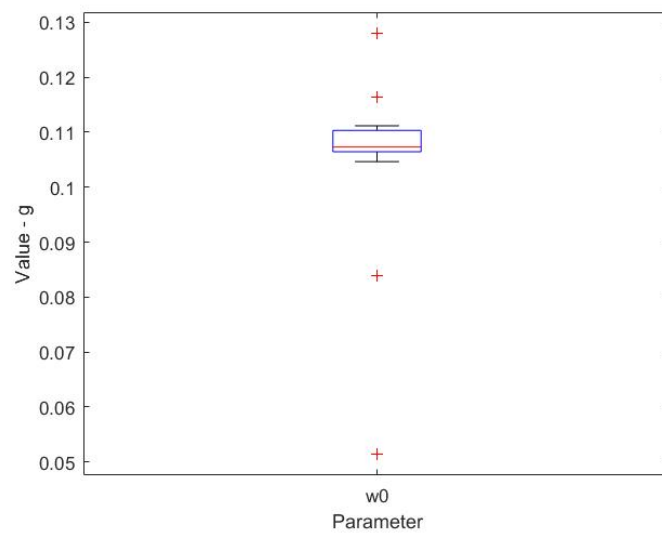
Σχήμα Α'.31: Θηκόγραμμα - Παράμετρος k_{2B} . 45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



Σχήμα Α'.32: Θηκογράμμα - Παράμετρος λ_0 . 45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



Σχήμα Α'.33: Θηκογράμμα - Παράμετρος λ_1 . 45 mg/kg ινινοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.



Σχήμα Α'.34: Θηκόγραμμα - Παράμετρος w_0 . 45 mg/kg ινιοτεκάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο.

Παράρτημα Β΄

Εκτιμήσεις των Παραμέτρων των Μη Γραμμικών Μαθηματικών Μοντέλων Εξισώσεων Κατάστασης για τη Στατιστική Ανάλυση των Εκτιμήσεων

Παράθεση των εκτιμήσεων των τιμών των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων των μαθηματικών μοντέλων για τις έξι περιπτώσεις που μελετήθηκαν και αναλύθηκαν στατιστικά στο Κεφάλαιο 6.

Πίνακας Β'.1: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (Καμία θεραπεία - Control group) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

A.A.	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
1	0.8250	4.37E-01	0.3044	0.0582	0.0043
2	0.4097	4.13E-01	0.1922	0.0587	0.0185
3	0.6314	4.48E-01	0.1569	0.0598	0.0304
4	0.6324	1.00E-05	0.2728	0.0591	0.0059
5	0.2175	2.24E-01	0.1557	0.0598	0.0307
6	0.4241	1.17E-01	0.1085	0.0529	0.0795
7	0.9633	8.88E-01	0.4165	0.0586	0.0010
8	0.7731	9.80E-02	0.4031	0.0578	0.0013
9	0.3182	4.98E-02	0.0644	0.0573	0.1782
10	0.1957	4.65E-01	0.1858	0.0589	0.0200
11	0.0733	3.18E-01	0.3700	0.0587	0.0018
12	0.3791	3.51E-01	0.2158	0.0591	0.0130
13	0.4036	2.84E-01	0.1732	0.0578	0.0245
14	0.8097	4.45E-01	0.3287	0.0570	0.0032
15	0.0010	3.11E-01	0.1592	0.0591	0.0294

Πίνακας Β'.2: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (100 mg/kg γεμισιταβίνη ip χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

A.A.	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
1	0.4076	6.06E-05	0.1140	0.0496	0.0518
2	0.0277	5.67E-04	0.1524	0.0790	0.0267
3	0.0442	6.86E-05	0.0826	0.0633	0.0808
4	0.1605	1.21E-04	0.3668	0.0475	0.0018
5	0.4400	1.22E-04	0.3787	0.0559	0.0010
6	0.0071	8.05E-04	0.2223	0.1040	0.0069
7	0.2275	3.35E-04	0.1437	0.0733	0.0303
8	0.0015	5.50E-04	0.1518	0.0772	0.0270
9	0.0010	3.93E-03	0.4033	0.1055	0.0010
10	0.0999	5.18E-04	0.1471	0.0815	0.0290
11	0.1195	5.28E-04	0.1502	0.0849	0.0273
12	0.0658	6.78E-04	0.1535	0.0935	0.0263
13	0.0011	5.64E-04	0.1523	0.0784	0.0268
14	0.2348	3.78E-04	0.1480	0.0786	0.0281
15	0.2348	3.79E-04	0.1479	0.0787	0.0281

Πίνακας Β'.3: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (60 mg/kg φάρμακο A qdx11 i.v. χορηγούμενο) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

A.A.	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
1	0.3804	4.00E-04	0.3943	0.3657	0.0059
2	0.3550	4.00E-04	0.3550	0.3660	0.0090
3	0.1042	5.00E-04	0.5575	0.4463	0.0010
4	0.3550	4.00E-04	0.3550	0.3660	0.0090
5	0.5948	5.00E-04	0.5437	0.3448	0.0010
6	0.0010	4.00E-04	0.3455	0.4332	0.0101
7	0.3550	4.00E-04	0.3550	0.3660	0.0090
8	0.0010	1.00E-04	0.1653	0.3697	0.0573
9	0.2941	3.00E-04	0.3256	0.3776	0.0121
10	0.3622	4.00E-04	0.3573	0.3646	0.0088
11	0.0976	6.00E-04	0.4880	0.4540	0.0023
12	0.0070	4.00E-04	0.3509	0.4344	0.0095
13	0.0506	6.00E-04	0.4617	0.4548	0.0031
14	0.3550	4.00E-04	0.3550	0.3660	0.0090
15	0.1100	5.00E-04	0.3874	0.4346	0.0065

Πίνακας Β'.4: Ανάλυση των εκτιμήσεων των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGI μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριουρακίλη i.v. χορηγούμενη) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

A.A.	k_1	k_2	λ_0	λ_1	w_0
1	0.5997	3.88E-04	0.4420	0.1977	0.0012
2	0.4394	7.90E-04	0.1566	0.2717	0.1073
3	0.1532	2.43E-04	0.1186	0.2070	0.1317
4	0.3662	1.00E-03	0.1662	0.3050	0.1007
5	0.4348	8.06E-04	0.1577	0.2740	0.1061
6	0.5546	6.00E-04	0.1492	0.2404	0.1112
7	0.6614	4.54E-04	0.1454	0.2169	0.1094
8	0.2514	1.82E-05	0.1170	0.1572	0.1343
9	0.0146	1.00E-03	0.1521	0.2761	0.1131
10	0.0010	1.00E-03	0.1515	0.2763	0.1143
11	0.4337	8.07E-04	0.1575	0.2743	0.1066
12	0.0029	1.00E-05	0.1169	0.1553	0.1341
13	0.5965	4.23E-04	0.1482	0.2142	0.0991
14	0.0010	1.00E-03	0.1515	0.2764	0.1144
15	0.4387	7.92E-04	0.1566	0.2721	0.1074

Πίνακας Β.5: Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (50 mg/kg 5-φθοριουρακίλη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 επεξεργασίες).

A.A.	k_{1A}	k_{2A}	k_{1B}	k_{2B}	λ_0	λ_1	w_0	Τιμή Αντικειμενικής Συνάρτησης
1	0.71415	1.6882E-03	0.11615	1.2666E-04	0.09047	4.4921E-02	0.09825	0.02514
2	0.50883	1.1751E-03	0.40505	3.3828E-04	0.08994	4.4948E-02	0.10264	0.02397
3	0.51203	3.9071E-03	0.78310	2.9343E-03	0.59597	3.9072E-02	0.01295	0.24107
4	0.52848	6.7416E-04	0.45756	5.1716E-04	0.08819	4.5061E-02	0.10277	0.02296
5	0.54485	7.3592E-04	0.41837	4.9546E-04	0.08847	4.5055E-02	0.10255	0.02300
6	0.53505	7.9551E-04	0.66380	4.6547E-04	0.08690	4.5171E-02	0.10771	0.02466
7	0.41199	4.5215E-05	0.34941	7.4871E-04	0.08752	4.5150E-02	0.09903	0.02367
8	0.32586	5.0106E-04	0.68801	5.8383E-04	0.08816	4.5083E-02	0.10204	0.02261
9	0.46117	4.3637E-04	0.84134	6.0155E-04	0.08694	4.5096E-02	0.10477	0.02366
10	0.00697	2.2191E-03	0.01752	1.0005E-05	0.11811	4.9369E-02	0.03186	0.22132
11	0.05658	1.6738E-03	0.79697	1.4153E-04	0.09028	4.5096E-02	0.10181	0.03250
12	0.00963	2.0164E-03	0.37824	1.1261E-05	0.09020	4.4931E-02	0.10499	0.02750
13	0.39796	9.0714E-04	0.61282	4.3709E-04	0.08880	4.5016E-02	0.10454	0.02334
14	0.79262	9.1321E-04	0.75205	2.6502E-03	0.34862	3.9306E-02	0.02627	0.25298
15	0.59901	1.2840E-03	0.63275	2.9378E-04	0.08851	4.5055E-02	0.10859	0.02749

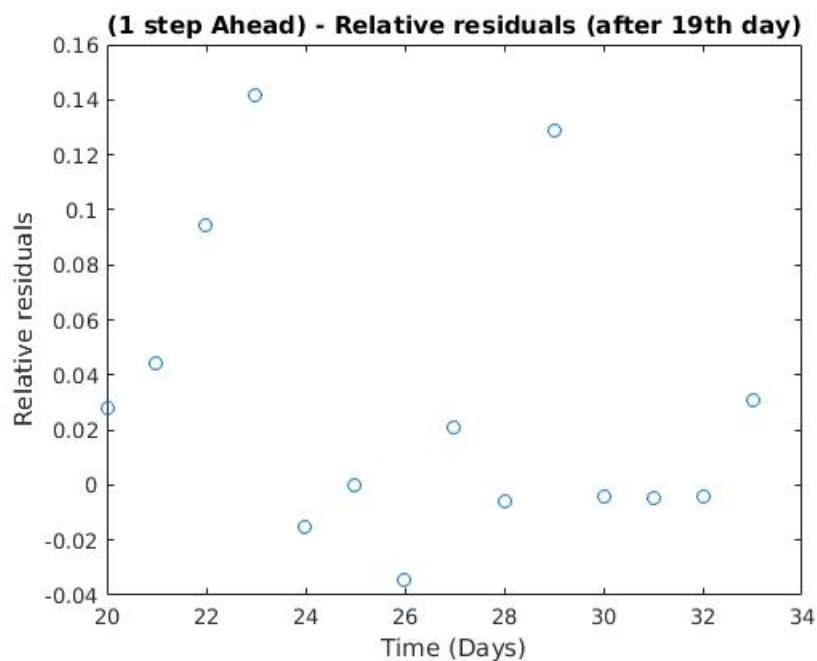
Πίνακας Β' 6: Τιμές των φαρμακοδυναμικών (PD) παραμέτρων του TGIadd μοντέλου (45 mg/kg ινινοτεζάνη i.v. χορηγούμενη και 60 mg/kg φάρμακο C2 orally χορηγούμενο) σύμφωνα με τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης COMPLEX (15 εκτελέσεις).

A.A.	k_{1A}	k_{2A}	k_{1B}	k_{2B}	λ_0	λ_1	w_0	Τιμή Αντικειμενικής Συνάρτησης
1	0.53610	3.8892E-04	0.28744	7.3938E-04	0.07581	0.17420	0.10744	0.02534
2	0.38813	1.1128E-04	0.38399	9.3937E-04	0.08161	0.03483	0.08386	0.06674
3	0.20570	1.6591E-04	0.72460	8.7286E-04	0.07546	0.08737	0.10720	0.02558
4	0.05085	1.6285E-03	0.33791	1.0946E-05	0.07665	0.06553	0.10967	0.02842
5	0.01450	1.1060E-05	0.99698	9.5456E-04	0.07517	0.06053	0.10466	0.02612
6	0.66508	6.4004E-04	0.99540	5.6425E-04	0.07338	0.04912	0.11640	0.04081
7	0.13607	1.2630E-04	0.66368	2.6962E-03	0.23840	0.02342	0.05139	0.17475
8	0.27769	2.3003E-05	0.39487	9.5931E-04	0.07578	0.13723	0.10635	0.02494
9	0.22772	1.9200E-03	0.88402	1.0000E-05	0.08399	0.10677	0.12803	0.06990
10	1.00000	1.5706E-03	0.00100	1.2041E-05	0.07544	1.00000	0.10730	0.02574
11	0.94674	9.2780E-04	0.00623	4.0874E-04	0.07573	0.06464	0.10677	0.02532
12	0.24209	1.6168E-03	0.31876	1.0033E-05	0.07622	0.05450	0.11055	0.02876
13	0.71121	7.1293E-04	0.19027	5.4016E-04	0.07560	0.05731	0.10756	0.02584
14	0.35545	9.6147E-05	0.32433	9.1656E-04	0.07582	0.07718	0.10676	0.02480
15	0.19552	1.1487E-03	0.89206	5.0224E-04	0.08464	0.07449	0.11118	0.14265

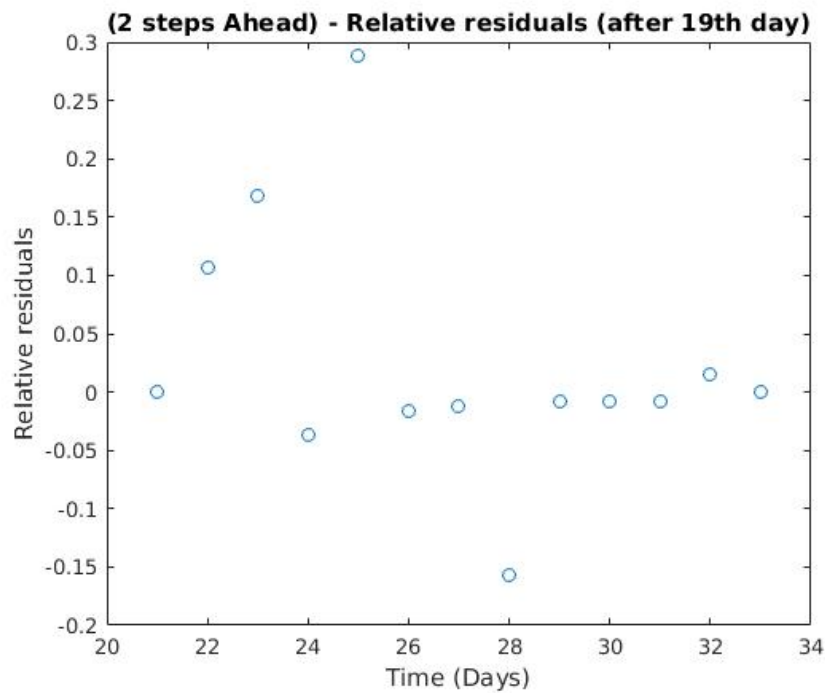
Παράρτημα Γ'

Σχετικά Ανηγμένα Σφάλματα Προβλέψεων

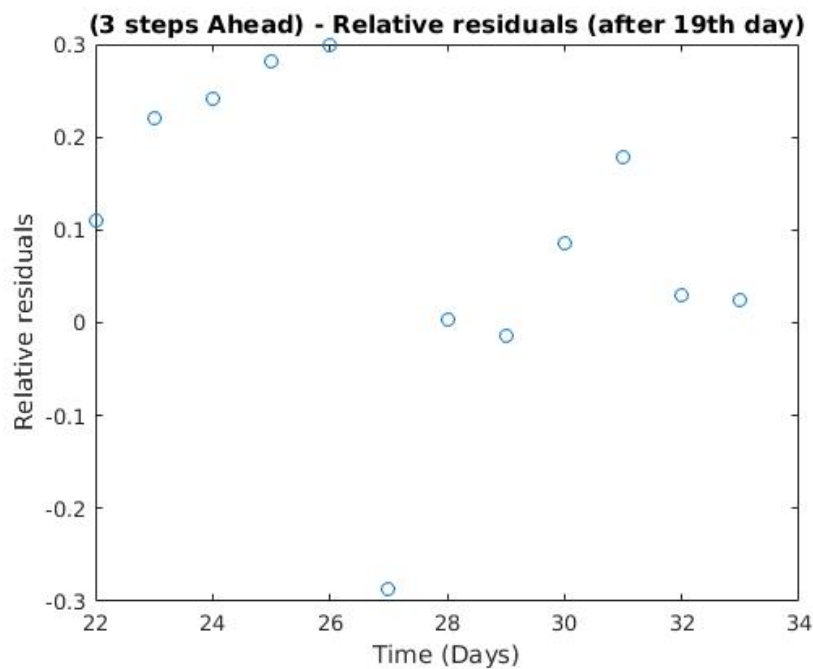
Παράθεση των σχημάτων με τα σχετικά ανηγμένα σφάλματα των προβλέψεων για one, two και three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για τις πέντε περιπτώσεις που μελετήθηκαν στο Κεφάλαιο 7.



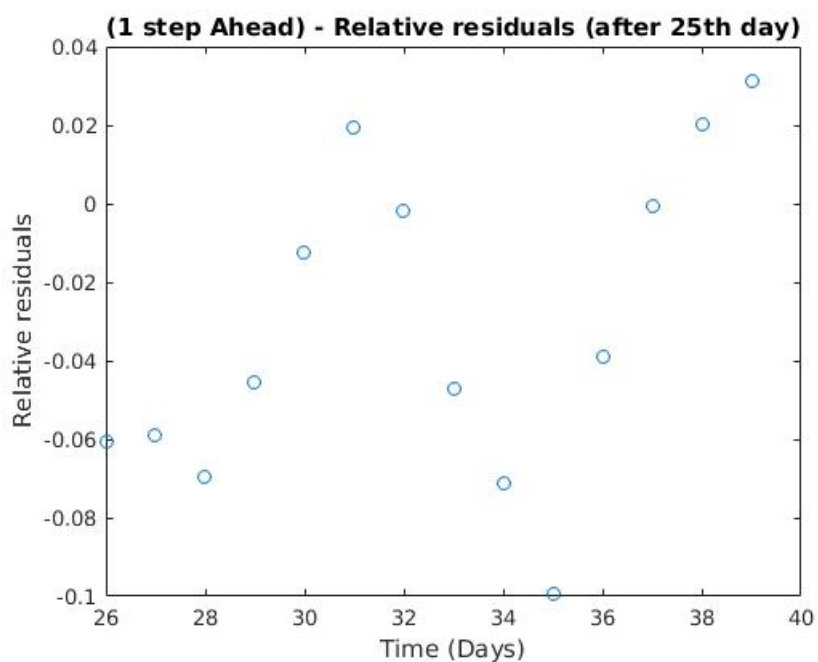
Σχήμα Γ'.1: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση του φαρμάκου Α.



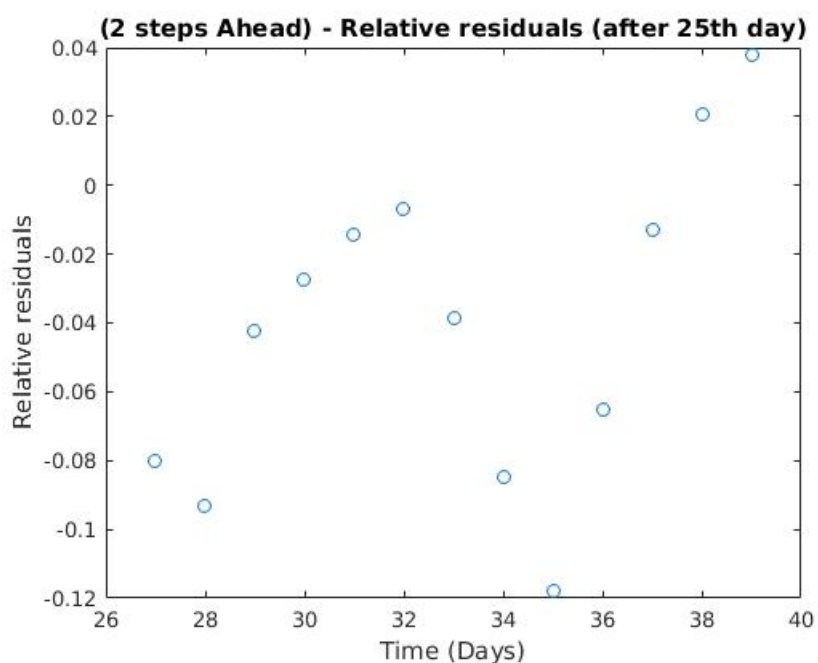
Σχήμα Γ.2: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση του φαρμάκου Α.



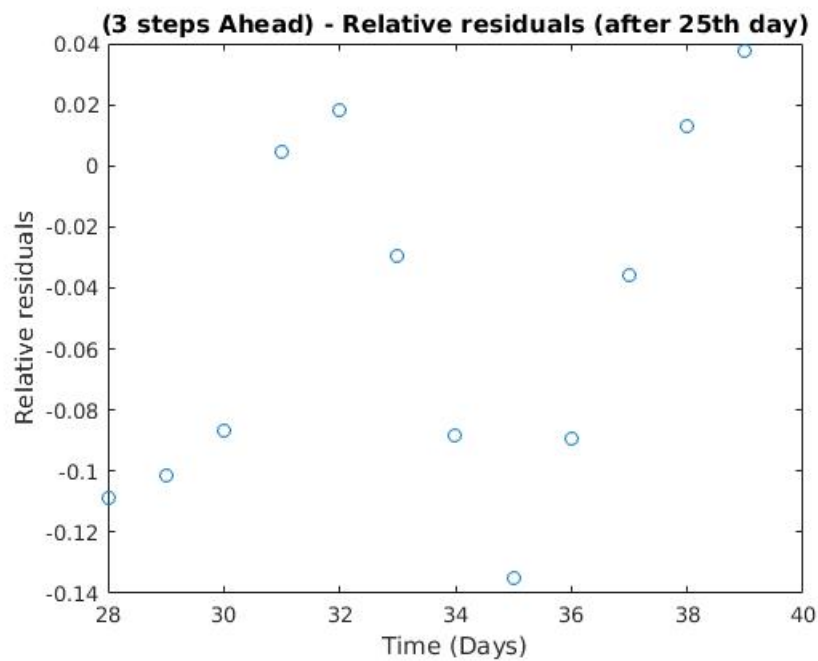
Σχήμα Γ.3: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση του φαρμάκου Α.



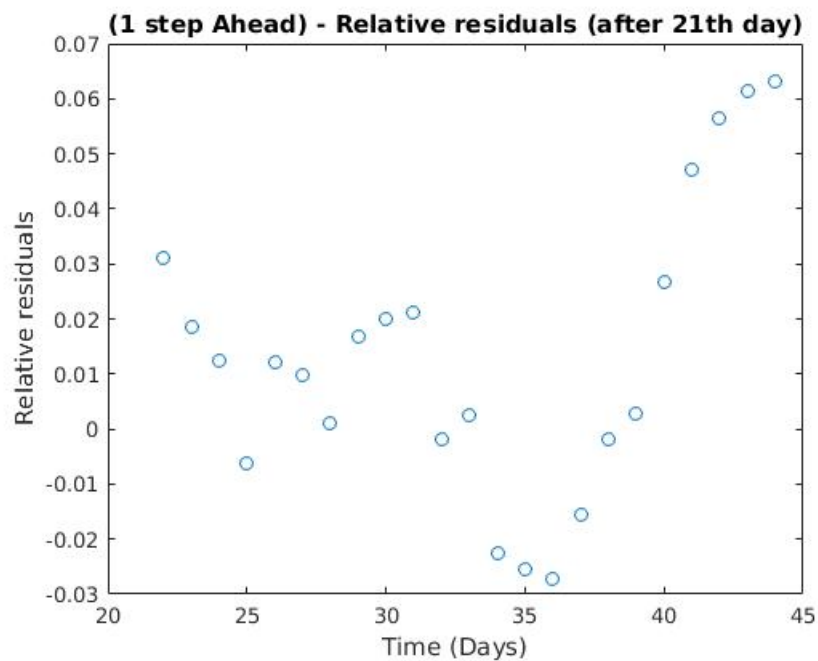
Σχήμα Γ.4: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της γεμισταβίνης.



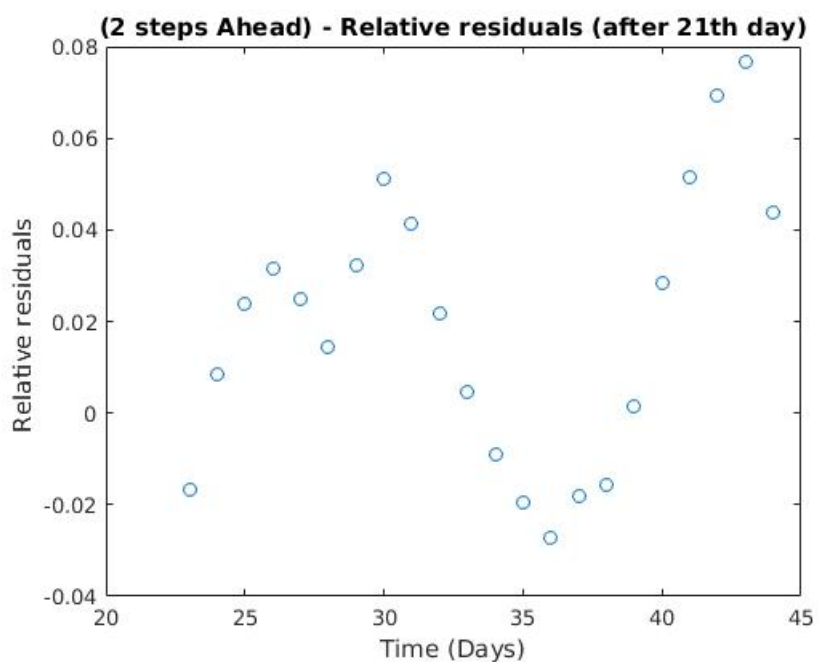
Σχήμα Γ.5: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της γεμισταβίνης.



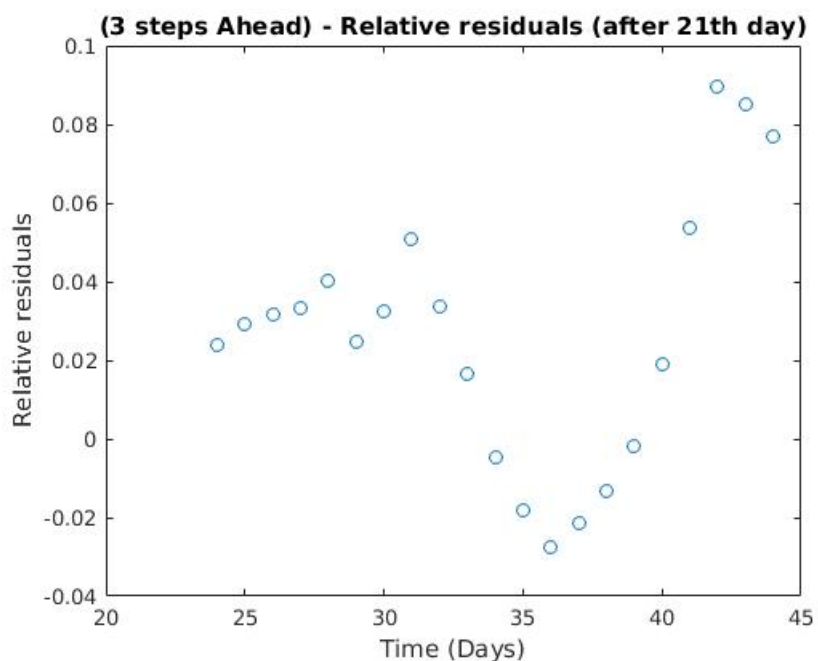
Σχήμα Γ.6: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της γεμισταβίνης.



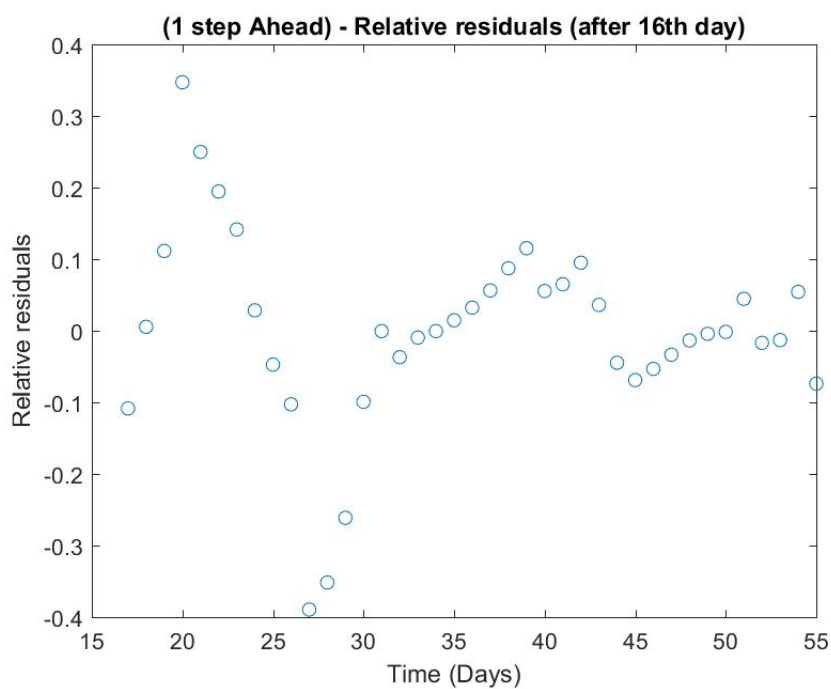
Σχήμα Γ.7: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης.



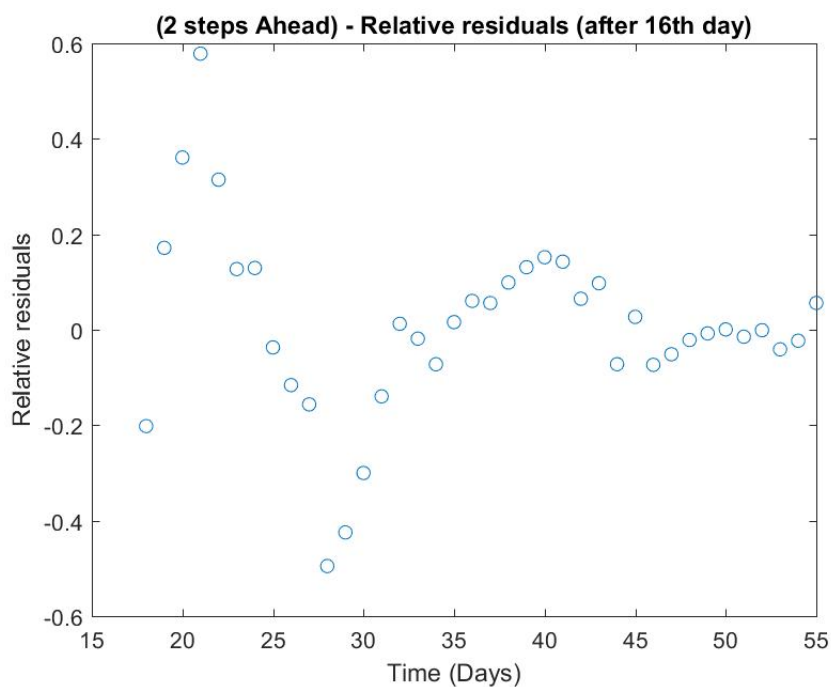
Σχήμα Γ.8: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοσυρακίλης.



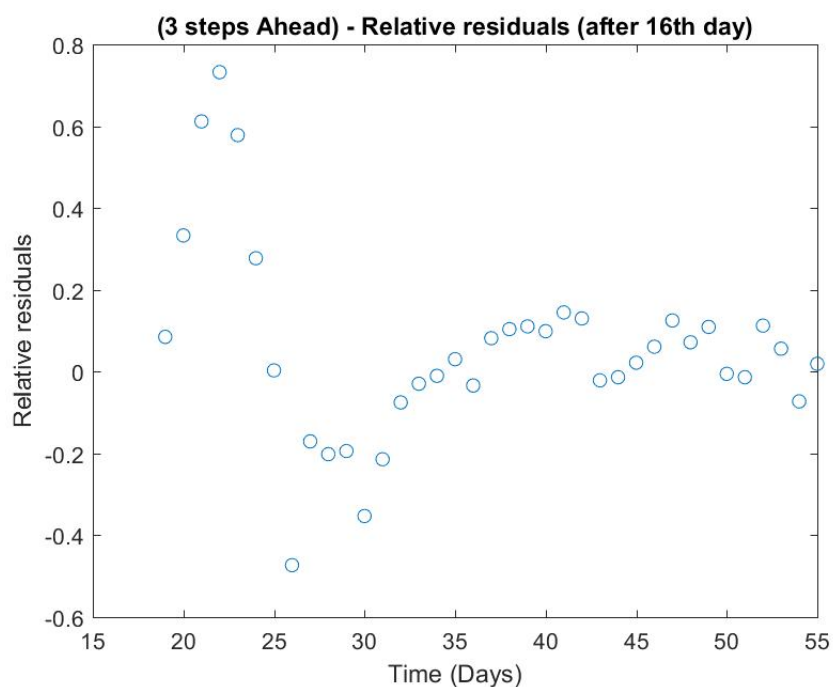
Σχήμα Γ.9: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοσυρακίλης.



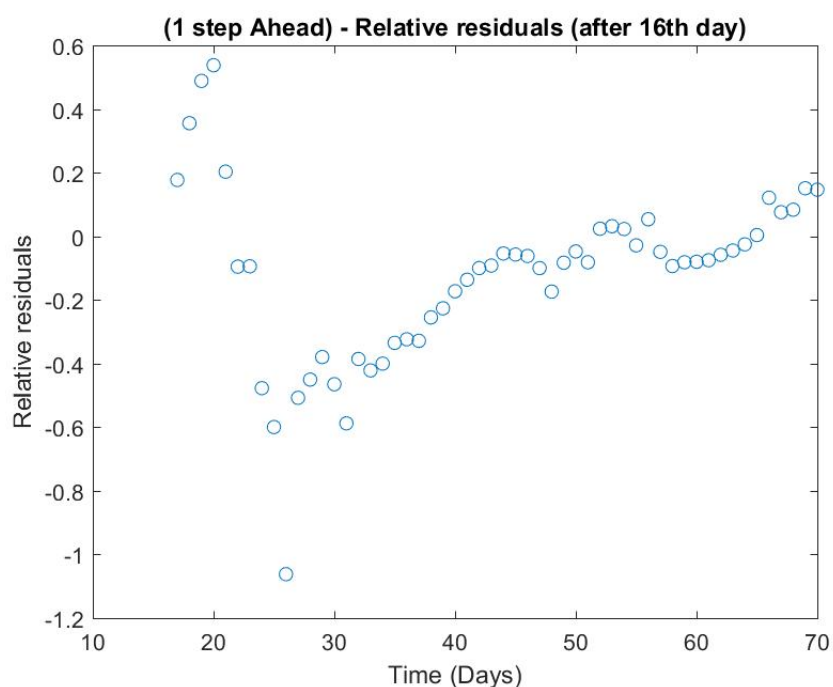
Σχήμα Γ'.10: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2.



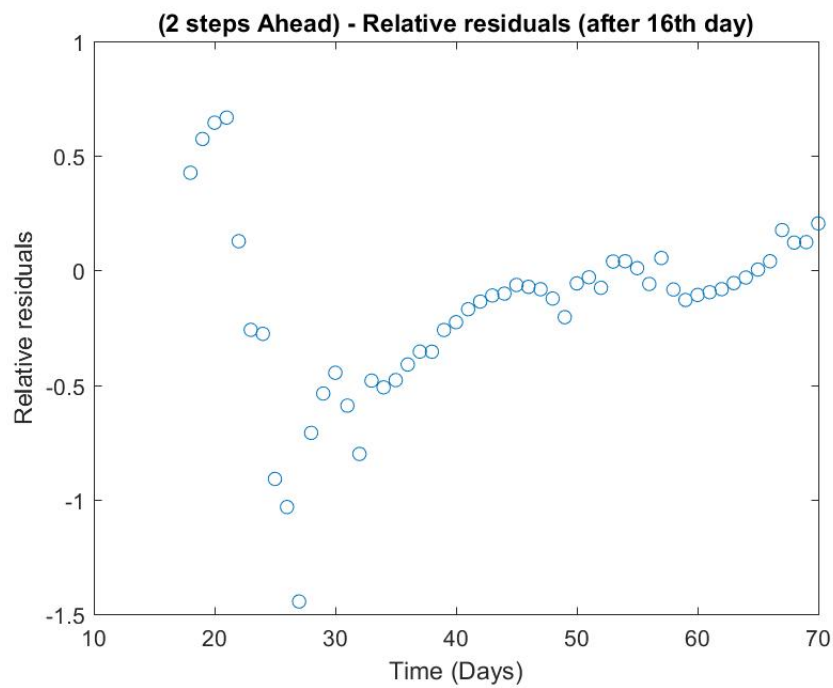
Σχήμα Γ'.11: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2.



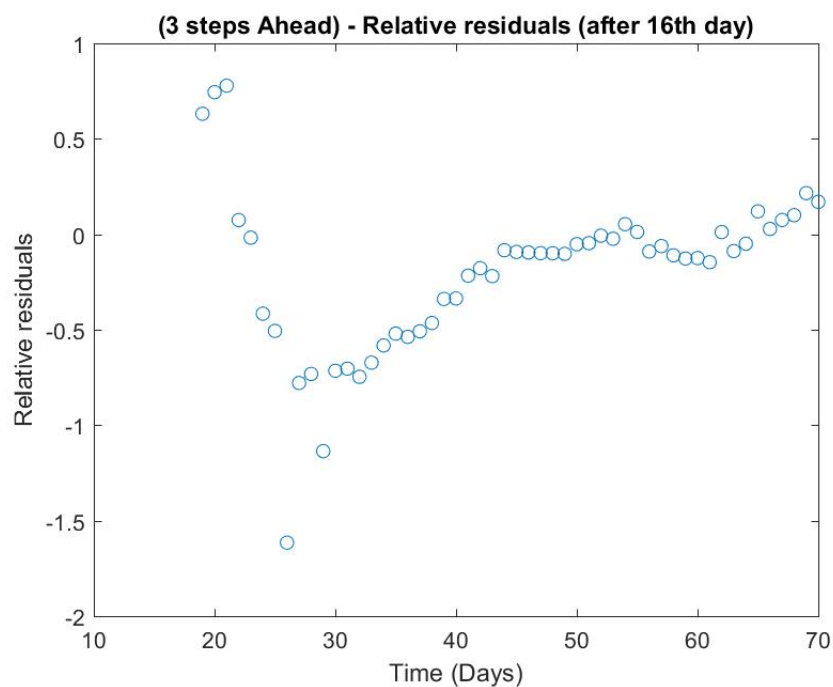
Σχήμα Γ'.12: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της 5-φθοριοουρακίλης και του φαρμάκου C2 .



Σχήμα Γ'.13: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων one step ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της ιβιντεκάνης και του φαρμάκου C2.



Σχήμα Γ'.14: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων two steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2.



Σχήμα Γ'.15: Σχετικά ανηγμένα σφάλματα προβλέψεων three steps ahead (παρατηρηθείσα – εκτιμώμενη / παρατηρηθείσα) για την περίπτωση της ιρινοτεκάνης και του φαρμάκου C2.

Βιβλιογραφία

- [1] Guangxiang George Luo, J. hsiung James Ou, “Oncogenic viruses and cancer”, *Virologica Sinica* **2015**, 30, 83–84.
- [2] R. Hesketh, *Introduction to Cancer Biology*, Cambridge University Press, **2012**.
- [3] I. A. Research on Can, *World Cancer Report*, WORLD HEALTH ORGN, **2014**, 630 pp.
- [4] WHO, *Greece Profile of Health and Well-being (A EURO Publication)*, World Health Organization, **2018**.
- [5] D. Hanahan, A. Awada, “The hallmarks of cancer revisited”, *Annals of Oncology* **2012**, 23, ix23–ix23.
- [6] R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, K.-W. Yeoh, “Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions”, *International Journal of Medical Sciences* **2012**, 9, 193–199.
- [7] T. A. C. Society, Evolution of Cancer Treatments: Chemotherapy, **2014**, <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-chemo.html>.
- [8] Cancer.Net, Side Effects of Chemotherapy, (Ed.: A. S. of Clinical Oncology (ASCO) Cancer.Net), American Society of Clinical Oncology (ASCO) - Cancer.Net, **2012**, <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/side-effects-chemotherapy>.
- [9] Ξ. Πανόπουλος, *Κλινική Ογκολογία Τόμος Α' Γενικό μέρος: Κεφάλαιο 47 Αντιμεταβολίτες*, Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, **2007**.
- [10] Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, Γαληνός - Δραστική ουσία - Φθοριουρακίλη, **2018**, <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/fluorouracil>.
- [11] Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, Γαληνός - Δραστική ουσία - Γεμισταβίνη, **2018**, <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/gemcitabine>.
- [12] Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, Κεφάλαιο: 08.06.01 Αναστολείς της τοποϊσομεράσης I, **2018**, <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/08.06.01>.
- [13] Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, Ed., Γαληνός - Δραστική ουσία – Ιρινοτεκάνη, **2018**, <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/irinotecan>.

- [14] Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων, Γαληνός - Δραστική ουσία - Πακλιταξέλη, **2018**, <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/paclitaxel>.
- [15] A. Quarteroni, “Mathematical Models in Science and Engineering”, *Notices AMS* **2009**.
- [16] G. Ledder, *Mathematics for the Life Sciences*, Springer-Verlag GmbH, **2013**.
- [17] M. Kim, R. J. Gillies, K. A. Rejniak, “Current Advances in Mathematical Modeling of Anti-Cancer Drug Penetration into Tumor Tissues”, *Frontiers in Oncology* **2013**, 3, DOI [10.3389/fonc.2013.00278](https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00278).
- [18] S. Ganesan, S. Lingeshwaran, “Galerkin finite element method for cancer invasion mathematical model”, *Computers & Mathematics with Applications* **2017**, 73, 2603–2617.
- [19] J. D. Murray, *Mathematical biology (Biomathematics)*, Springer-Verlag, **1989**.
- [20] H. Enderling, M. Chaplain, “Mathematical Modeling of Tumor Growth and Treatment”, *Current Pharmaceutical Design* **2014**, 20, 4934–4940.
- [21] W. J. Mackillop, “The growth kinetics of human tumours”, *Clinical Physics and Physiological Measurement* **1990**, 11, 121–123.
- [22] R. K. Sachs, L. R. Hlatky, P. Hahnfeldt, “Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment”, *Mathematical and Computer Modelling* **2001**, 33, 1297–1305.
- [23] B. Gompertz, “On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies.”, *Proceedings of the Royal Society of London* **1815**, 2, 252–253.
- [24] Αλέξανδρος Φιλιππάκης και Ευάγγελος Καραλής και Ελένη Καρατζά, “Μαθηματική Μοντελοποίηση στη Φαρμακοθεραπεία του Καρκίνου”, *ΦΑΡΜΑΚ’ΕΥΤΙΚΗ* **2018**, 30, 45–63.
- [25] A. K. Laird, “Dynamics of Tumor Growth”, *British Journal of Cancer* **1964**, 18, 490–502.
- [26] H. McAneney, S. O’Rourke, “Investigation of various growth mechanisms of solid tumour growth within the linear-quadratic model for radiotherapy”, *Physics in Medicine and Biology* **2007**, 52, 1039–1054.
- [27] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, L. Hlatky, “Tumor Development under Angiogenic Signaling A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy”, *Cancer research* **1999**, 59, 4770–5.

- [28] W. Materi, D. S. Wishart, “Computational Systems Biology in Cancer: Modeling Methods and Applications”, *Gene Regulation and Systems Biology* **2007**, *1*, 117762500700100.
- [29] R. A. Gatenby, E. T. Gawlinski, “A reaction-diffusion model of cancer invasion.”, *Cancer research* **1996**, *56*, 5745–5753.
- [30] A. J. Perumpanani, J. A. Sherratt, J. Norbury, H. M. Byrne, “Biological inferences from a mathematical model for malignant invasion.”, *Invasion & metastasis* **1996**, *16*, 209–221.
- [31] M. A. J. CHAPLAIN, G. LOLAS, “Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: the role of the urokinase plasminogen activation system”, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences* **2005**, *15*, 1685–1734.
- [32] H. B. Frieboes, X. Zheng, C.-H. Sun, B. Tromberg, R. Gatenby, V. Cristini, “An Integrated Computational/Experimental Model of Tumor Invasion”, *Cancer Research* **2006**, *66*, 1597–1604.
- [33] A. Gerisch, M. A. J. Chaplain, “Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion”, *Journal of Theoretical Biology* **2008**, *250*, 684–704.
- [34] M. Papadogiorgaki, M. Zervakis in 2013 IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques (IST), IEEE, **2013**.
- [35] M. Papadogiorgaki, P. Koliou, X. Kotsiakos, M. E. Zervakis, “Mathematical modelling of spatio-temporal glioma evolution”, *Theoretical Biology and Medical Modelling* **2013**, *10*, 47.
- [36] M. Papadogiorgaki, M. Kounelakis, P. Koliou, M. Zervakis, “A Glycolysis Based in-silico Model for the Solid Tumor Growth”, *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* **2014**, 1–1.
- [37] D Mager, “Pharmacodynamic modeling of time-dependent transduction systems”, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **2001**, *70*, 210–216.
- [38] Y.-N. Sun, W. J. Jusko, “Transit Compartments versus Gamma Distribution Function To Model Signal Transduction Processes in Pharmacodynamics”, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1998**, *87*, 732–737.
- [39] G. Mo, F. Gibbons, P. Schroeder, W. Krzyzanski, “Lifespan Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Tumor Growth Inhibition by Anticancer Therapeutics”, *PLoS ONE* **2014**, *9*, (Ed.: A. Ahmad), e109747.
- [40] M. Simeoni, P. Magni, C. Cammia, G. D. Nicolao, V. Croci, E. Pesenti, M. Germani, I. Poggesi, M. Rocchetti, “Predictive Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling

- of Tumor Growth Kinetics in Xenograft Models after Administration of Anticancer Agents”, *Cancer Research* **2004**, *64*, 1094–1101.
- [41] T. G. Allen-Mersh, “Cancer: Principles and practice of oncology. 5th ed. V. T. Devita Jr, S. Hellman and S. A. Rosenberg (eds). 286 × 220 mm. Pp. 3312. Illustrated. 1996. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven. £160”, *British Journal of Surgery* **1997**, *84*, 1036–1036.
- [42] J. L. Kuester, J. H. Mize, D. S. Griffin, “Optimization Techniques With FORTRAN”, *Journal of Applied Mechanics* **1974**, *41*, 116.
- [43] M. J. Box, “A New Method of Constrained Optimization and a Comparison With Other Methods”, *The Computer Journal* **1965**, *8*, 42–52.
- [44] S. S. Rao, *Engineering Optimization*, John Wiley & Sons, Inc., **2009**.
- [45] L. G. Mahaira, C. Tsimplouli, N. Sakellaridis, K. Alevizopoulos, C. Demetzos, Z. Han, P. Pantazis, K. Dimas, “The labdane diterpene sclareol (labd-14-ene-8, 13-diol) induces apoptosis in human tumor cell lines and suppression of tumor growth in vivo via a p53-independent mechanism of action”, *European Journal of Pharmacology* **2011**, *666*, 173–182.
- [46] P. Bilalis, D. Skoulas, A. Karatzas, J. Marakis, A. Stamogiannos, C. Tsimblouli, E. Sereti, E. Stratikos, K. Dimas, D. Vlassopoulos, H. Iatrou, “Self-Healing pH- and Enzyme Stimuli-Responsive Hydrogels for Targeted Delivery of Gemcitabine To Treat Pancreatic Cancer”, *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 3840–3852.
- [47] G. Veerman, V. W. T. R. van Haperen, J. B. Vermorken, P. Noordhuis, B. J. M. Braakhuis, H. M. Pinedo, G. J. Peters, “Antitumor activity of prolonged as compared with bolus administration of 2',2'-difluorodeoxycytidine in vivo against murine colon tumors”, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **1996**, *38*, 335–342.
- [48] Π. Ι. Νικήτας, *Εισαγωγή στη Στατιστική Ανάλυση Πειραματικών Δεδομένων με χρήση EXCEL και SPSS*, ΣΙΜΩΝΗ, **2013**.
- [49] Άγγελος Μάρκος, *Ποσοτική και ποιοτική ανάλυση ερευνητικών δεδομένων*, **2013**.