

Ανάπτυξη και εκτίμηση των παραμέτρων μη γραμμικών μοντέλων
εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών
όγκων υπό την επίδραση ενός αντικαρκινικού φαρμάκου

Development and parameter identification of state space
mathematical models simulating the inhibition of tumors under one
anticancer agent

Μαρία Σγουρού

Μάιος 2023



Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών,
Πολυτεχνείο Κρήτης

Εξεταστική Επιτροπή:
Καθηγητής Γεώργιος Σταυραράκης (Επιβλέπων)
Καθηγητής Μιχαήλ Ζερβάκης
ΕΔΙΠ Δρ. Ελευθερία Σεργάκη

Περίληψη

Στις μέρες μας γίνεται συνεχώς έρευνα για την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία της ασθένειας του καρκίνου. Ρόλο κλειδί και στόχο στις παραπάνω ιατρικές διαδικασίες αποτελεί τόσο η μεγάλη ταχύτητα, όσο και η μη επεμβατική φύση τους. Για την έρευνα της επίτευξης αυτών των στόχων χρησιμοποιείται, μεταξύ άλλων, η μαθηματική θεωρία, η οποία στη συνέχεια υποστηρίζεται από την επιστήμη της πληροφορικής και τον τομέα θεωρίας και εφαρμογών αυτομάτου ελέγχου. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να εξάγει με τη χρήση των παραπάνω εργαλείων χρήσιμα συμπεράσματα, ώστε να επιταχυνθεί η έρευνα πάνω σε κάποια φάρμακα για τη θεραπεία των ασθενών με καρκινικούς όγκους. Με αυτό τον τρόπο τα φάρμακα θα είναι διαθέσιμα στους ασθενείς γρηγορότερα και η συμπεριφορά των καρκινικών όγκων θα προσομοιώνεται, σε μεγάλο βαθμό, σε υπολογιστικά συστήματα έναντι των πραγματικών ασθενών. Οι κλινικές μελέτες θα γίνουν πιο σύντομες και λιγότερο επεμβατικές στο ανθρώπινο σώμα. Έτσι, η διπλωματική εργασία αυτή αρχίζει παραθέτοντας κάποιες πληροφορίες για την ίδια τη φύση του καρκίνου, την ιστορία του, τρόπους διάγνωσης, αλλά και θεραπείας. Παρουσιάζει τις τρέχουσες τάσεις στο πεδίο της μοντελοποίησης της θεραπείας του καρκίνου και συνεχίζει με μία σε μεγαλύτερο βάθος ματιά στον τομέα, παρουσιάζοντας συνοπτικά το μαθηματικό μοντέλο της ερευνητικής ομάδας του Καθ. Μιχ. Ζερβάκη για την εξέλιξη καρκινικών όγκων, το οποίο έχει ως βάση τη βιοχημική διαδικασία της γλυκόλυσης. Στη συνέχεια, αναλύεται το μαθηματικό μοντέλο Tumor Growth Inhibition (TGI), το οποίο ανέπτυξε η ερευνητική ομάδα της καθηγήτριας Monica Simeoni. Χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Complex του M. J. Box γίνεται προσπάθεια εκτίμησης των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου TGI για δεκατέσσερις περιπτώσεις μελέτης. Σε έξι από τις δεκατέσσερις περιπτώσεις τα πειραματόζωα έλαβαν φαρμακευτική αγωγή, ενώ στις υπόλοιπες οκτώ δεν έγινε χορήγηση κάποιου φαρμάκου. Από το TGI μοντέλο προκύπτουν κάποιες επιπλέον δευτερεύουσες παράμετροι, οι οποίες επίσης υπολογίζονται. Τέλος, γίνεται η διερεύνηση της ευστάθειας του TGI μαθηματικού μοντέλου για τα υπό μελέτη αντικαρκινικά φάρμακα. Εξετάζεται εάν τα θεωρητικά σημεία ισορροπίας ταυτίζονται με αυτά στα οποία οδηγούν τα διαγράμματα καταστάσεων.

Abstract

Nowadays, scientists are conducting an extensive research regarding the early diagnosis and the effective treatment of cancer. Key role in the above medical procedures plays their non invasive nature and how fast they can be addressed. To achieve these goals scientists use originally mathematics combined with computer science and control theory, along with other fields that will not be discussed in this diploma thesis. Using the above scientific fields, this diploma thesis aims to extract some useful results in order to accelerate the research about anticancer agents. The goal is to speed up the clinical phase by predicting the tumors' behaviour using mathematical models. By doing so the drugs can be released faster and be tested with less invasive procedures. In addition, the companies will spend less money in the research, which may affect positively the price of the drug. Starting by presenting some information about cancer and tumors in general, and then presenting A Glycolysis Based in-silico Model for the Solid Tumor Growth by professor M. E. Zervaki, this diploma thesis focuses on the Tumor Growth Inhibition (TGI) model by professor Monica Simeoni and her team. By using M. J. Box's algorithm, TGI model's parameters are calculated for fourteen case studies. In six of those case studies mice received treatment and in the rest case studies they remained untreated. The secondary parameters of the model for the fourteen cases are calculated as well. Last, but not least, the equilibrium points for four cases of treated animals are calculated. Then the results are compared with the theoretical predictions and discussed.

Ευχαριστίες

Αυτή η διπλωματική εργασία δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς τη βοήθεια μίας ομάδας ατόμων. Έτσι, θα ήθελα αρχικά να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Γεώργιο Σταυράκη, ο οποίος πίστεψε σε εμένα, είχε μεγάλη υπομονή, και με καθοδήγησε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

Επίσης, ευχαριστώ τη Δρ. Ελευθερία Σεργάκη για την πολύτιμη επιστημονική της ματιά, και τις γνώσεις που μου έδωσε. Ακόμα, ευχαριστώ ένα πολύτιμο μέλος αυτής της διαδρομής, τον καθηγητή μου κ. Μιχάλη Ζερβάκη για τη συνεισφορά του στη διπλωματική μου εργασία, αλλά και για τις ευκαιρίες που μου έδωσε σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου.

Μεγάλη βοήθεια για εμένα αποτέλεσε και ο συμφοιτητής μου Σωτήριος Λιλιόπουλος ο οποίος έβλεπε την πρόοδό μου με μία θετικά κριτική ματιά και μου έδινε πάντα εξαιρετικές και στοχευμένες συμβουλές.

Από τις ευχαριστίες μου δεν θα μπορούσαν να λείπουν τα μέλη της οικογένειάς μου, τα οποία παρά τις δυσκολίες ήταν πάντα δίπλα μου. Όπως και οι φίλοι μου, σχετικοί και μη με τον τομέα της σχολής. Κάποιοι από αυτούς είναι, ο Ξενοφών Βιδάλης, ο Μηνάς Κατσιόκαλης, ο Γαβριήλ Ράντου, ο Ευστάθιος Ουρεϊλίδης, ο Αντώνης Δανάς, ο Θωμάς Τόπης, η Ελένη Σπανάκη, και η οικογένεια Αθανασίου - Γκούμα.

Περιεχόμενα

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Εισαγωγή | 1 |
| 1.1 | Καρκίνος: ορισμός | 1 |
| 1.2 | Καρκίνος: ιστορία | 1 |
| 1.3 | Διάγνωση και θεραπεία | 10 |
| 1.4 | Μαθηματική μοντελοποίηση του καρκίνου - Ένα παράδειγμα | 12 |
| 2 | Μη γραμμικό δυναμικό μαθηματικό μοντέλο της εξέλιξης καρκινικών όγκων | 18 |
| 2.1 | Μοντέλο αναχαίτισης καρκινικών όγκων | 18 |
| 2.2 | Αναχαίτιση καρκινικού όγκου χωρίς τη χορήγηση αντικαρκινικού φαρμάκου | 19 |
| 2.3 | Αναπαραγωγή διαγραμμάτων αναχαίτισης καρκινικών όγκων χωρίς τη χορήγησης αντικαρκινικού φαρμάκου | 19 |
| 3 | Μη γραμμικό δυναμικό μαθηματικό μοντέλο της εξέλιξης υπό θεραπεία καρκινικών όγκων | 26 |
| 3.1 | Εισαγωγή | 26 |
| 3.2 | Μοντέλο αναχαίτισης υπό θεραπεία καρκινικού όγκου | 26 |
| 3.3 | Δευτερεύουσες παράμετροι μαθηματικού μοντέλου | 28 |
| 3.4 | Αποτελέσματα υπολογισμού παραμέτρων προσομοίωσης αναχαίτισης καρκινικού όγκου | 29 |
| 4 | Μόνιμη κατάσταση και σημεία ισορροπίας | 38 |
| 4.1 | Σημεία ισορροπίας | 38 |
| 4.2 | Περίπτωση μελέτης: 855 | 43 |
| 4.2.1 | C_{min} | 43 |
| 4.2.2 | C_{max} | 46 |
| 4.2.3 | C_{mid} | 48 |
| 4.3 | Περίπτωση μελέτης: 869 | 52 |
| 4.3.1 | C_{min} | 52 |
| 4.3.2 | C_{max} | 54 |
| 4.3.3 | C_{mid} | 56 |
| 4.4 | Περίπτωση μελέτης: A | 60 |
| 4.4.1 | C_{min} | 60 |
| 4.4.2 | C_{max} | 62 |
| 4.4.3 | C_{mid} | 64 |
| 4.5 | Περίπτωση μελέτης: Γεμισταβίνη | 68 |
| 4.5.1 | C_{min} | 68 |
| 4.5.2 | C_{max} | 70 |
| 4.5.3 | C_{mid} | 72 |
| 5 | Συμπεράσματα | 76 |
| | Βιβλιογραφία | 78 |
| A | Αλγόριθμος Complex | 80 |

Κατάλογος Σχημάτων

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου μέσα στο 2020 ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας. | 5 |
| 2 | Αριθμός θανάτων από καρκίνο μέσα στο 2020 ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας. | 5 |
| 3 | Νέα περιστατικά καρκίνου και θνησιμότητα της νόσου παγκοσμίως και ανά περιοχή. | 6 |
| 4 | Νέα περιστατικά καρκίνου ανά ήπειρο. | 6 |
| 5 | Θνησιμότητα της νόσου παγκοσμίως ανά ήπειρο. | 7 |
| 6 | Περιπτώσεις καρκίνου μεταξύ 2016 - 2020 ανά ήπειρο. | 7 |
| 7 | Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου στους άντρες ανά περιοχή. | 8 |
| 8 | Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου στις γυναίκες ανά περιοχή. | 8 |
| 9 | Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου παγκοσμίως ανά φύλο και περιοχή. | 9 |
| 10 | Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου και επίπεδα θνησιμότητας ανά περιοχή. | 9 |
| 11 | Η ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική διάδοση - κατανάλωση οξυγόνου, γλυκόζης και γαλακτικού και η σχέση τους με τη γλυκόλυση, OXPHOS, υποξία και νέκρωση του κυττάρου.[1] | 14 |
| 12 | Ο σχηματισμός των τριών περιοχών σε ένα συμπαγή όγκο και τα θρεπτικά συστατικά τα οποία διαδίδονται στο και από το εξωκυτταρικό περιβάλλον του: Ρ,Η και Ν είναι οι ζώνες πολλαπλασιασμού, υποξίας, και η νεκρωτική ζώνη, αντίστοιχα.[1] | 14 |
| 13 | Ποντίκι 138 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 21 |
| 14 | Ποντίκι 146 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 22 |
| 15 | Ποντίκι 176 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 22 |
| 16 | Ποντίκι 422 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 23 |
| 17 | Ποντίκι 466 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 23 |
| 18 | Ποντίκι 831 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 24 |
| 19 | Ποντίκι 882 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 24 |
| 20 | Ποντίκι 890 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 25 |
| 21 | Ποντίκι 150 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου Χ στο αίμα. | 32 |
| 22 | Ποντίκι 150 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 32 |
| 23 | Ποντίκι 178 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου Χ στο αίμα. | 33 |
| 24 | Ποντίκι 178 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 33 |
| 25 | Ποντίκι 855 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου Χ στο αίμα. | 34 |

| | | |
|----|--|----|
| 26 | Ποντίκι 855 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 34 |
| 27 | Ποντίκι 869 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου X στο αίμα. | 35 |
| 28 | Ποντίκι 869 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 35 |
| 29 | Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε φάρμακο A - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου A στο αίμα. | 36 |
| 30 | Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε φάρμακο A - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 36 |
| 31 | Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε Γεμισταβίνη - Γράφημα συγκέντρωσης γεμισταβίνης στο αίμα. | 37 |
| 32 | Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε Γεμισταβίνη - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις. | 37 |
| 33 | Τροχιές των $\bar{x}_1(g)$, $\bar{x}_2(g)$ για κάθε μία από τις αρχικές συνθήκες των περιπτώσεων A) έως H) και για $n = 2$ | 40 |
| 34 | Τροχιές των $x_1(g)$, $x_2(g)$ για κάθε μία από τις αρχικές συνθήκες των περιπτώσεων A) έως H) και για $n = 4$ | 42 |
| 35 | Τροχιές των $x_3(g)$, $x_4(g)$ για κάθε μία από τις αρχικές συνθήκες των περιπτώσεων A) έως H) και για $n = 4$ | 42 |
| 36 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{\min}^- < C_T$ | 45 |
| 37 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{\min}^- < C_T$ | 46 |
| 38 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{\max}^- > C_T$ | 47 |
| 39 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{\max}^- > C_T$ | 48 |
| 40 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{\mid}^- = C_T$ | 50 |
| 41 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{\mid}^- = C_T$ | 51 |
| 42 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\min}^- < C_T$ | 53 |
| 43 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\min}^- < C_T$ | 54 |
| 44 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\max}^- > C_T$ | 55 |
| 45 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\max}^- > C_T$ | 56 |
| 46 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\mid}^- = C_T$ | 58 |
| 47 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\mid}^- = C_T$ | 59 |
| 48 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{\min}^- < C_T$ | 61 |
| 49 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{\min}^- < C_T$ | 62 |
| 50 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{\max}^- > C_T$ | 63 |
| 51 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{\max}^- > C_T$ | 64 |
| 52 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{\mid}^- = C_T$ | 66 |
| 53 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{\mid}^- = C_T$ | 67 |
| 54 | Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\min}^- < C_T$ | 69 |
| 55 | Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\min}^- < C_T$ | 70 |

| | | |
|----|--|----|
| 56 | Γράφημα τροχιών $x_1(g), x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\max} > C_T$ | 71 |
| 57 | Γράφημα τροχιών $x_3(g), x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\max} > C_T$ | 72 |
| 58 | Γράφημα τροχιών $x_1(g), x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\max} = C_T$ | 74 |
| 59 | Γράφημα τροχιών $x_3(g), x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\max} = C_T$ | 75 |
| 60 | Διάγραμμα ροής αλγορίθμου Complex. | 81 |

Κατάλογος Πινάκων

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Τιμές παραμέτρων μοντέλου ($\lambda_0, \lambda_1, w_0$) και τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) και μέσο τετραγωνικό σφάλμα (MSE) των πειραματικών τιμών σε σχέση με τις παραγόμενες καμπύλες. | 21 |
| 2 | Τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων μοντέλου (v_1, k_e, k_{12}, k_{21}) | 30 |
| 3 | Τιμές παραμέτρων μοντέλου ($w_0, \lambda_0, \lambda_1, k_1, k_2$) | 30 |
| 4 | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) και μέσο τετραγωνικό σφάλμα (MSE) των πειραματικών τιμών σε σχέση με τις παραγόμενες καμπύλες. | 31 |
| 5 | Δευτερεύουσες παράμετροι μαθηματικού μοντέλου (AUC, TEI, C_T) | 31 |
| 6 | Τιμές των σημείων ισορροπίας της προσομοίωσης και τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) σε σχέση με τις θεωρητικές τιμές. | 39 |
| 7 | Τιμές των σημείων ισορροπίας της προσομοίωσης για $n = 4$ | 41 |
| 8 | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ θεωρητικών τιμών και των τιμών της προσομοίωσης για $n = 4$ | 41 |
| 9 | Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{min}^- < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες Α) έως Η) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει. | 43 |
| 10 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{min}^- < C_T$ | 44 |
| 11 | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωσης μελέτης 855 και για $c_{min}^- < C_T$ | 44 |
| 12 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{max}^- > C_T$ | 47 |
| 13 | Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid}^- = C_T$ | 49 |
| 14 | Αποτελέσματα μεταβλητών x_2, x_3, x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid}^- = C_T$ | 49 |
| 15 | Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2, x_3, x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1}$ | 50 |
| 16 | Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{min}^- < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες Α) έως Η) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει. | 52 |
| 17 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{min}^- < C_T$ | 52 |
| 18 | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωσης μελέτης 869 και για $c_{min}^- < C_T$ | 53 |
| 19 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{max}^- > C_T$ | 55 |
| 20 | Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid}^- = C_T$ | 57 |
| 21 | Αποτελέσματα μεταβλητών x_2, x_3, x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid}^- = C_T$ | 57 |
| 22 | Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2, x_3, x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ | 58 |
| 23 | Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης Α για $c_{min}^- < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες Α) έως Η) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει. | 60 |
| 24 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης Α για $c_{min}^- < C_T$ | 60 |

| | | |
|----|--|----|
| 25 | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωση μελέτης A και για $c_{min}^- < C_T$ | 61 |
| 26 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης A για $c_{max}^- > C_T$ | 63 |
| 27 | Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης A για $c_{mid}^- = C_T$ | 65 |
| 28 | Αποτελέσματα μεταβλητών x_2, x_3, x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης A για $c_{mid}^- = C_T$ | 65 |
| 29 | Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης A για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2, x_3, x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ | 66 |
| 30 | Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{min}^- < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες A) έως H) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει. | 68 |
| 31 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{min}^- < C_T$ | 68 |
| 32 | Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωση μελέτης Γεμισταβίνης και για $c_{min}^- < C_T$ | 69 |
| 33 | Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{max}^- > C_T$ | 71 |
| 34 | Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{mid}^- = C_T$ | 73 |
| 35 | Αποτελέσματα μεταβλητών x_2, x_3, x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης γεμισταβίνης για $c_{mid}^- = C_T$ | 73 |
| 36 | Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης γεμισταβίνης για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2, x_3, x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ | 74 |

1 Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος: ορισμός

Η ασθένεια του καρκίνου προκύπτει, όταν μια ομάδα κυττάρων ενός οργανισμού αρχίζει να αναπαράγεται ανεξέλεγκτα χωρίς το σώμα να τα χρειάζεται ή όταν κύτταρα δεν δέχονται την εντολή να πεθάνουν ποτέ, ακόμα και αν έχουν πάψει πλέον να χρειάζονται και δεν είναι λειτουργικά. Αυτά τα κύτταρα στη συνέχεια μπορούν να μετακινηθούν από το σημείο στο οποίο δημιουργήθηκαν σε άλλα μέρη του σώματος. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται μετάσταση.

Με την ανεξέλεγκτη αναπαραγωγή των κυττάρων δημιουργούνται οι όγκοι, οι οποίοι όμως δεν συνεπάγονται πάντα ότι ο ασθενής έχει καρκίνο. Οι όγκοι, όταν τα κύτταρα δεν ταξιδεύουν σε άλλα μέρη του σώματος ονομάζονται καλοήθεις, ενώ, όταν υπάρχει διασπορά κυττάρων ονομάζονται κακοήθεις όγκοι και τότε λέμε ότι είναι καρκινικοί. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να ταξινομηθούν είτε μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, είτε μέσω του λεμφικού συστήματος.

Καρκίνο μπορεί να αναπτύξει κάποιος σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος του, όπως για παράδειγμα στο στήθος, στον προστάτη και στο δέρμα. Επιπλέον, όμως, υπάρχει και μία δεύτερη κατηγορία καρκίνων οι οποίοι ονομάζονται αιματολογικοί καρκίνοι, όπως για παράδειγμα η λευχαιμία κ.α.

Οι αιτίες της δημιουργίας και της εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) των καρκινικών όγκων δεν είναι πάντα γνωστές. Όμως, ανά τα χρόνια επιστήμονες έχουν ανακαλύψει ότι υπάρχει συσχέτιση καρκίνου - γονιδίων. Επίσης, υπάρχει συσχέτιση καρκίνου - περιβαλλοντικών παραγόντων και τέλος, συσχέτιση καρκίνου - τρόπου ζωής.

1.2 Καρκίνος: ιστορία

Οι πρώτες αναφορές στη νόσο του καρκίνου χρονολογούνται το 3000 π.Χ. και εντοπίζονται σε αρχαίους Αιγυπτιακούς παπύρους[2]. Ταυτόχρονα, κάποια είδη καρκίνων παρατηρούνται σε μούμιες από την αρχαία Αίγυπτο και έτσι υποστηρίζουν τα στοιχεία που αναγράφονται στους παπύρους. Παρά το ότι αναγράφεται ότι είχε γίνει προσπάθεια αφαίρεσης των όγκων με τη μέθοδο του καυτηριασμού, η ασθένεια εθεωρείτο αθεράπευτη.

Στη συνέχεια, πάμε στην αρχαία Ελλάδα του 4ου αιώνα π.Χ., όπου δίνεται στην ασθένεια το όνομα καρκίνος από τον Ιπποκράτη, το οποίο χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα.[3] Εκείνα τα χρόνια, δεν επιτρεπόταν η βιοψία ή η νεκροψία στο ανθρώπινο σώμα. Ο Ιπποκράτης, όμως, κατάφερε να καταγράψει διάφορα είδη καρκίνου. Επιπλέον, πρότεινε θεραπεία βασισμένη στη διατροφή, στην πέψη αλλά και στην αφαίμαξη, καθώς όλες οι ασθένειες στη θεώρηση του προέκυπταν από την ανισορροπία των τεσσάρων υγρών που εμπεριείχε το σώμα, δηλαδή, της κίτρινης και μαύρης χολής, του φλέματος, και του αίματος.

Μένοντας στον Ελλαδικό χώρο συνεχίζουμε με το Γαληνό. Ο Γαληνός έζησε το 2ο αιώνα μ.Χ. και υιοθέτησε της θεωρία του Ιπποκράτη. Σε αυτή πρόσθεσε τέσσερις καταστάσεις, το κρύο, το ζεστό, την υγρασία και την ξηρασία. Αυτές οι τέσσερις καταστάσεις σε σχέση με τις καταστάσεις των τεσσάρων "χυμών" του

Ιπποκράτη, μπορούσαν να εξηγήσουν την ασθένεια του καρκίνου. Ο Γαληνός έδωσε το όνομα όγκος στον καρκίνο. Μάλιστα, μεταλαμπάδευσε τις γνώσεις του στους αρχαίους Ρωμαίους και η συνδυασμένη θεωρία Ιπποκράτη - Γαληνού ήταν η βάση για την αντιμετώπιση των όγκων μέχρι και 1300 χρόνια μετά το θάνατο του Γαληνού.

Από το 15ο αιώνα μ.Χ. μέχρι και το 18 αιώνα μ.Χ. οι γνώσεις για τον καρκίνο άρχισαν να γίνονται περισσότερες καθώς πλέον δεν απαγορευόταν να ανοιχτεί το νεκρό σώμα του ασθενή για νεκροψία. Οι Γαλιλαίος και Νεύτωνας ξεκίνησαν να δημιουργούν την επιστημονική βάση για την ιατρική και με τους Harvey, Giovanni Morgagni και το 18ο αιώνα των χειρουργό John Hunter εξελίχθηκαν οι αυτοψίες καθώς άρχισε να γίνεται και αφαίρεση των καρκινικών όγκων. Σημαντικό είναι σε αυτό το σημείο να αναφερθεί, ότι μέχρι και το 18ο αιώνα ο καρκίνος θεωρούνταν μία μεταδοτική ασθένεια και οι ασθενείς αναγκάζονταν να απομονώνονται. Νοσοκομεία που εξυπηρετούσαν τους καρκινοπαθείς είχαν χτιστεί έξω από τις πόλεις.

Μία άλλη λαθνασμένη πεποίθηση, η οποία κράτησε μέχρι και τη δεκαετία του 1860 μ.Χ., ήταν ότι ο καρκίνος έκανε μεταστάσεις ως κάποιο υγρό. Και ενώ ο Karl Thiersch είπε το 1860 ότι τελικά οι μεταστάσεις δημιουργούνται από καρκινικά κύτταρα, μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα δόθηκε, όταν ο Γερμανός παθολόγος Rudolph Virchow διατύπωσε ότι όλα τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου και των καρκινικών, γεννιούνται από άλλα προϋπάρχοντα κύτταρα.

Στην απόκτηση των παραπάνω γνώσεων συνέβαλαν δύο πράγματα. Πρώτον, τα αναισθητικά που επέτρεπαν πιο επεμβατικές χειρουργικές διαδικασίες και δεύτερον, η δημιουργία πιο αποτελεσματικών μικροσκοπίων. Βέβαια, καμία από τις παραπάνω ανακαλύψεις δεν κατέρριψε μέχρι και τη δεκαετία του 1920, το μύθο που ήθελε μία από τις αιτίες πρόκλησης του καρκίνου να είναι τα τραύματα.

Στη διαδικασία της εύρεσης αιτιών πρόκλησης του καρκίνου, όμως, βοήθησε η επιστήμη της επιδημιολογίας. Πρώτον, έγινε η σύνδεση ορμονών και σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων με την πρόκληση καρκίνου του μαστού και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, αντίστοιχα. Την παρατήρηση αυτή έκανε ο Bernardino Ramazzini, το έτος 1713, μελετώντας της παθήσεις που είχαν οι καλόγριες.

Δεύτερον, παρατηρήθηκε από τον Percival Pott, το 1775, στα νεαρά αγόρια που καθάριζαν καμινάδες η εξέλιξη καρκίνου των όρχεων και έτσι έγινε η σύνδεση της νόσου με διάφορους εξωτερικούς παράγοντες. Και τέλος, είχαν παρατηρηθεί κάποια συμπτώματα τα οποία προκαλεί το κάπνισμα, μέχρι που στις δεκαετίες του 1950-1960 υπήρχαν οι πρώτες τεκμηριωμένες έρευνες που έδειχναν τη σύνδεση καπνού και καρκίνου των πνευμόνων.

Ένα σημαντικό βήμα για την εξερεύνηση κι άλλων αιτιών πρόκλησης της νόσου, έγινε το 1915, όταν ο Katsusaburo Yamagiwa, χρησιμοποιώντας κάποια υποπροϊόντα πίσσας, κατάφερε να προκαλέσει καρκίνο σε πειραματόζωα. Ουσίες οι οποίες είναι γνωστό στις μέρες μας ότι προκαλούν καρκίνο είναι επίσης, ο αμιάντος, κάποια είδη υδρογονανθράκων και η ανιλίνη. Ενώ, θα πρέπει να τονιστεί, και η επιρροή κάποιων ακτινοβολιών, όπως για παράδειγμα της ηλιακής.

Σύνδεση, επίσης, έχει παρατηρηθεί και με κάποιους ιούς, με την αρχή να γίνεται από τον Peyton Rous το 1911, οποίος έκανε την αντιστοιχία του ιού σαρκώματος Rous με σαρκώματα που βρέθηκαν σε κοτόπουλα. Έκτοτε, ιοί οι οποίοι έχουν βρεθεί ως αιτίες πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο είναι, για παράδειγμα, ο ιός της ηπατίτιδας β και ηπατίτιδας c, ο ιός Epstein - Barr, διάφοροι τύποι ιών HPV και ο ιός HIV. Μέχρι σήμερα, ωστόσο, έχουν γίνει γνωστές πάνω από 100 αιτίες πρόκλησης καρκίνου, οι οποίες είναι χημικής, φυσικής ή βιολογικής φύσεως.

Γνωρίζοντας, λοιπόν, πολλούς από τους παράγοντες πρόκλησης καρκίνου, οι επιστήμονες ήθελαν να απαντήσουν στο ερώτημα, πώς αυτές οι αιτίες επηρεάζουν τα κύτταρα ώστε αυτά να μετατρέπονται σε καρκινικά. Η μεγάλη καινοτομία, η οποία ήταν η αρχή για να δοθεί η απάντηση στο παραπάνω ερώτημα, ήρθε από τους James Watson και Francis Crick, οι οποίοι ανακάλυψαν και περιέγραψαν τη δομή του ακρογωνιαίου λίθου των γονιδίων, δηλαδή του DNA. Το DNA ορίζει τα γονίδια και κατ' επέκταση τη συμπεριφορά των κυττάρων.

Αλλαγές στη δομή του DNA και ζημιά στα γονίδια, μπορούν να προκληθούν από μεταλλάξεις. Επίσης, μπορούν να δημιουργηθούν από χημικά, ακτινοβολία, αλλά και από την εισαγωγή νέων αλληλουχιών DNA από κάποιους ιούς. Οι αλλαγές αυτές έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία καρκινικών κυττάρων, όταν αυτές σχετίζονται με την ικανότητα των κυττάρων να αναπαράγονται ή να πεθαίνουν.

Συγκεκριμένα, τα γονίδια εκείνα τα οποία έχουν υποστεί αλλαγές και επηρεάζουν τη ζωή των κυττάρων ανήκουν κυρίως σε δύο κατηγορίες και αυτό ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1970. Οι δύο αυτές κατηγορίες είναι τα ογκογονίδια (oncogenes) και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια (tumor suppressor genes).

Υπάρχει μία οικογένεια γονιδίων τα οποία ονομάζονται πρώτο-ογκογονίδια. Αυτά τα γονίδια είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Δουλειά τους είναι να ελέγχουν πότε ένα κύτταρο θα διαιρεθεί και πόσο μεγάλη διαφοροποίηση θα υπάρχει μετά τη διαίρεση. Όταν σε αυτά τα γονίδια προκληθεί ζημιά τότε έχουμε ως αποτέλεσμα τη μετατροπή τους σε ογκογονίδια.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια από την άλλη, έχουν ως κύριο σκοπό να προκαλέσουν επιβράδυνση στην κυτταρική διαίρεση, να κωδικοποιήσουν την οδηγία που θα σταλεί στο κύτταρο για να πεθάνει, και όταν υπάρχει κάποια αστοχία στο DNA να τη διορθώσουν.

Τέλος, όσο αφορά τη θεραπεία της νόσου, όλα ξεκίνησαν με τη χειρουργική αφαίρεση των όγκων. Τόσο οι αρχαίοι Αιγύπτιοι, όσο και οι Ιπποκράτης και Γαληνός είχαν υιοθετήσει αυτή την προσέγγιση και είχαν χαρακτηρίσει το καρκίνο μη θεραπεύσιμη ασθένεια. Τα σημεία σταθμοί σε αυτή την προσέγγιση ήταν το έτος 1846, η χρονιά που οι χειρουργοί άρχισαν να χρησιμοποιούν την αναισθησία για τις επεμβάσεις. Λίγο αργότερα, η συνειδητοποίηση ότι υπήρχε σύνδεση μεταξύ του κυρίως όγκου και των μεταστάσεων. Η εισαγωγή, από το 1970 και μετά, διάφορων άλλων τρόπων διάγνωσης του καρκίνου που είχε ως αποτέλεσμα τη σταδιακή κατάργηση της διερευνητικής χειρουργικής επέμβασης για την εύρεση καρκινικών όγκων. Και τέλος, η χρήση υγρού αζώτου ή laser αντί για νυστέρι.

Μία δεύτερη θεραπευτική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής (όλες οι προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά), είναι αυτή της ορμονοθεραπείας. Το 1878, ο Thomas Beatson, παρατήρησε ότι με την αφαίρεση των ωοθηκών σε ποντίκια, το στήθος τους σταμάτησε να παράγει γάλα. Υπάρχει, άρα, έλεγχος της συμπεριφοράς ενός οργάνου του σώματος, από κάποιο άλλο πολύ διαφορετικό όργανο. Με βάση αυτή την παρατήρηση, και κάνοντας κάποια επιπλέον πειράματα, είδε ότι η αφαίρεση των ωοθηκών είχε θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη μορφή καρκίνου του στήθους. Αυτή τη χρονική στιγμή, ωστόσο, η ορμόνη οιστρογόνο δεν έχει ανακαλυφθεί ακόμα. Σύνδεση, επίσης, παρατηρήθηκε περίπου το 1930 από τον Charles Huggins, ανάμεσα σε όρχεις και καρκίνο του προστάτη. Ένα ακόμα θετικό αποτέλεσμα αυτών των παρατηρήσεων είναι ότι εξετάζονται τρόποι με τους οποίους η ρύθμιση ορμονών μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ακόμα και πρόληψη του καρκίνου του στήθους και του προστάτη.

Επόμενος σταθμός, είναι το 1896 και η ακτινοβολία. Ο φυσικός, Wilhelm Conrad Roentgen, παρουσίασε για πρώτη φορά τις ακτίνες X. Μέσα σε λίγους μήνες οι ακτίνες X είχαν χρησιμοποιηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς και μετά από τρία περίπου χρόνια άρχισαν να χρησιμοποιούνται για θεραπεία. Φρένο στη χρήση τους μπήκε για λίγο, όταν οι επιστήμονες κατάλαβαν πως η χρήση αυτού του είδους της ακτινοβολίας μπορεί, όταν χρησιμοποιείται σε μεγάλες ποσότητες ή σε συχνές δόσεις, ταυτόχρονα να προκαλέσει καρκίνο, αντί να το διαγνώσει ή να το θεραπεύσει. Με την πάροδο των χρόνων άρχισε να γίνεται ξανά αποτελεσματική, όταν έγινε πρόοδος στο να χορηγείται στοχευμένα και σε ποσότητες που είναι εξασφαλισμένο ότι δεν θα προκαλέσουν ζημιά στον ασθενή.

Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια του δεύτερου παγκοσμίου πολέμου, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ενώ μελετούσαν διάφορα χημικά για τη χρήση τους ως όπλα, έτυχε να μελετήσουν και τον αζωτούχο υπερίτη, ο οποίος όπως αποδείχτηκε είχε θεραπευτικές ιδιότητες απέναντι σε λεμφώματα. Σε αυτό το στοιχείο βασίστηκε η παρασκευή των αλκυλιωτικών παραγόντων οι οποίοι ήταν ακόμα πιο αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση του καρκίνου από ότι ο αζωτούχος υπερίτης. Λίγο αργότερα, ο Sidney Farber απέδειξε τη θεραπευτική φύση της αμινοπτερίνης, προκατόχο της μεθοτρεξάτης, ενώ μετά από αυτό άνοιξε ο δρόμος για την έρευνα και την εύρεση κι άλλων χημικών το οποία θα θέρáπευαν κάποιες μορφές καρκίνου, και έτσι έχουμε τον κλάδο της χημειοθεραπείας.

Το 1956 ήταν η πρώτη φορά που θεραπεύτηκε μεταστατικός καρκίνος. Αυτό έγινε με χρήση μεθοτρεξάτης. Έτσι, όταν ο καρκίνος δεν μπορούσε να αντιμετωπιστεί χειρουργικά ή με ακτινοβολία, αντιμετωπιζόταν με χημειοθεραπεία ή με συνδυασμό όλων των παραπάνω. Συνδυασμός, όμως, μπορούσε να γίνει και με φάρμακα της χημειοθεραπείας. Παρατηρήθηκε ότι τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα, όταν φάρμακα συνδυάζονταν σωστά και σε σωστές δοσολογίες, σε σχέση με τη χρήση μόνο ενός φαρμάκου χημειοθεραπείας.

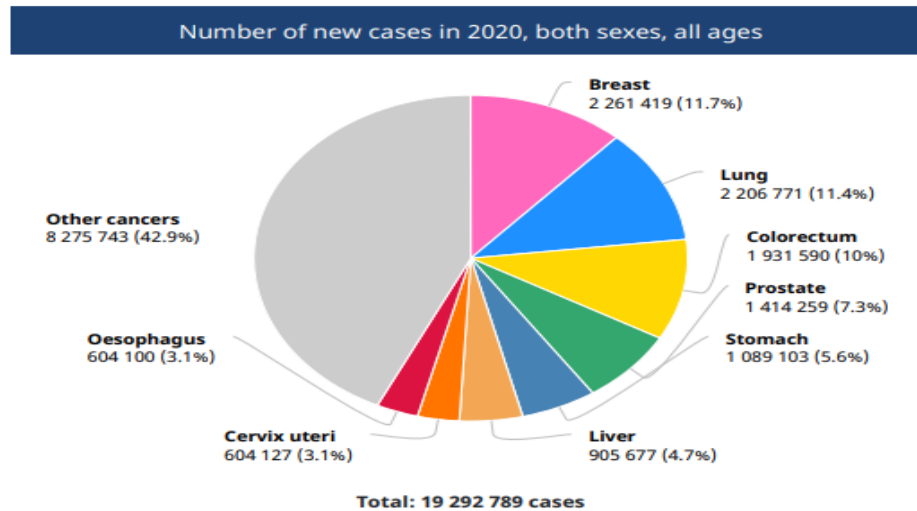
Ένα ακόμα όπλο κατά του καρκίνου, εφευρέθηκε τη δεκαετία του 1970. Με τη βοήθεια της βιολογίας και των κλινικών δοκιμών, γεννήθηκε η ανοσοθεραπεία ή αλλιώς βιολογική θεραπεία. Έχουν δημιουργηθεί στο εργαστήριο, τεχνητές βιολογικές μονάδες, οι οποίες αντιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο γίνεται ο έλεγχος της ανάπτυξης του κυττάρου μέσω βιολογικών σημάτων. Αυτές οι βιολογικές μονάδες, μπορούν επίσης να μιμηθούν και να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή. Πάνω σε αυτή τη λογική, το 2010, εγκρίθηκε από τον FDA (Food and Drug Administration) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, εμβόλιο όχι πρόληψης, αλλά καταστολής του καρκίνου του προστάτη.

Γενικά, μέχρι το τέλος του 20ου αιώνα, η κύρια λειτουργία των αντικαρκινικών φαρμάκων ήταν να σκοτώνουν κύτταρα τα οποία βρίσκονταν σε στάδιο διαίρεσης. Μερικά από τα κύτταρα αυτά όμως ήταν υγιή κύτταρα. Στον 21ο αιώνα, ωστόσο, υπάρχουν στοχευμένες θεραπείες, οι οποίες επεκτείνονται στον έλεγχο τόσο της κυτταρικής διαίρεσης, όσο και της ανάπτυξης, της διασποράς, και της ρύθμισης των σημάτων θανάτου του κυττάρου.

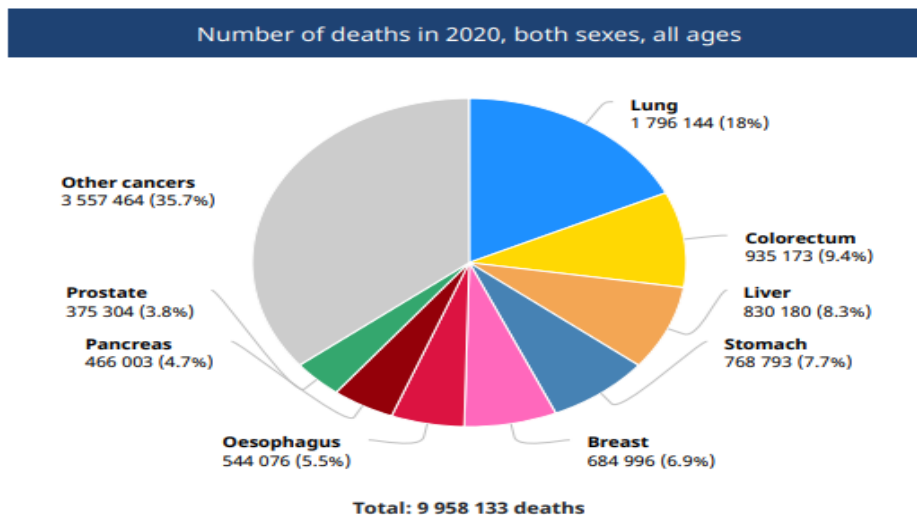
Παραδείγματα είναι, οι αναστολείς σημάτων ανάπτυξης, οι αναστολείς αγγειογένεσης, και τα φάρμακα τα οποία προκαλούν κυτταρική απόπτωση. Οι αναστολείς σημάτων ανάπτυξης μοιάζουν με τις ορμόνες που δίνουν εντολές για ανάπτυξη και διαίρεση του κυττάρου. Οι αναστολείς αγγειογένεσης σταματάνε, στην ουσία, την ανάπτυξη των οδών ανεφοδιασμού των καρκινικών όγκων. Δηλαδή, δεν επιτρέπουν την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων τα οποία θα τροφοδοτούσαν τα καρκινικά κύτταρα, ώστε αυτά να αναπτυχθούν. Τέλος, τα φάρμακα που προκαλούν κυτταρική απόπτωση, επιδρούν

πάνω στα στοιχεία του κυττάρου, τα οποία καθορίζουν, αν ένα κύτταρο πρέπει να πεθάνει ή να ζήσει.

Σε αυτό το σημείο είναι καλό να τονιστεί πως παρά το ότι παλιότερα ο καρκίνος είχε θεωρηθεί μία ανίατη ασθένεια, πλέον τα ποσοστά επιβίωσης, καθώς και το προσδόκιμο ζωής των ασθενών έχουν αυξηθεί. Στις σελίδες που ακολουθούν υπάρχουν γραφήματα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) [4] και το παγκόσμιο πρόγραμμα GLOBALCAN με δεδομένα για το έτος 2020.



Σχήμα 1: Αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου μέσα στο 2020 ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας.



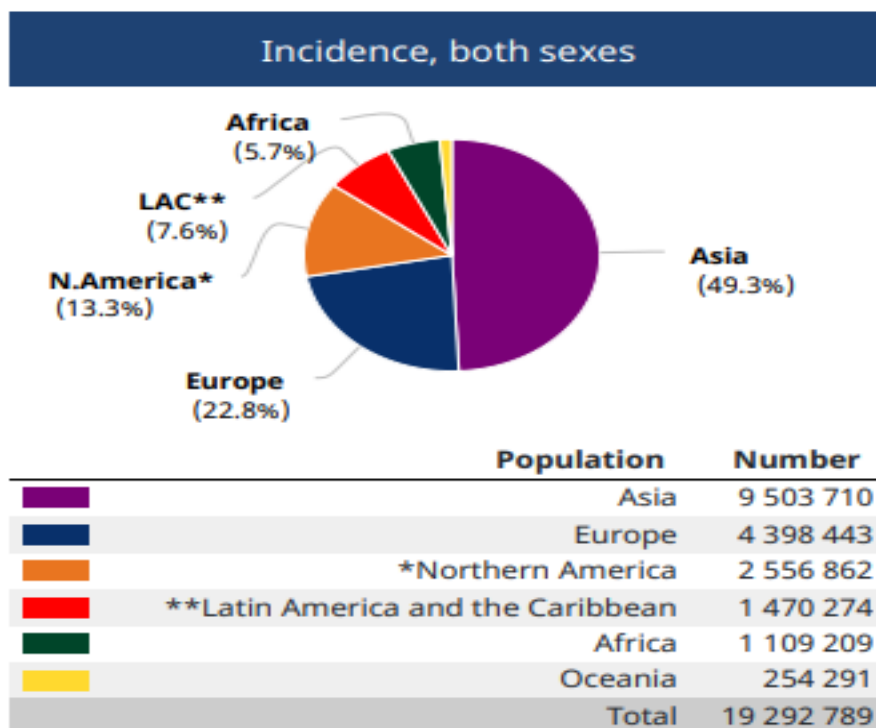
Σχήμα 2: Αριθμός θανάτων από καρκίνο μέσα στο 2020 ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας.

Στα παραπάνω γραφήματα παρατηρούμε ότι ο καρκίνος των πνευμόνων καταλαμβάνει μεγάλο ποσοστό τόσο σε νέα περιστατικά, όσο και σε θανάτους. Σε αντίθεση, παρά το ότι ο καρκίνος του μαστού προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους ετησίως, βλέπουμε ότι

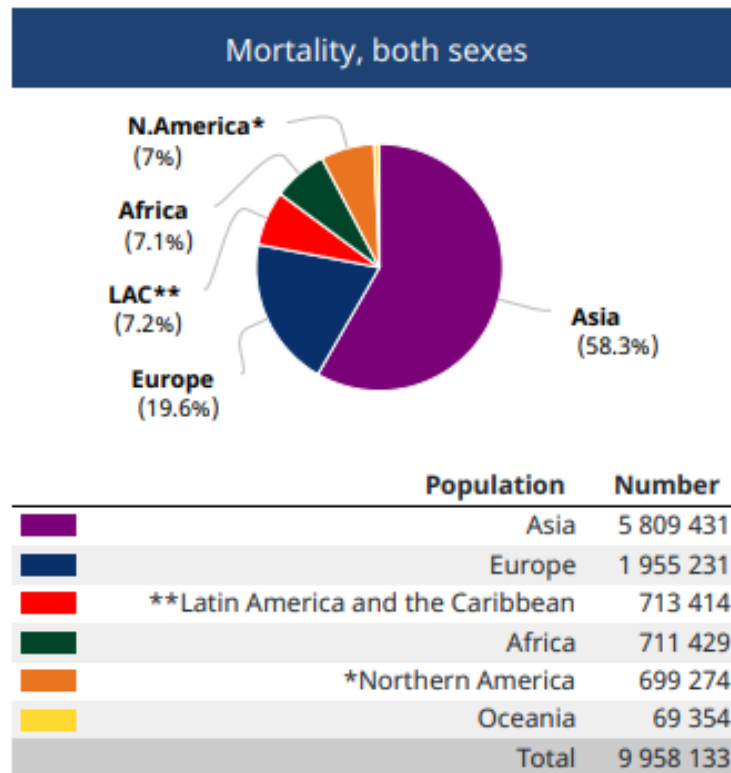
οι θάνατοι που προκαλεί είναι δυσανάλογοι. Δυσανάλογοι, επίσης, είναι και οι θάνατοι σε σχέση με τα νέα κρούσματα αναφορικά με τον καρκίνο του προστάτη.

| Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|--------------------|------------|--------------------|-----------|--------------------|------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|
| | Incidence | | | | | | Mortality | | | | | |
| | Both sexes | | Males | | Females | | Both sexes | | Males | | Females | |
| | New cases | Cum. risk 0-74 (%) | New cases | Cum. risk 0-74 (%) | New cases | Cum. risk 0-74 (%) | Deaths | Cum. risk 0-74 (%) | Deaths | Cum. risk 0-74 (%) | Deaths | Cum. risk 0-74 (%) |
| Eastern Africa | 331 233 | 13.56 | 126 826 | 11.90 | 204 407 | 15.12 | 222 189 | 9.91 | 88 039 | 8.71 | 134 150 | 11.02 |
| Middle Africa | 106 467 | 11.68 | 45 718 | 11.71 | 60 749 | 11.83 | 71 570 | 8.35 | 31 814 | 8.25 | 39 756 | 8.54 |
| Northern Africa | 307 507 | 14.61 | 148 423 | 15.14 | 159 084 | 14.16 | 191 081 | 9.21 | 103 915 | 10.43 | 87 166 | 8.05 |
| Southern Africa | 116 391 | 20.00 | 54 358 | 22.74 | 62 033 | 18.22 | 61 659 | 11.50 | 29 578 | 13.38 | 32 081 | 10.22 |
| Western Africa | 247 611 | 11.69 | 100 428 | 10.67 | 147 183 | 12.71 | 164 930 | 8.44 | 70 537 | 7.89 | 94 393 | 8.99 |
| Caribbean | 113 280 | 19.72 | 59 679 | 22.35 | 53 601 | 17.42 | 65 954 | 10.44 | 36 290 | 11.83 | 29 664 | 9.23 |
| Central America | 261 646 | 14.30 | 120 657 | 14.71 | 140 989 | 14.01 | 126 071 | 6.91 | 61 544 | 7.15 | 64 527 | 6.72 |
| South America | 1 095 348 | 20.24 | 539 931 | 22.09 | 555 417 | 18.79 | 521 389 | 9.45 | 267 301 | 10.59 | 254 088 | 8.51 |
| Northern America | 2 556 862 | 33.93 | 1 372 002 | 37.05 | 1 184 860 | 31.09 | 699 274 | 9.22 | 367 856 | 10.31 | 331 418 | 8.23 |
| Eastern Asia | 6 008 355 | 21.91 | 3 295 730 | 24.58 | 2 712 625 | 19.37 | 3 617 104 | 13.10 | 2 174 803 | 16.35 | 1 442 301 | 9.87 |
| South-Eastern Asia | 1 100 037 | 15.62 | 526 190 | 16.46 | 573 847 | 15.03 | 689 093 | 10.08 | 373 795 | 11.82 | 315 298 | 8.55 |
| South-Central Asia | 1 951 843 | 10.93 | 966 677 | 11.13 | 985 166 | 10.78 | 1 258 683 | 7.41 | 660 359 | 7.88 | 598 324 | 6.95 |
| Western Asia | 443 475 | 18.31 | 232 598 | 20.77 | 210 877 | 16.38 | 244 551 | 10.60 | 141 031 | 13.09 | 103 520 | 8.38 |
| Central and Eastern Europe | 1 314 193 | 25.50 | 657 259 | 30.47 | 656 934 | 22.18 | 695 828 | 13.36 | 382 003 | 18.24 | 313 825 | 9.79 |
| Western Europe | 1 424 394 | 31.24 | 780 757 | 34.90 | 643 637 | 27.85 | 559 671 | 10.85 | 310 542 | 13.00 | 249 129 | 8.83 |
| Southern Europe | 953 048 | 27.40 | 523 184 | 31.31 | 429 864 | 23.85 | 423 090 | 10.52 | 243 964 | 13.18 | 179 126 | 8.07 |
| Northern Europe | 706 808 | 30.45 | 378 417 | 32.91 | 328 391 | 28.19 | 276 642 | 10.25 | 147 516 | 11.39 | 129 126 | 9.20 |
| Australia and New Zealand | 235 955 | 40.43 | 128 091 | 44.37 | 107 864 | 36.45 | 58 744 | 8.55 | 32 746 | 9.76 | 25 998 | 7.38 |
| Melanesia | 15 658 | 19.95 | 6 984 | 20.62 | 8 674 | 19.59 | 9 022 | 12.58 | 4 283 | 13.21 | 4 739 | 12.12 |
| Polynesia | 1 668 | 24.02 | 871 | 26.40 | 797 | 21.71 | 927 | 13.93 | 521 | 16.09 | 406 | 11.81 |
| Micronesia | 1 010 | 18.85 | 525 | 21.05 | 485 | 16.89 | 661 | 12.66 | 373 | 15.37 | 288 | 10.10 |
| Low HDI | 650 423 | 12.07 | 262 772 | 11.04 | 387 651 | 13.10 | 439 852 | 8.80 | 186 210 | 8.14 | 253 642 | 9.46 |
| Medium HDI | 2 326 749 | 11.52 | 1 135 648 | 11.75 | 1 191 101 | 11.35 | 1 513 219 | 7.87 | 788 456 | 8.45 | 724 763 | 7.32 |
| High HDI | 7 371 321 | 19.53 | 3 837 153 | 21.49 | 3 534 168 | 17.79 | 4 521 833 | 12.23 | 2 625 384 | 14.90 | 1 896 449 | 9.69 |
| Very high HDI | 8 934 818 | 28.93 | 4 824 700 | 32.64 | 4 110 118 | 25.75 | 3 478 767 | 10.40 | 1 926 292 | 12.67 | 1 552 475 | 8.37 |
| World | 19 292 789 | 20.44 | 10 065 706 | 22.60 | 9 227 484 | 18.55 | 9 958 133 | 10.65 | 5 528 810 | 12.59 | 4 429 323 | 8.86 |

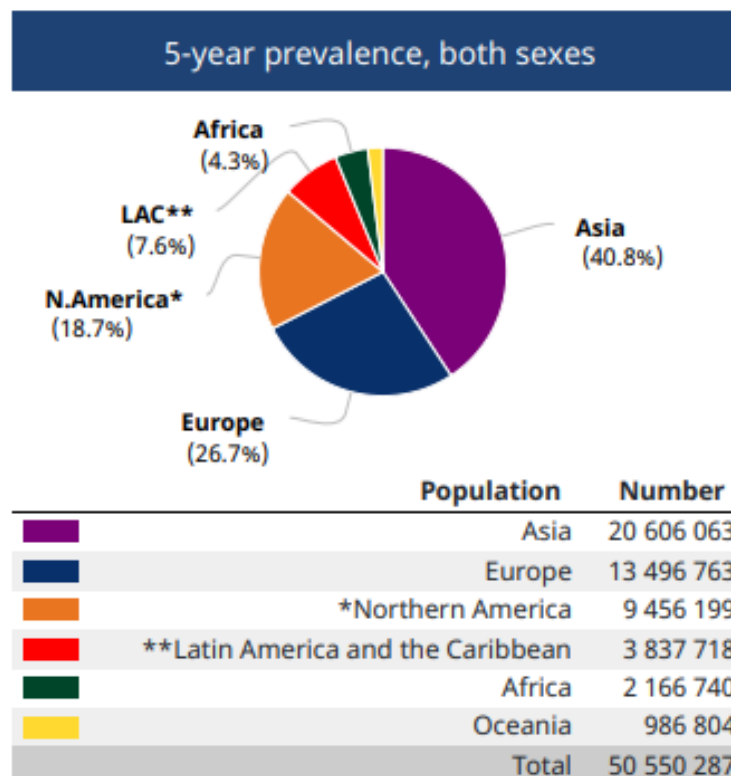
Σχήμα 3: Νέα περιστατικά καρκίνου και θνησιμότητα της νόσου παγκοσμίως και ανά περιοχή.



Σχήμα 4: Νέα περιστατικά καρκίνου ανά ήπειρο.

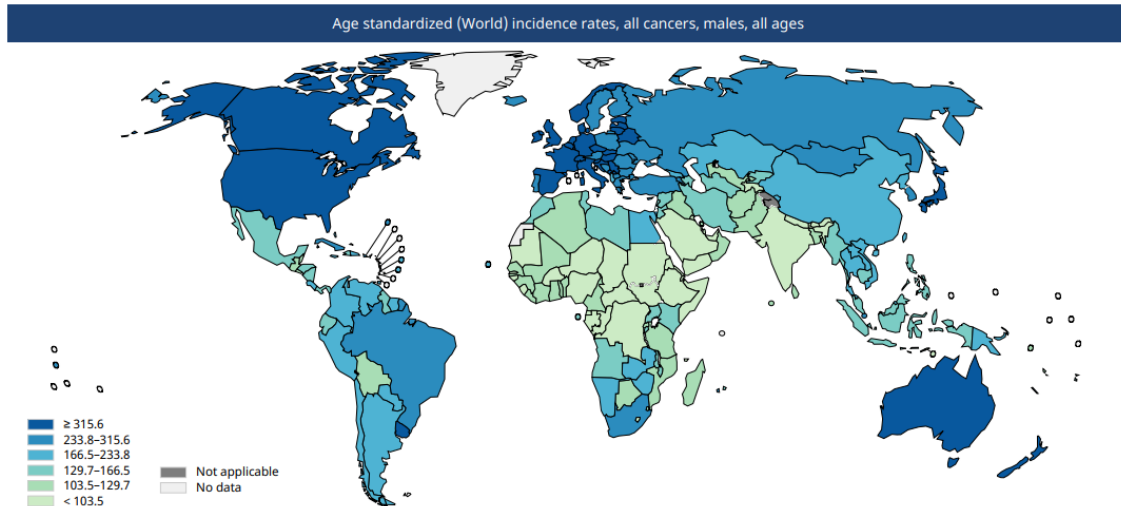


Σχήμα 5: Θνησιμότητα της νόσου παγκοσμίως ανά ήπειρο.

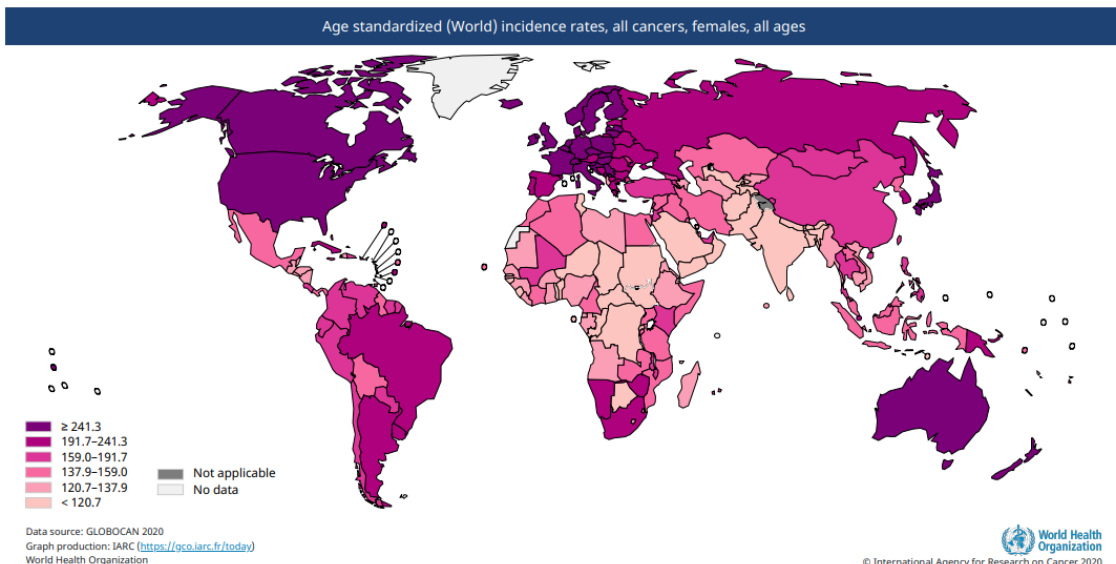


Σχήμα 6: Περιπτώσεις καρκίνου μεταξύ 2016 - 2020 ανά ήπειρο.

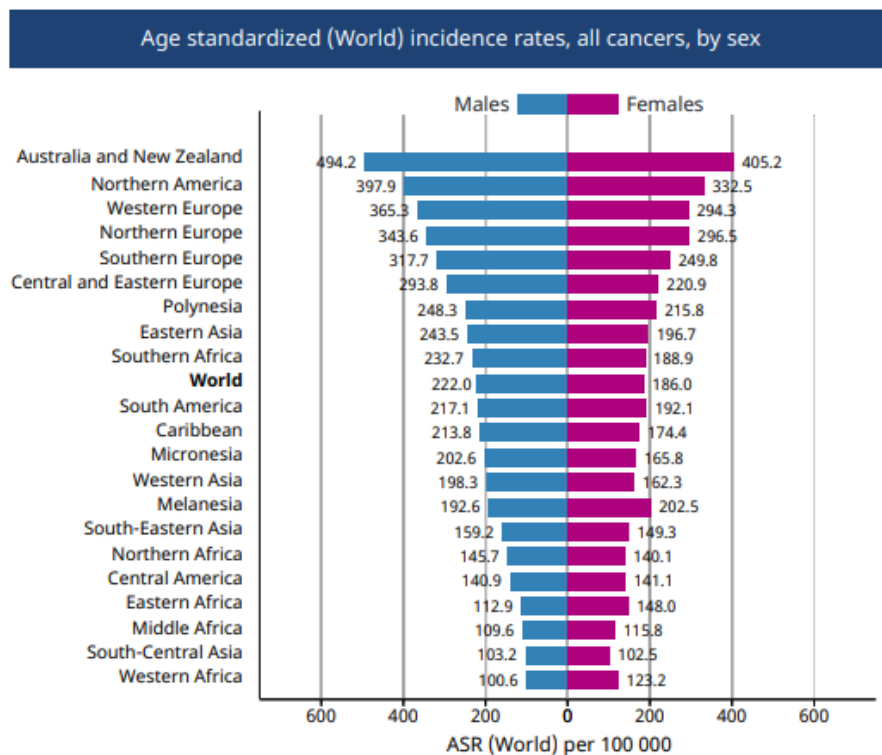
Ενδιαφέρον έχει το να παρατηρήσει κανείς, στα παραπάνω γραφήματα, ότι η Ασία κατέχει το μεγαλύτερο κομμάτι της πίτας όσο αφορά τους θανάτους και τα κρούσματα, κάτι το οποίο είναι λογικό εάν σκεφτούμε τον πληθυσμό των ηπείρων αλλά και τα μέσα διάγνωσης και ανίχνευσης των ασθενών που προσβάλλονται από καρκίνο και που πεθαίνουν από αυτόν. Για παράδειγμα η Αφρική, παρά το ότι έχει πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό από την Ευρώπη, δεν έχει τα μέσα για τη διάγνωση της ασθένειας και αυτό αποτυπώνεται στις μετρήσεις.



Σχήμα 7: Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου στους άντρες ανά περιοχή.



Σχήμα 8: Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου στις γυναίκες ανά περιοχή.



Σχήμα 9: Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου παγκοσμίως ανά φύλο και περιοχή.



Σχήμα 10: Προσαρμοσμένες σε ηλικία περιπτώσεις καρκίνου και επίπεδα θνησιμότητας ανά περιοχή.

Αναφορικά με τα φύλα, παρατηρούμε ότι οι χάρτες οριακά ταυτίζονται, ενώ, αναλογιζόμενοι (εκτός από 5 περιπτώσεις όπως π.χ. η Βόρεια Ευρώπη) φαίνεται να είναι και οι αυξομειώσεις σχετικά με τις περιοχές.

1.3 Διάγνωση και θεραπεία

Στις μέρες μας, έχουν ανακαλυφθεί πολλά είδη καρκίνου και καθένα από αυτά χρειάζεται διαφορετική προσέγγιση για τη διάγνωσή του αλλά και για τον τρόπο θεραπείας του. Παρά ταύτα, οι κύριες διαγνωστικές μέθοδοι είναι τέσσερις και αναγράφονται παρακάτω.

- **Εργαστηριακές Εξετάσεις.** Για παράδειγμα εξετάσεις αίματος, ούρων κ.ο.κ. Με αυτή τη μέθοδο γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης ουσιών τις οποίες είτε παράγουν τα καρκινικά κύτταρα, είτε παράγουν τα υγιή κύτταρα ως αντίδραση στα καρκινικά.
- **Ψηφιακή απεικόνιση.** Ενώ παλαιότερα για να δει κάποιος τα εσωτερικά όργανα του σώματος έπρεπε αυτό να ανοιχτεί χειρουργικά, πλέον, με τη βοήθεια της ψηφιακής απεικόνισης, μπορούν να ανιχνευθούν όγκοι και καρκινοπάθειες μην επεμβατικά. Μερικοί τρόποι ψηφιακής απεικόνισης είναι,
 1. Αξονική τομογραφία (CT scan)
 2. Μαγνητική τομογραφία (MRI)
 3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan)
 4. Υπέρηχος (Ultrasound)
 5. Ακτινογραφία (X-Rays)
- **Βιοψία,**
 1. με χρήση βελόνας
 2. με χρήση ενδοσκοπίου
- **Διερευνητική χειρουργική επέμβαση.**

Εφόσον διαγνωστεί ο καρκίνος, θα πρέπει να οριστεί σε ποιο στάδιο εξέλιξης είναι και ποιος είναι ο βαθμός ανάπτυξής του. Τα συνήθη **στάδια**^[5] με τα οποία χαρακτηρίζεται η εξέλιξη του καρκίνου είναι πέντε και αναγράφονται παρακάτω,

- **Στάδιο 0:** Τα καρκινικά κύτταρα δεν έχουν κάνει μεταστάσεις.
- **Στάδιο 1:** Ο όγκος χαρακτηρίζεται ως μικρός σε μέγεθος και δεν υπάρχουν μεταστάσεις.
- **Στάδιο 2:** Ο όγκος χαρακτηρίζεται ως μεγάλος σε μέγεθος και δεν υπάρχουν μεταστάσεις.

- **Στάδιο 3:** Ο όγκος χαρακτηρίζεται ως μεγάλος σε μέγεθος και ίσως να έχουν συμβεί ήδη μεταστάσεις στους γύρο ιστούς ή αδένες.
- **Στάδιο 4:** Ο αρχικός καρκίνος έχει κάνει μεταστάσεις σε ένα ή παραπάνω σημεία του σώματος. Οι μεταστάσεις αυτές λέγονται μεταστατικοί ή δευτερογενείς καρκίνοι.

Οι βαθμοί[5] ανάπτυξης του καρκίνου ωστόσο, σχετίζονται περισσότερο με την όψη και τη συμπεριφορά των κυττάρων και ισχύει,

- **Βαθμός 1ος:** Τα καρκινικά κύτταρα συμπεριφέρονται και φαίνονται όπως τα υγιή κύτταρα και αναπαράγονται με συνήθεις ρυθμούς.
- **Βαθμός 2ος:** Τα καρκινικά κύτταρα οπτικά έχουν αρχίσει να διαφέρουν από τα υγιή και αναπαράγονται ταχέως.
- **Βαθμός 3ος:** Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν στην όψη από τα υγιή, αναπαράγονται ταχέως και κάνουν μεταστάσεις.

Περνώντας στον τομέα της θεραπείας, έχουν ήδη αναφερθεί πολλές από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται και σήμερα στην ιστορική αναδρομή της υποενότητας 1.2. Όμως, εδώ αναγράφονται και επιγραμματικά για λόγους συνάφειας. Έτσι, οι μοντέρνοι μέθοδοι θεραπείας είναι,

- **Χειρουργικές επεμβάσεις**
 1. με χρήση Laser
 2. κρυοχειρουργική
 3. ηλεκτροχειρουργική
 4. Mohs μικρογραφική χειρουργική
 5. λαπαροσκοπική χειρουργική
 6. θωρακοσκοπική χειρουργική
- **Κατάλυση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας**
- **Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος**
- **Χημειοθεραπεία**
- **Ακτινοθεραπεία**
- **Στοχευμένη θεραπεία**
 1. με αναστολείς αγγειογένεσης
 2. με μονοκλωνικά αντισώματα
 3. με αναστολείς πρωτεοσωμάτων
 4. με αναστολείς σημάτων μεταγωγής

- Ανοσοθεραπεία
- Ορμονοθεραπεία
- Μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων

1.4 Μαθηματική μοντελοποίηση του καρκίνου - Ένα παράδειγμα

Η χρησιμότητα των μαθηματικών μοντέλων στην έρευνα για τη θεραπεία του καρκίνου είναι σημαντική. Αρχικά, τα *in-silico* μαθηματικά μοντέλα χρησιμοποιούνται για να δώσουν χρήσιμες πληροφορίες στους ερευνητές για τα αντικαρκινικά φάρμακα και την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων, πριν ακόμα ξεκινήσουν οι κλινικές δοκιμές.

Επίσης, στόχος είναι να χρησιμοποιούνται και προς το τέλος των κλινικών δοκιμών, ώστε να επιταχύνεται η διαδικασία μελέτης των αντικαρκινικών φαρμάκων και αυτά να φτάνουν γρηγορότερα στον ασθενή. Από την πλευρά τους οι εταιρίες παρασκευής φαρμάκων εξασφαλίζουν χρησιμοποιώντας τα μαθηματικά μοντέλα μικρότερο κόστος έρευνας. Φυσικά δεν θα μπορούσε να μην αναφερθεί η ικανότητα των μαθηματικών μοντέλων να αποτυπώνουν την επίδραση όχι ενός, αλλά πολλών παραγόντων, εξωγενών και ενδογενών, στην εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων οι οποίοι βρίσκονται, ή δεν βρίσκονται, υπό θεραπεία.

Τέλος, τα μαθηματικά μοντέλα συμβάλουν πολύ και στην εξατομικευμένη προσέγγιση η οποία πλέον υιοθετείται στη θεραπεία του καρκίνου. Παρακάτω, γίνεται μία σύντομη περιγραφή ενός *in-silico* μαθηματικού μοντέλου^[1] εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) συμπαγών καρκινικών όγκων με βάση τη βιοχημική διαδικασία της γλυκόλυσης.

Το μοντέλο είναι συνεχές και αποτυπώνει την εξέλιξη καρκινικού γλοιώματος χωρίς αγγεία. Κύριο ρόλο στο μοντέλο, παίζει το δυναμικό γλυκόλυσης των καρκινικών κυττάρων και αφορά τη σχέση των πολλαπλασιαζόμενων, με υποξία, και νεκρωτικών καρκινικών κυττάρων με τους ιστούς που τα περιβάλλουν. Στο δυναμικό γλυκόλυσης περιέχονται πληροφορίες για το οξυγόνο, τη γλυκόζη, και το γαλακτικό τα οποία είναι θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για την επιβίωση και ανάπτυξη των κυττάρων.

Στον καρκινικό όγκο υπάρχουν τρεις ζώνες διαφορετικά χαρακτηρισμένων κυττάρων οι οποίες είναι, η ζώνη πολλαπλασιασμού, η ζώνη υποξίας, και η νεκρωτική ζώνη^[1]. Η διαδικασία με την οποία δημιουργούνται είναι,

1. Ζώνη πολλαπλασιασμού: εξωτερική ζώνη από την οποία τα κύτταρα μπορούν να ικανοποιήσουν τις ανάγκες τους για οξυγόνο και γλυκόζη ερχόμενα σε επαφή με το εξωτερικό από τον όγκο περιβάλλον.
2. Ζώνη υποξίας: Λόγω πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων κάποια στιγμή το οξυγόνο από το περιβάλλον του καρκινικού όγκου αρχίζει να μην αρκεί, έτσι, κάποια κύτταρα παθαίνουν υποξία και δημιουργείται η ζώνη αυτή.

3. **Νεκρωτική ζώνη:** Επιπλέον, μειώνεται και η γλυκόζη και η ταυτόχρονη μείωση οξυγόνου και γλυκόζης οδηγεί τα κύτταρα στο θάνατο, δημιουργώντας έτσι την τρίτη και τελευταία ζώνη.

Η διαδικασία της γλυκόλυσης η οποία παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτό το μοντέλο, είναι αναερόβια μεταβολική οδός με σκοπό τη διασφάλιση ενέργειας στα κύτταρα η οποία δίνει 2 ATP (adenosine triphosphate) μόρια. Αυτή η διαδικασία διαφέρει από την οξειδωτική φωσφορυλίωση (OXPHOS) η οποία χρειάζεται οξυγόνο και συμβαίνει στα μιτοχόνδρια, δίνοντας 36 ATP μόρια.

Βέβαια, όταν τα κύτταρα πάνε να καλύψουν τις ενεργειακές τους ανάγκες συμβαίνει το φαινόμενο Warburg[6] . Κατ' αυτό το φαινόμενο αρκετά κύτταρα αποφεύγουν τη διαδικασία OXPHOS και έτσι καλύπτουν τις ανάγκες τους με τη μεταβολική οδό της γλυκόλυσης. Έτσι, υπάρχει μεγάλη παραγωγή γαλακτικού μαζί με ιόντα H^+ . Αυτό συμβάλει κατά πολύ στην εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) του καρκινικού όγκου. Όταν, όμως, υπάρχει υψηλή συγκέντρωση οξυγόνου συμβαίνει το φαινόμενο Pasteur[7] και υπάρχει μείωση της διαδικασίας της γλυκόλυσης.

Πέρα από τα φαινόμενα Warburg και Pasteur, το μοντέλο λαμβάνει υπόψη παρατηρήσεις από το Sonveaux και άλλους που δείχνουν ότι τα καρκινικά κύτταρα της ζώνης υποξίας παίρνουν γλυκόζη από τα καρκινικά κύτταρα, όταν τα δεύτερα λαμβάνουν αρκετή ποσότητα οξυγόνου. Στη ζώνη υποξίας γίνεται κυρίως αναερόβια γλυκόλυση για την παραγωγή της απαιτούμενης ενέργειας που χρειάζεται η εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) του καρκινικού όγκου.

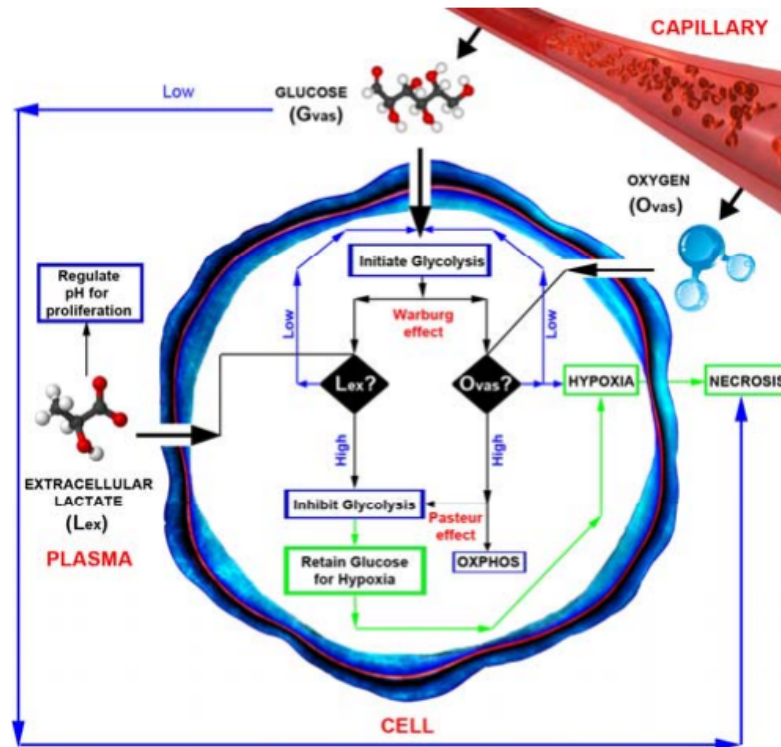
Επίσης, ένας παράγοντας που συμπεριλαμβάνεται στο δυναμικό γλυκόλυσης είναι ο παράγοντας Michaelis - Menten. Ο παράγοντας αυτός επηρεάζει διαφορετικά την κάθε ζώνη από τις τρεις και έτσι χρησιμοποιείται διαφορετικά και συγκεκριμένα στην κάθε μία. Γενικά, θεωρείται για το μοντέλο ότι τα επίπεδα οξυγόνου, γλυκόζης, και γαλακτικού επηρεάζουν τη διαδικασία της γλυκόλυσης, που με τη σειρά της μέσα από το δυναμικό γλυκόλυσης επηρεάζει την εξέλιξη του γλοιώματος. Ως αποτέλεσμα, όσο αυξάνεται το δυναμικό γλυκόλυσης τόσο μειώνεται εκθετικά ο πληθυσμός των καρκινικών κυττάρων.

Όπως φαίνεται παρακάτω, στο Σχήμα 11, τα κύτταρα της ζώνης πολλαπλασιασμού καταναλώνουν οξυγόνο, εφόσον υπάρχει αρκετό στο περιβάλλον τους, μέσω της μεταβολικής οδού OXPHOS. Λόγω των μεγάλων αποθεμάτων οξυγόνου συμβαίνει το φαινόμενο Pasteur και έτσι, εφόσον η διαδικασία της γλυκόλυσης συμβαίνει λιγότερο, αποθηκεύεται γλυκόζη.

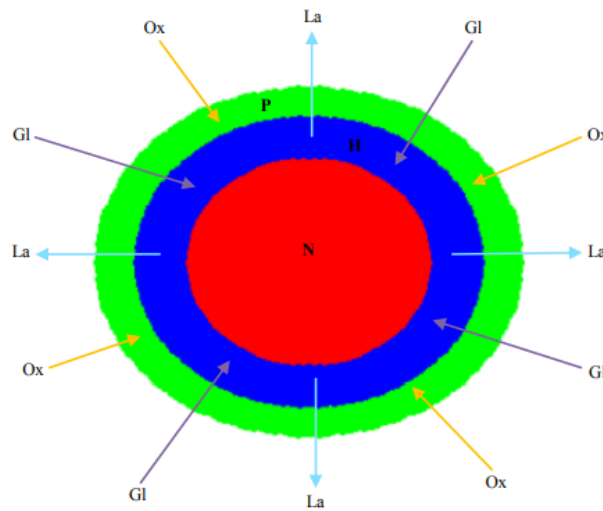
Όταν το οξυγόνο έχει μειωθεί αρκετά, δημιουργείται η ζώνη υποξίας τα κύτταρα της οποίας χρησιμοποιούν τη γλυκόζη και μέσω γλυκόλυσης επιστρέφουν γαλακτικό. Χωρίς γλυκόζη και οξυγόνο πλέον, τα κύτταρα στη ζώνη πολλαπλασιασμού καταναλώνουν το γαλακτικό που αποβάλλεται από τις κυτταρικές μεμβράνες της ζώνης υποξίας. Επίσης, το γαλακτικό που εξάγεται σκοτώνει τα γειτονικά υγιή κύτταρα καθώς δημιουργεί ένα αρκετά όξινο περιβάλλον για αυτά.

Όταν πλέον καταναλώνονται όλα τα θρεπτικά συστατικά τα οποία χρειάζονται τα καρκινικά κύτταρα, αρχίζει να δημιουργείται η νεκρωτική ζώνη.

Το συνεχές μαθηματικό μοντέλο περιγραφής της εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) του γλοιώματος προσ-δίδει στο γλοίωμα (στο σύνολο δηλαδή όλων των ζωνών που το απαρτίζουν) σφαιρικό σχήμα, καθώς οι τεχνολογίες απεικόνισης αυτό επιδεικνύουν. Στο Σχήμα 12 της επόμενης σελίδας φαίνονται οι τρεις διαφορετικές ζώνες οι οποίες απαρτίζουν το γλοίωμα. Ο πυρήνας είναι η νεκρωτική ζώνη, ο δακτύλιος είναι η ζώνη υποξίας, και εξωτερικά βρίσκεται η ζώνη πολλαπλασιασμού.



Σχήμα 11: Η ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική διάδοση - κατανάλωση οξυγόνου, γλυκόζης και γαλακτικού και η σχέση τους με τη γλυκόλυση, OXPHOS, υποξία και νέκρωση του κυττάρου.[1]



Σχήμα 12: Ο σχηματισμός των τριών περιοχών σε ένα συμπαγή όγκο και τα θρεπτικά συστατικά τα οποία διαδίδονται στο και από το εξωκυτταρικό περιβάλλον του: P,H και N είναι οι ζώνες πολλαπλασιασμού, υποξίας, και η νεκρωτική ζώνη, αντίστοιχα.[1]

Χρήσιμο σε αυτό το σημείο είναι επίσης, να οριστεί και το δυναμικό γλυκόλυσης όπως αυτό αναφέρεται στην εργασία[1] της ομάδας του Πολυτεχνείου Κρήτης.

”Ως δυναμικό γλυκόλυσης, ορίζεται η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να έχουν πρόσβαση σε, και να καταναλώνουν, σημαντικά θρεπτικά συστατικά, τα οποία βρίσκονται διάχυτα στο εγγύτερο περιβάλλον τους, είτε μέσω του κυκλοφορικού συστήματος που περικυκλώνει τον όγκο (π.χ. οξυγόνο, γλυκόζη), είτε μέσω των ίδιων των κυττάρων, ως προϊόν εσωτερικών βιολογικών διαδικασιών τους (π.χ. γαλακτικό).”

Παρακάτω, περιγράφονται αναλυτικά οι εξισώσεις του μοντέλου που έχει αναπτύξει η ερευνητική ομάδα του Πολυτεχνείου Κρήτης με τον καθ. Μιχαήλ Ζερβάκη. Οι εξισώσεις χωρίζονται σε 4 ομάδες,

- εκείνη της ζώνης πολλαπλασιασμού,
- της ζώνης υποξίας,
- της νεκρωτικής ζώνης και τέλος,
- της εξωτερικής περιοχής πέριξ του όγκου.

Εξισώσεις ζώνης πολλαπλασιασμού:

Μεταβολή συγκέντρωσης οξυγόνου

$$\frac{\partial O(r, t)}{\partial t} = D_O \nabla^2 O(r, t) - V_O \cdot \left(\frac{O(r, t)}{O(r, t) + K_O} \right) P_d(r, t) \quad (1.1)$$

,όπου $O(r, t)$ είναι η συγκέντρωση οξυγόνου στο σημείο r τη χρονική στιγμή t . Ενώ, το D_O αντιπροσωπεύει τους συντελεστές διάχυσης του οξυγόνου και το K_O την αρχική συγκέντρωση οξυγόνου εξωτερικά του όγκου. Επίσης, ο συντελεστής V_O , είναι ο μέγιστος ρυθμός κατανάλωσης οξυγόνου από τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται και τέλος, $P_d(r, t)$ είναι η πυκνότητα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.

Μεταβολή συγκέντρωσης γαλακτικού

$$\frac{\partial La(r, t)}{\partial t} = D_{La} \nabla^2 La(r, t) - V_{La} \cdot \left(\frac{La(r, t)}{La(r, t) + K_{La}} \right) P_d(r, t) \quad (1.2)$$

,όπου $La(r, t)$ είναι η συγκέντρωση γαλακτικού στο σημείο r τη χρονική στιγμή t . Ενώ, το D_{La} αντιπροσωπεύει τους συντελεστές διάχυσης του γαλακτικού και το K_{La} την αρχική συγκέντρωση γαλακτικού εσωτερικά του όγκου. Τέλος, ο συντελεστής V_{La} , είναι ο μέγιστος ρυθμός κατανάλωσης γαλακτικού από τα καρκινικά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται.

Μεταβολή συγκέντρωσης γλυκόζης

$$\frac{\partial Gl(r, t)}{\partial t} = D_{Gl} \nabla^2 Gl(r, t) \quad (1.3)$$

,όπου $Gl(r, t)$ είναι η συγκέντρωση γλυκόζης στο σημείο r τη χρονική στιγμή t . Το D_{Gl} αντιπροσωπεύει τους συντελεστές διάχυσης της γλυκόζης. Στη ζώνη

πολλαπλασιασμού δεν καταναλώνεται γλυκόζη από τα κύτταρα.

Κυτταρικός Πληθυσμός

$$\frac{dP(t)}{dt} = f_P(t) - G_{potP}(t) \cdot P(t) \cdot a_H(\rho) \quad (1.4)$$

,όπου $P(t)$ είναι ο συνολικός πληθυσμός καρκινικών κυττάρων στη ζώνη πολλαπλασιασμού τη χρονική στιγμή t . Ενώ, $f_P(t)$, είναι ο συντελεστής ζώνης πολλαπλασιασμού συναρτήσει του χρόνου και $G_{potP}(t)$ το δυναμικό γλυκόλυσης, επίσης συναρτήσει του χρόνου. Τέλος, το ρ ορίζεται ως σταθερά ρυθμού πολλαπλασιασμού και το $a_H(\rho)$ ως ρυθμός μετατροπής των κυττάρων της ζώνης πολλαπλασιασμού σε κύτταρα της ζώνης υποξίας, ανάλογα με τη σταθερά ρυθμού πολλαπλασιασμού ρ .

Στις παρακάτω εξισώσεις ισχύει, $O(t)$ η μέση τιμή συγκέντρωσης οξυγόνου στη ζώνη πολλαπλασιασμού και $La(t)$ η μέση τιμή συγκέντρωσης γαλακτικού.

Δυναμικό Γλυκόλυσης

$$G_{potP}(t) = O(t) + La(t) - V_{La} \cdot V_O \cdot \left(\frac{O(t)}{K_O + O(t)} \right) \cdot P(t)^2 \quad (1.5)$$

Συντελεστής Ζώνης Πολλαπλασιασμού

$$f_P(t) = \rho \cdot P(t) \cdot \left(1 - \frac{P(t)}{K_m} \right) \cdot \left(\frac{O(t)}{K_O} \right) \quad (1.6)$$

,όπου K_m είναι η χωρητικότητα σε καρκινικά κύτταρα του ιστού της ζώνης πολλαπλασιασμού.

Εξισώσεις ζώνης υποξίας:

Δεδομένου ότι στη ζώνη υποξίας,

- το οξυγόνο είναι ελάχιστο,
- τα κύτταρα δεν αναπαράγονται,
- τα κύτταρα τρέφονται με γλυκόζη και
- το γαλακτικό που παράγεται ρέει προς τη ζώνη πολλαπλασιασμού, ισχύει,

Μεταβολή συγκέντρωσης γλυκόζης

$$\frac{\partial Gl(r, t)}{\partial t} = D_{Gl} \nabla^2 Gl(r, t) - V_{Gl} \cdot \left(\frac{Gl(r, t)}{Gl(r, t) + K_{Gl}} \right) \cdot H_d(r, t) \quad (1.7)$$

,όπου $Gl(r, t)$ είναι η συγκέντρωση γλυκόζης στο σημείο r , τη χρονική στιγμή t . Ενώ, το K_{Gl} , αντιπροσωπεύει την αρχική μέγιστη συγκέντρωση γλυκόζης εξωτερικά από τον όγκο. Η τιμή V_{Gl} είναι ο μέγιστος ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης από τα κύτταρα στη ζώνη υποξίας. Τέλος, το $H_d(r, t)$, είναι η πυκνότητα των κυττάρων στη

ζώνη υποξίας, η οποία ορίζεται ως πληθυσμός κυττάρων ζώνης υποξίας δια όγκος ζώνης υποξίας.

Μεταβολή συγκέντρωσης γαλακτικού

$$\frac{\partial La(r, t)}{\partial t} = D_{La} \nabla^2 La(r, t) + P_{La} \cdot \left(\frac{La(r, t)}{La(r, t) + K_{La}} \right) H_d(r, t) \quad (1.8)$$

,όπου $La(r, t)$ είναι η συγκέντρωση γαλακτικού στο σημείο r τη χρονική στιγμή t . Ενώ, το P_{La} αντιπροσωπεύει το ρυθμό παραγωγής γαλακτικού από τα κύτταρα της ζώνης υποξίας και ορίζεται ως δύο επί το ρυθμό κατανάλωσης της γλυκόζης.

Μεταβολή συγκέντρωσης οξυγόνου

$$\frac{\partial O(r, t)}{\partial t} = D_O \nabla^2 O(r, t) \quad (1.9)$$

Η μεταβολή συγκέντρωσης οξυγόνου στη ζώνη υποξίας οφείλεται μόνο στο φαινόμενο της διάχυσης.

Μεταβολή πληθυσμού κυττάρων στη ζώνη υποξίας

$$\frac{dH(t)}{dt} = G_{potP}(t) \cdot P(t) \cdot a_H(\rho) - G_{potH}(t) \cdot H(t) \cdot a_N(\rho) \quad (1.10)$$

, όπου,

$$G_{potH}(t) = Gl(t) - V_{Gl} \cdot \left(\frac{Gl(t)}{K_{Gl} + Gl(t)} \right) \cdot H(t) \quad (1.11)$$

,είναι το δυναμικό γλυκόλυσης στη ζώνη υποξίας και $Gl(t)$ η μέση τιμή της συγκέντρωσης γλυκόζης στη ζώνη υποξίας. Επίσης, $a_N(\rho)$ είναι ο ρυθμός μετατροπής των κυττάρων της ζώνης υποξίας σε κύτταρα της νεκρωτικής ζώνης.

Εξισώσεις νεκρωτικής ζώνης:

Καθώς τα καρκινικά κύτταρα στη νεκρωτική ζώνη έχουν πλέον πεθάνει, ισχύει,

$$\frac{\partial O, Gl, La(t)}{\partial t} = D_{O, Gl, La} \nabla^2 O, Gl, La(r, t) \quad (1.12)$$

Για τη μεταβολή του πληθυσμού των κυττάρων της νεκρωτικής ζώνης ισχύει,

$$\frac{dN(t)}{dt} = G_{potH}(t) \cdot H(t) \cdot a_N(\rho) \quad (1.13)$$

Εξισώσεις περιβάλλοντος εξωτερικά του όγκου:

Θεωρείται ότι υπάρχει πηγή οξυγόνου και γλυκόζης στο εξωτερικό περιβάλλον του καρκινικού όγκου, έτσι, οι εξισώσεις διάχυσης διαμορφώνονται ως,

$$\frac{\partial O, Gl(t)}{\partial t} = D_{O, Gl} \nabla^2 O, Gl(r, t) + f \cdot P_{O, Gl} \cdot \frac{r}{r_B} \quad (1.14)$$

Και ισχύει,

P_O, P_{Gl} : ρυθμοί παραγωγής οξυγόνου και γλυκόζης εξωτερικά του όγκου

f : εξωκυτταρικός πίνακας συγκέντρωσης

r_B : τιμή ακτίνας γύρο από τον καρκινικό όγκο, αρκετά μεγαλύτερη από τη μέγιστη τιμή της ακτίνας του καρκινικού όγκου, η οποία αφορά τα όρια του υγιούς ιστού.

Όσο αφορά το γαλακτικό, ακολουθεί την εξίσωση διάχυσης που φαίνεται παρακάτω, με κατεύθυνση διάχυσης από τον όγκο προς το εξωτερικό του περιβάλλον.

$$\frac{\partial La(r, t)}{\partial t} = D_{La} \nabla^2 La(r, t) \quad (1.15)$$

2 Μη γραμμικό δυναμικό μαθηματικό μοντέλο της εξέλιξης καρκινικών όγκων

2.1 Μοντέλο αναχαίτισης καρκινικών όγκων

Η μελέτη της αναχαίτισης των καρκινικών όγκων μας δίνει σημαντικές πληροφορίες τόσο για την ίδια τη φύση της ασθένειας, όσο και για την καταλληλότητα των αντικαρκινικών φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της.

Μία ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο της Παβία, αξιοποίησε δεδομένα τα οποία εξήγαγε από *in vivo* δοκιμές σε αθυμικά ποντίκια. Ποντίκια δηλαδή, από τα οποία έχει αφαιρεθεί εργαστηριακά ο θύμος αδένας, ώστε να εμποδίζεται η ανάπτυξη των T - λεμφοκυττάρων. Έτσι, διευκολύνεται η ανάπτυξη και η αναπαραγωγή των μεταμοσχευμένων καρκινικών κυττάρων. Με τον τρόπο αυτόν, κατάφεραν να αναπαραστήσουν τη διαδικασία εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) των καρκινικών όγκων με μαθηματικά μοντέλα.

Στη μελέτη [8] την οποία έκανε αυτή η ερευνητική ομάδα, έχει γίνει εξαγωγή μαθηματικών μοντέλων για δύο περιπτώσεις. Η πρώτη περίπτωση, αφορά την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων σε ποντίκια στα οποία δεν έχει χορηγηθεί αντικαρκινικός πράκτορας. Αξίζει να σημειωθεί πως παρατηρήθηκε ότι το βάρος του συνόλου των καρκινικών κυττάρων χαρακτηρίζεται από εκθετική και στη συνέχεια σχεδόν γραμμική πορεία.

Η δεύτερη περίπτωση μοντελοποίησης, αφορά την ομάδα εκείνη των υποκειμένων στα οποία έχει χορηγηθεί αντικαρκινικός πράκτορας. Εδώ, χρειάστηκε να χρησιμοποιηθεί πληροφορία σχετική με τη συγκέντρωση του αντικαρκινικού πράκτορα στον οργανισμό. Σε αυτό βοήθησαν τα μοντέλα τα οποία αποτυπώνουν τη φαρμακο-κινητική

συμπεριφορά των φαρμάκων. Τα μοντέλα αυτά δεν αφορούν αυτή τη διπλωματική εργασία. Ωστόσο, γίνεται χρήση αυτών όπου υπάρχει ανάγκη, με την αντίστοιχη παραπομπή στην πηγή της εκάστοτε πληροφορίας. Τα μοντέλα τα οποία περιέγραψε η ερευνητική ομάδα της Παβία και τα οποία πραγματεύεται αυτή η διπλωματική εργασία, ονομάζονται Tumor Growth Inhibition (TGI) models. Στο παρόν αλλά και στα παρακάτω κεφάλαια γίνεται η εκτενής ανάλυση τους.

2.2 Αναχαίτιση καρκινικού όγκου χωρίς τη χορήγηση αντικαρκινικού φαρμάκου

Η πληροφορία που θέλουμε να εξάγουμε με τα μαθηματικά μοντέλα είναι, το βάρος του καρκινικού όγκου σε γραμμάρια (g) συναρτήσει του χρόνου σε ημέρες (days). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το συγκεκριμένο μέγεθος έχει εκθετική και στη συνέχεια γραμμική μορφή.

Συνεπώς, έστω w_0 το βάρος του καρκινικού όγκου τη χρονική στιγμή $t = 0$. Η μεταβολή του βάρους $w(t)$, και συμβολίζεται με $w'(t)$, χαρακτηρίζεται από συνάρτηση f τέτοια ώστε,

$$w'(t) = f(w(t)) = \begin{cases} \lambda_0 \cdot w(t) & , \text{αν } w(t) \leq \bar{w} \\ \lambda_1 & , \text{αν } w(t) > \bar{w} \end{cases} \quad (2.1)$$

,όπου $\bar{w} = \frac{\lambda_1}{\lambda_0}$ το σημείο εναλλαγής από εκθετική σε γραμμική μορφή, $w(0) = w_0$, και $\lambda_0 > 0$ χαρακτηρίζει την εκθετική μεταβολή, ενώ, $\lambda_1 > 0$ χαρακτηρίζει τη γραμμική μεταβολή.

Για λόγος ευκολίας στους υπολογισμούς με τη χρήση υπολογιστή έχει γίνει μία προσέγγιση της συνάρτησης (2.1). Η προσεγγιστική συνάρτηση είναι,

$$\bar{f}(w(t)) = \frac{\lambda_0 \cdot w}{[1 + (\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \cdot w)^\psi]^{\psi-1}} \quad (2.2)$$

Για τη σωστή προσέγγιση της (2.1) από τη (2.2) η μεταβλητή ψ θα πρέπει να πάρει αρκετά μεγάλες τιμές. Μετά από δοκιμές προέκυψε ότι θα πρέπει $\psi \approx 20$.

2.3 Αναπαραγωγή διαγραμμάτων αναχαίτισης καρκινικών όγκων χωρίς τη χορήγηση αντικαρκινικού φαρμάκου

Στη δημοσίευσή της [8] η ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου της Παβία, παραθέτει τα αποτελέσματα του υπολογισμού των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου που περιγράφηκε παραπάνω για οκτώ αθυμικά ποντίκια στα οποία είχε γίνει επιτυχείς μεταμόσχευση καρκινικών κυττάρων.

Πέραν του μαθηματικού μοντέλου το οποίο ήδη περιγράφηκε, πρέπει να γνωστοποιηθούν οι συνθήκες στις οποίες έγινε το πείραμα καθώς και ο τρόπος υπολογισμού του βάρους του καρκινικού όγκου.

Έτσι,

- στα οκτώ αθυμικά ποντίκια, όπως δίνεται στην εργασία [8] της ερευνητικής ομάδας του πανεπιστημίου της Παβία, είχαν μεταμοσχευθεί καρκινικά κύτταρα από ανθρώπινο καρκίνωμα μάζας 20-30 mg το οποίο βρισκόταν στην περιοχή των ωοθηκών. Ο όγκος του εμφυτευμένου όγκου μία εβδομάδα μετά ήταν 100-200 mm³.
- η απευθείας ζύγιση του καρκινικού όγκου δεν ήταν δυνατή, για το λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκαν οι διαστάσεις του (μήκος και πλάτος) όπως αυτές μετρήθηκαν από την εξέταση των αντίστοιχων απεικονίσεων του στις MRI εικόνες και επαγωγικά προέκυψε το βάρος του από τον τύπο,

$$w = \rho_{tr} \cdot \frac{\text{μήκος} \cdot \text{πλάτος}^2}{2} \quad (2.3)$$

,όπου w το βάρος σε milligram (mg) και $\rho_{tr} = 1mg/mm^3$, η πυκνότητα του όγκου.

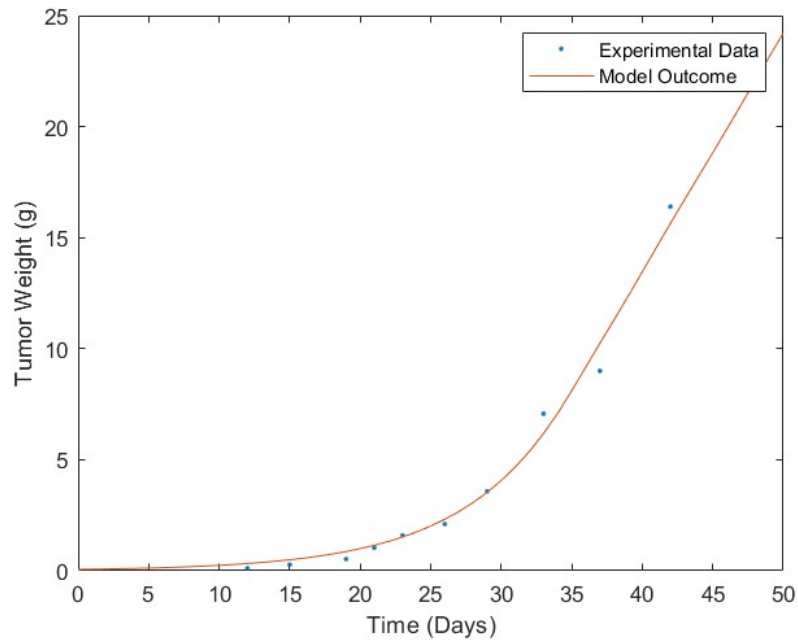
Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται, επίσης, μία προσπάθεια υπολογισμού των παραμέτρων του TGI μαθηματικού μοντέλου για τα ίδια οκτώ αθυμικά ποντίκια. Το μαθηματικό μοντέλο TGI, χωρίς και με τη χορήγηση αντικαρκινικού πράκτορα, κατατάσσεται στην κατηγορία των δυναμικών συστημάτων μη γραμμικών διαφορικών εξισώσεων κατάστασης. Για να γίνει ο υπολογισμός των καλύτερων τιμών των παραμέτρων του μοντέλου η αντικειμενική συνάρτηση f (συνάρτηση κόστους) η οποία έπρεπε να βελτιστοποιηθεί είναι ίση με το άθροισμα των τετραγώνων των απόλυτων σφαλμάτων μεταξύ των παρατηρηθέντων τιμών της μάζας του καρκινικού όγκου και των τιμών της μάζας του όγκου όπως αυτή υπολογίζεται από το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων για το σύνολο του χρόνου.

Συγκεκριμένα, η παραπάνω συνάρτηση κόστους f έπρεπε να ελαχιστοποιηθεί. Οι τιμές των παραμέτρων οι οποίες ελαχιστοποιούν την αντικειμενική συνάρτηση f λύνουν το αντίστροφο πρόβλημα. Άρα, αναφερόμαστε σε ένα πρόβλημα μη γραμμικής βελτιστοποίησης. Για την επίλυση του προβλήματος, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος Complex, ένα από τα πλεονεκτήματα του οποίου είναι, ότι δεν απαιτούνται οι υπολογισμοί των παραγώγων πρώτης και δεύτερης τάξης της αντικειμενικής συνάρτησης. Ο αλγόριθμος Complex περιγράφεται στο παράρτημα A. Παρακάτω, παραθέτονται οι τιμές των παραμέτρων, που υπολογίστηκαν με τον Complex αλγόριθμο καθώς και ο συνδυασμός, σε γραφήματα, των πειραματικών δεδομένων με τις θεωρητικές καμπύλες.

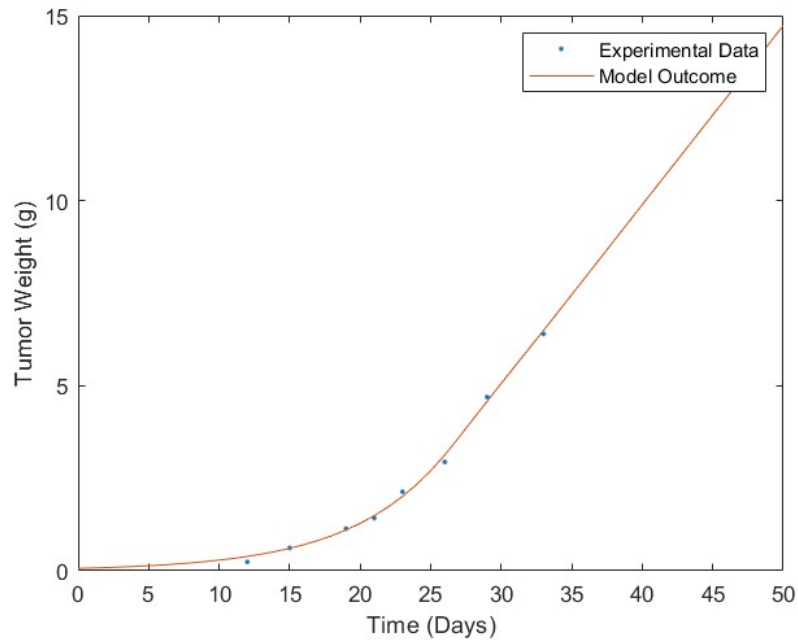
Στις γραφικές παραστάσεις φαίνεται η εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) του καρκινικού όγκου από την πρώτη κιόλας ημέρα της μεταμόσχευσης των καρκινικών κυττάρων. Εμφανίζεται η καμπύλη που υπολογίσαμε χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους που φαίνονται στον Πίνακα 1, καθώς και τα πειραματικά δεδομένα όπως αυτά δίνονται στα διαγράμματα[8], που φαίνονται στην εργασία της ομάδας του Πανεπιστημίου της Παβία για κάθε ένα από τα αθυμικά ποντίκια στα οποία δεν χορηγήθηκε θεραπεία.

| Mouse | $\lambda_0(days^{-1})$ | $\lambda_1(g \cdot days^{-1})$ | $w_0(g)$ | $RMSE(g)$ | $MSE(g^2)$ |
|-------|------------------------|--------------------------------|----------|-----------|------------|
| 138 | 0.1402 | 1.0744 | 0.06 | 0.3548 | 0.1259 |
| 146 | 0.1493 | 0.4845 | 0.0642 | 0.0523 | 0.0027 |
| 176 | 0.2845 | 0.3133 | 0.0104 | 0.0302 | 9.10E-004 |
| 422 | 0.0971 | 0.9876 | 0.1 | 0.1801 | 0.0324 |
| 466 | 0.3349 | 0.5077 | 0.0038 | 0.0537 | 0.0029 |
| 831 | 0.1975 | 0.5018 | 0.0198 | 0.1662 | 0.0276 |
| 882 | 0.2108 | 0.4996 | 0.0191 | 0.0214 | 4.57E-004 |
| 890 | 0.2846 | 0.3324 | 0.0069 | 0.1002 | 0.01 |

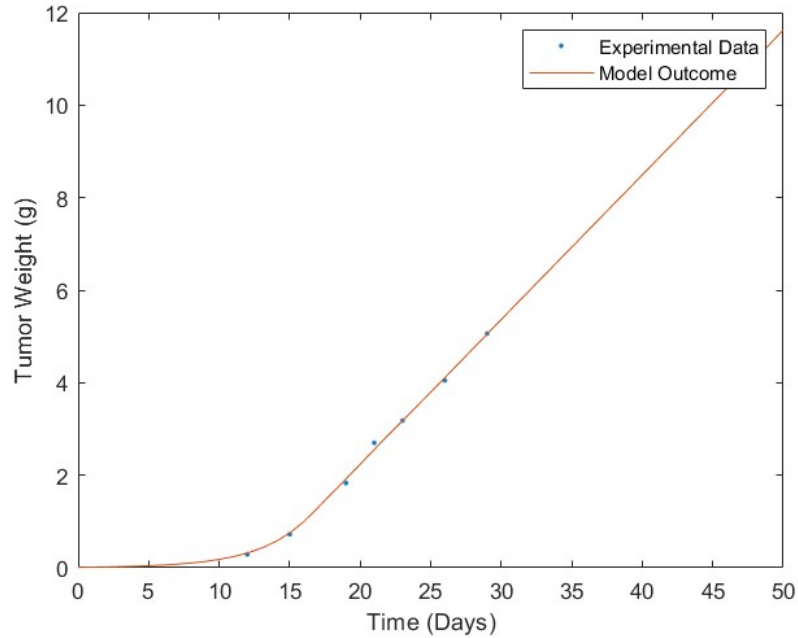
Πίνακας 1: Τιμές παραμέτρων μοντέλου ($\lambda_0, \lambda_1, w_0$) και τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) και μέσο τετραγωνικό σφάλμα (MSE) των πειραματικών τιμών σε σχέση με τις παραγόμενες καμπύλες.



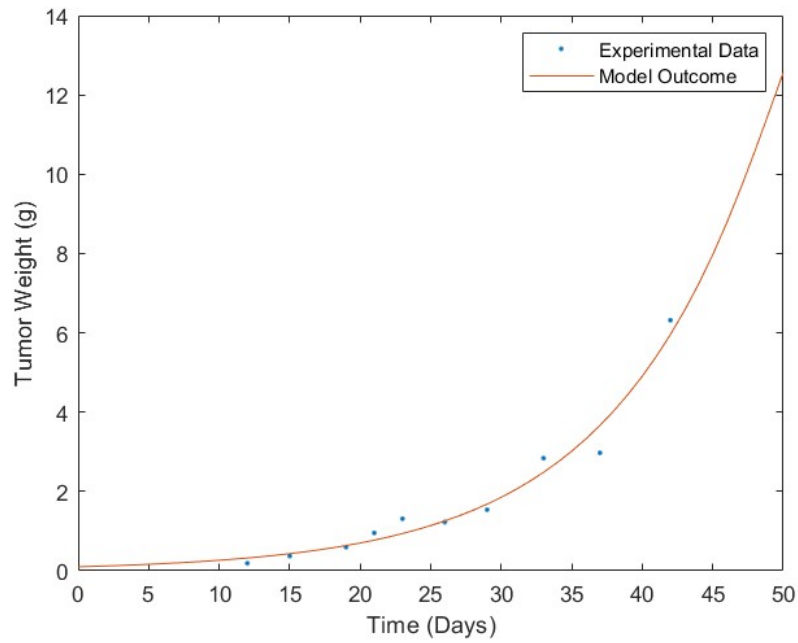
Σχήμα 13: Ποντίκι 138 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



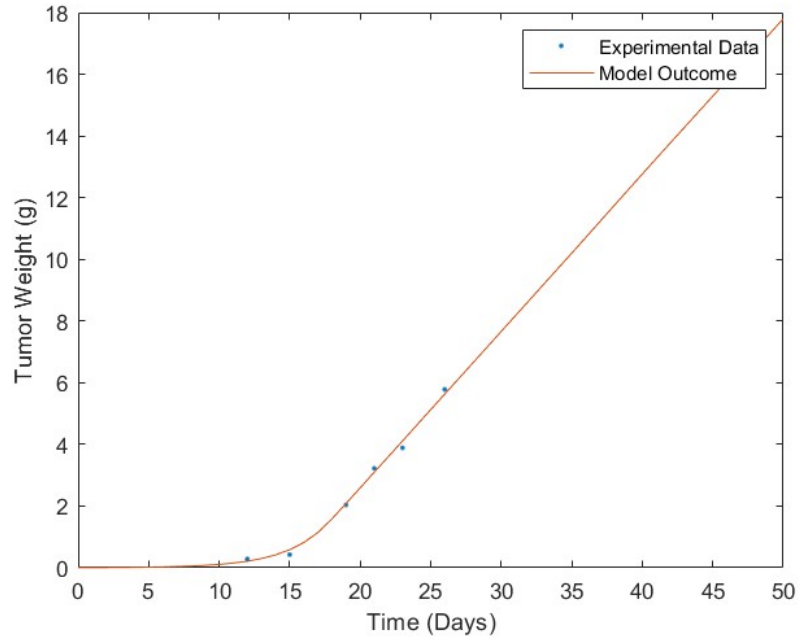
Σχήμα 14: Ποντίκι 146 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



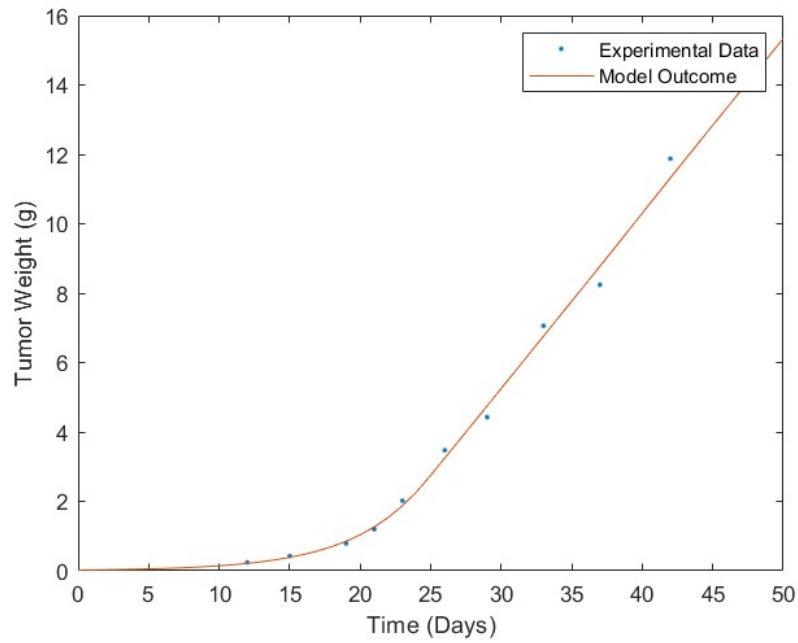
Σχήμα 15: Ποντίκι 176 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



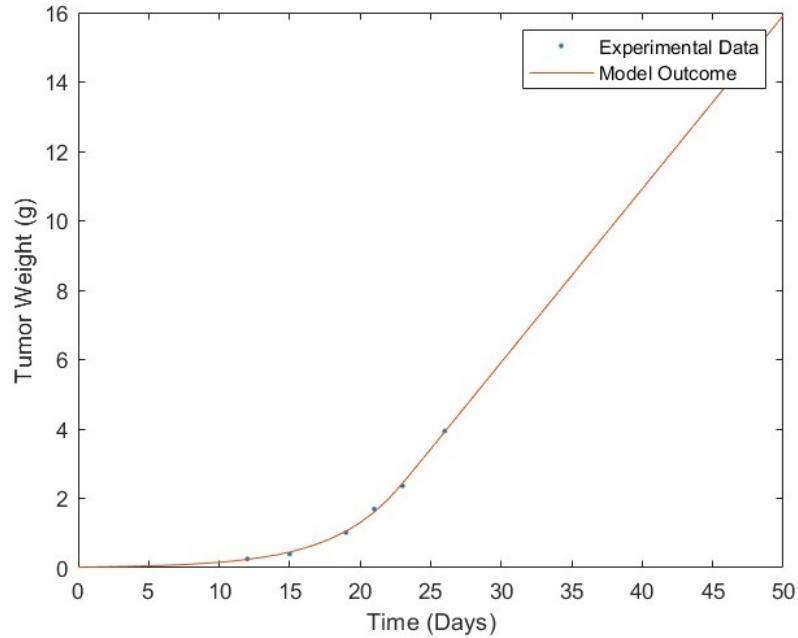
Σχήμα 16: Ποντίκι 422 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



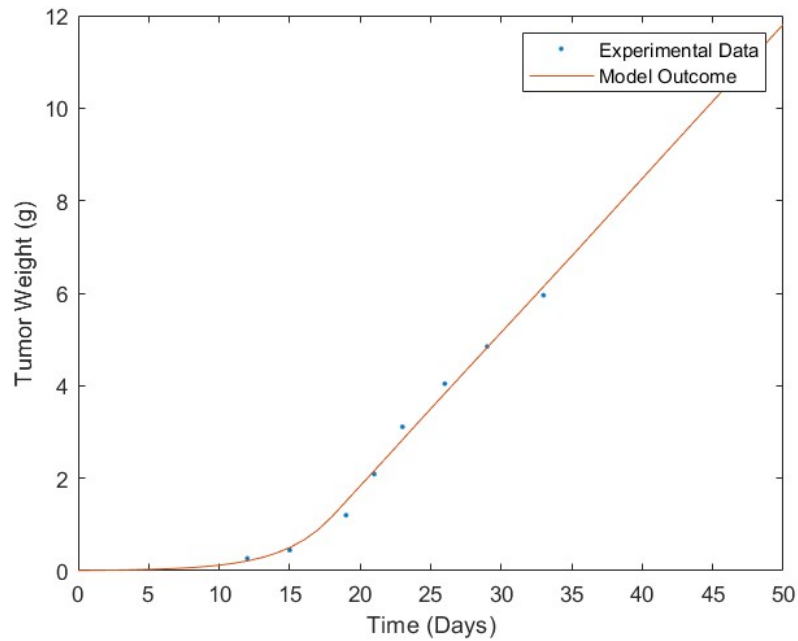
Σχήμα 17: Ποντίκι 466 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



Σχήμα 18: Ποντίκι 831 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



Σχήμα 19: Ποντίκι 882 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



Σχήμα 20: Ποντίκι 890 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.

Σε όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν έχουμε χαμηλά σφάλματα, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τιμές των παραμέτρων και το μοντέλο περιγράφουν "σωστά", δηλαδή με ακρίβεια, την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι αυτό επιβεβαιώνεται και οπτικά από τις αντίστοιχες γραφικές παραστάσεις, όπου υπάρχει σύγκλιση των πειραματικών καμπυλών με τις καμπύλες της προσομοίωσης.

3 Μη γραμμικό δυναμικό μαθηματικό μοντέλο της εξέλιξης υπό θεραπεία καρκινικών όγκων

3.1 Εισαγωγή

Στο προηγούμενο κεφάλαιο, αναλύθηκε η εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) του όγκου των συσσωρευμένων καρκινικών κυττάρων συναρτήσει του χρόνου. Σε αυτό το κεφάλαιο, εξετάζεται πώς διαμορφώνεται αυτή η εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση), όταν χορηγείται στον οργανισμό κάποιος αντικαρκινικός πράκτορας, κοινώς, κάποιο αντικαρκινικό φάρμακο.

Σε αυτή την περίπτωση, χρησιμοποιούνται τόσο τα φαρμακο - δυναμικά μοντέλα[8] από το πανεπιστήμιο της Παβίας, όσο και κάποιες φαρμακο - κινητικές εξισώσεις[8] οι οποίες θα αναφερθούν παρακάτω. Οι εν λόγω οι εξισώσεις, περιγράφουν τη συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα σε συνάρτηση με το χρόνο. Το φαρμακο - κινητικό μοντέλο δεν θα εξεταστεί λεπτομερώς στην παρούσα διπλωματική εργασία, όμως, ακολουθεί η αποτύπωση των εξισώσεων που το περιγράφουν και η επεξήγηση των επιμέρους στοιχείων τους. Αυτό γίνεται επειδή, στο φαρμακο - δυναμικό μοντέλο χρησιμοποιεί παραγόμενη από το φαρμακο - κινητικό μοντέλο πληροφορία.

Η χρήσιμη πληροφορία για τα μοντέλα που απεικονίζουν την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) καρκινικών όγκων μετά από χορήγηση των φαρμάκων, είναι η συγκέντρωση $c(t)$ του αντικαρκινικού πράκτορα στο αίμα. Αυτή προκύπτει ως εξής,

$$\frac{dq_1(t)}{dt} = -k_{01} \cdot q_1(t) - k_{21} \cdot q_1(t) + k_{12} \cdot q_2(t) + u(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dq_2(t)}{dt} = k_{21} \cdot q_1(t) - k_{12} \cdot q_2(t) \quad (3.2)$$

$$c(t) = q_1(t)/V_1 \quad (3.3)$$

,όπου V_1 (ml/kg), k_{01} (h^{-1}), k_{21} (h^{-1}), k_{12} (h^{-1}) είναι οι κινητικές παράμετροι του φαρμακο - κινητικού μοντέλου δύο τμημάτων και $u(t)$ είναι τα ng χορηγούμενο φάρμακο ανά κιλό θεραπευόμενου, δηλαδή ng/kg . Η μονάδα μέτρησης της συγκέντρωσης $c(t)$ του φαρμάκου στο αίμα είναι ng/ml .

Στην υποενότητα 3.4, όπου γίνεται αναπαραγωγή αποτελεσμάτων του μοντέλου για συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, υπάρχουν γραφικές παραστάσεις που έχουν δημιουργηθεί με εργαλεία της MATLAB. Αυτές οι γραφικές παραστάσεις, προσφέρουν καλύτερη κατανόηση των παραπάνω εξισώσεων και της συγκέντρωσης του πράκτορα στον οργανισμό, τουλάχιστον σε ότι αφορά τα φάρμακα που εξετάζει η παρούσα διπλωματική εργασία.

3.2 Μοντέλο αναχαίτισης υπό θεραπεία καρκινικού όγκου

Σε αυτό το μοντέλο, το συνολικό βάρος $w(t)$ του καρκινικού όγκου αποτελείται από το βάρος $x_1(t)$ των καρκινικών κυττάρων τα οποία έχουν ακόμα αναπαραγωγική ικανότητα, καθώς και από τα βάρη $(x_2(t), x_3(t), \dots, x_n(t))$ των καρκινικών κυττάρων

τα οποία έχουν υποστεί ζημιές λόγω της φαρμακευτικής αγωγής και έχουν σταματήσει πλέον να αναπαράγονται.

Οι εξισώσεις οι οποίες διαμορφώνουν το μοντέλο εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) των υπό θεραπεία καρκινικών όγκων φαίνεται παρακάτω και είναι,

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = f_p(x_1(t), w(t)) - k_2 c(t) x_1(t), \quad (3.4)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = k_2 c(t) x_1(t) - k_1 x_2(t), \quad (3.5)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = k_1 (x_2(t) - x_3(t)), \quad (3.6)$$

$$\vdots = \vdots \quad (3.7)$$

$$\frac{dx_n(t)}{dt} = k_1 (x_{n-1}(t) - x_n(t)), \quad (3.8)$$

$$w(t) = \sum_{i=1}^n x_i(t), \quad (3.9)$$

$$x_1(0) = w_0, \quad (3.10)$$

$$x_2(0) = \dots = x_n(0) = 0. \quad (3.11)$$

Όπου, η παράμετρος k_1 αφορά τη μετάβαση μεταξύ των σταδίων ζημιάς, η παράμετρος k_2 δείχνει πόσο αποτελεσματικό είναι το χορηγούμενο αντικαρκινικό φάρμακο, και για τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ισχύει, $c(t) = 0$ για $0 \leq t \leq t_0$, με t_0 να είναι η χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας, και

$$f_p(x_1, w) = \begin{cases} \lambda_0 x_1 & , \text{όταν } w \leq \frac{\lambda_1}{\lambda_0} \\ \lambda_1 \frac{x_1}{w} & , \text{όταν } w > \frac{\lambda_1}{\lambda_0} \end{cases} \quad (3.12)$$

Για λόγος ευκολίας στους υπολογισμούς με τη χρήση υπολογιστή, έχει γίνει μία προσέγγιση της συνάρτησης (3.12). Η προσεγγιστική συνάρτηση είναι,

$$\bar{f}(x_1, w) = \frac{\lambda_0 \cdot x_1}{[1 + (\frac{\lambda_0}{\lambda_1} \cdot w)^\psi]^{\psi-1}} \quad (3.13)$$

Για τη σωστή προσέγγιση της (3.12) από την (3.13) η μεταβλητή ψ θα πρέπει να πάρει αρκετά μεγάλες τιμές. Μετά από δοκιμές προέκυψε ότι θα πρέπει $\psi \approx 20$.

3.3 Δευτερεύουσες παράμετροι μαθηματικού μοντέλου

Σύμφωνα με τις μελέτες [8] [9] του Πανεπιστημίου της Παβία, οι δευτερεύουσες παράμετροι οι οποίες προκύπτουν από το μαθηματικό μοντέλο είναι τρεις και είναι οι παρακάτω:

- AUC - Area Under the concentration Curve ($mg \cdot day/ml$): Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε σχέση με το χρόνο.
- $TEI(days)$: Δείκτης χρονικής αποτελεσματικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου.
- $C_T(ng/ml)$: Κατώφλι συγκέντρωσης αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα.

AUC

Δίνεται από το ολοκλήρωμα της καμπύλης και εκφράζει την ποσότητα του φαρμάκου που συνολικά υπήρξε μέσα στον οργανισμό. Στην παρούσα διπλωματική εργασία οι τιμές του υπολογίστηκαν με χρήση συναρτήσεων της MATLAB.

TEI

Ο ορισμός του με βάση της εργασίες [8] [9] από το Πανεπιστήμιο της Παβία είναι ο εξής:

”Έστω ότι $w_c(t)$ και $w_t(t)$ είναι η μάζα του καρκινικού όγκου των πειραματόζων χωρίς και με τη χορήγηση αντικαρκινικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Για μάζα w ισχύει $\tau_c = \tau_c(w)$ και $\tau_t = \tau_t(w)$ τέτοια ώστε $w_c(\tau_c) = w_c(\tau_t) = w$. Ο δείκτης χρονικής αποτελεσματικότητας ορίζεται ως $TEI = \lim_{w \rightarrow \infty} (\tau_t - \tau_c)$ δηλαδή, ως η οριζόντια απόσταση μεταξύ των ασύμπτωτων των καμπυλών της μάζας του καρκινικού όγκου των υπό θεραπεία πειραματόζων και των πειραματόζων στα οποία δεν χορηγείται αντικαρκινικός πράκτορας.”

Όσο μεγαλύτερη είναι η απόσταση των ασύμπτωτων, τόσο μεγαλύτερη είναι η καθυστέρηση της εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) του όγκου, άρα, στόχος είναι αυτός ο δείκτης να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερος. Και δίνεται από τον τύπο,

$$TEI = \frac{k_2 \cdot AUC}{\lambda_0} \quad (3.14)$$

C_T

Για σταθερή συγκέντρωση φαρμάκου $c(t) = C_{ss}$ στο αίμα κατά τη χορήγηση, υπάρχει κατώφλι συγκέντρωσης $C_T = \lambda_0/k_2$ τέτοιο ώστε,

- αν $C_{ss} < C_T$ υπάρχει μάζα σύγκλησης $w_{ss} = \lambda_1/(k_2 \cdot C_{ss})$, η οποία όμως, δεν εξασφαλίζει την επιβίωση ή μη του πειραματόζου
- αν $C_{ss} > C_T$, ασχέτως με την αρχική μάζα, το μοντέλο προβλέπει την εξάλειψη του καρκινικού όγκου σε κάποιο χρονικό σημείο.

Δίνεται από τον τύπο,

$$C_T = \frac{\lambda_0}{k_2} = \frac{AUC}{TEI} \quad (3.15)$$

3.4 Αποτελέσματα υπολογισμού παραμέτρων προσομοίωσης αναχαίτισης καρκινικού όγκου

Πέραν του μαθηματικού μοντέλου το οποίο ήδη περιγράφηκε, πρέπει να γνωστοποιηθούν οι συνθήκες στις οποίες έγιναν τα πειράματα, καθώς και ο τρόπος υπολογισμού του βάρους των καρκινικών όγκων.

- Στα αθυμικά ποντίκια με αριθμό 150,178,855, και 869, όπως δίνονται στην εργασία [8] της ερευνητικής ομάδας του πανεπιστημίου της Παβία, είχαν μεταμοσχευθεί καρκινικά κύτταρα από ανθρώπινο καρκίνωμα τύπου A2780 και μάζας 20-30 mg , το οποίο βρισκόταν στην περιοχή των ωοθηκών. Η μάζα του εμφυτευμένου όγκου μία εβδομάδα μετά ήταν 100-200 mm^3 . Από τη δέκατη τρίτη ημέρα (13_η) και για δέκα(10) ημέρες, γινόταν ενδοφλέβια χορήγηση 45 mg/kg φαρμάκου X (το οποίο στην εργασία[8] του Πανεπιστημίου της Παβία ονομάζεται τυχαία φάρμακο A) στα ποντίκια, σε μονές δόσεις.
- Στο αθυμικό ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε φάρμακο A, όπως παρουσιάζεται στις εργασίες[9, 10] (το οποίο ενδέχεται να μην είναι το ίδιο με αυτό της προηγούμενης παραγράφου), είχαν μεταμοσχευθεί καρκινικά κύτταρα από ανθρώπινο καρκίνωμα τύπου A2780 και μάζας 20-30 mg , το οποίο βρισκόταν στην περιοχή των ωοθηκών. Η μάζα του εμφυτευμένου όγκου μία εβδομάδα μετά ήταν 100-200 mm^3 . Από την ένατη (9_η) ημέρα από την ημέρα της μεταμόσχευσης και για δέκα(11) ημέρες, γινόταν εφ' άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 60 mg/kg φαρμάκου σε ποντίκι το οποίο ορίζουμε ως ποντίκι A, σε μονές δόσεις.
- Στο αθυμικό ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε γεμισταβίνη, όπως δίνεται στις εργασίες[11, 12], είχαν μεταμοσχευθεί καρκινικά κύτταρα από ανθρώπινο καρκίνωμα του παγκρέατος. Η γεμισταβίνη χορηγήθηκε με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση σε 2 δόσεις των 100 mg/kg . Η πρώτη ήταν τη δέκατη ένατη (19_η) ημέρα από την ημέρα της μεταμόσχευσης και η δεύτερη ήταν την εικοστή έκτη 26_η ημέρα από την ημέρα της μεταμόσχευσης.
- Η απευθείας ζύγιση του καρκινικού όγκου δεν ήταν δυνατή, για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι διαστάσεις του (μήκος και πλάτος) όπως αυτές μετρήθηκαν από την εξέταση των αντίστοιχων απεικονίσεων του στις MRI εικόνες και επαγωγικά προέκυψε το βάρος του από τον τύπο,

$$w = \rho_{tr} \cdot \frac{\text{μήκος} \cdot \text{πλάτος}^2}{2} \quad (3.16)$$

,όπου w το βάρος σε milligram (mg) και $\rho_{tr} = 1mg/mm^3$, η πυκνότητα του όγκου.

Παρακάτω, ο Πίνακας 2 περιέχει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους όπως αυτές δίνονται στη βιβλιογραφία για την εκάστοτε υπό μελέτη περίπτωση. Ο Πίνακας 3 περιέχει τις εκτιμώμενες τιμές των παραμέτρων του μαθηματικού μοντέλου όπως αυτές προκύπτουν από τον αλγόριθμο Complex. Ο Πίνακας 4 περιέχει την τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) και το μέσο τετραγωνικό σφάλμα

(MSE) των πειραματικών τιμών σε σχέση με τις παραγόμενες καμπύλες. Ενώ, ο Πίνακας 5 περιέχει τις τιμές των δευτερευουσών παραμέτρων του μοντέλου.

| Mouse | $v_1(liter/kg)$ | $k_e(hour^{-1})$ | $k_{12}(hour^{-1})$ | $k_{21}(hour^{-1})$ |
|-------------|-----------------|------------------|---------------------|---------------------|
| 150 | 1.028 | 1.6 | 0.2353 | 0.1699 |
| 178 | 1.08 | 1.19 | 0.374 | 0.3555 |
| 855 | 1.88 | 1.112 | 0.1425 | 0.2118 |
| 869 | 2.057 | 0.97 | 0.1063 | 0.1711 |
| Drug A | 1.96 | 1.56 | 0.233 | 0.552 |
| Gemcitabine | 0.8872 | 4.053 | 0.849 | 1.883 |

Πίνακας 2: Τιμές φαρμακοκινητικών παραμέτρων μοντέλου (v_1, k_e, k_{12}, k_{21})

| Mouse | $w_0(g)$ | $\lambda_0(days^{-1})$ | $\lambda_1(g \cdot days^{-1})$ | $k_1(days^{-1})$ | $k_2(ml \cdot ng^{-1} \cdot days^{-1})$ |
|-------------|----------|------------------------|--------------------------------|------------------|---|
| 150 | 0.0086 | 0.2667 | 0.4238 | 0.6602 | 0.0002503 |
| 178 | 0.0989 | 0.1138 | 0.4283 | 0.7932 | 0.0000821 |
| 855 | 0.0189 | 0.2381 | 0.0813 | 0.6927 | 0.0001849 |
| 869 | 0.0079 | 0.269 | 0.3628 | 0.7985 | 0.0002712 |
| Drug A | 0.0058 | 0.4193 | 0.4612 | 0.2696 | 0.0005108 |
| Gemcitabine | 0.0229 | 0.1547 | 0.0733 | 0.1856 | 0.0003779 |

Πίνακας 3: Τιμές παραμέτρων μοντέλου ($w_0, \lambda_0, \lambda_1, k_1, k_2$)

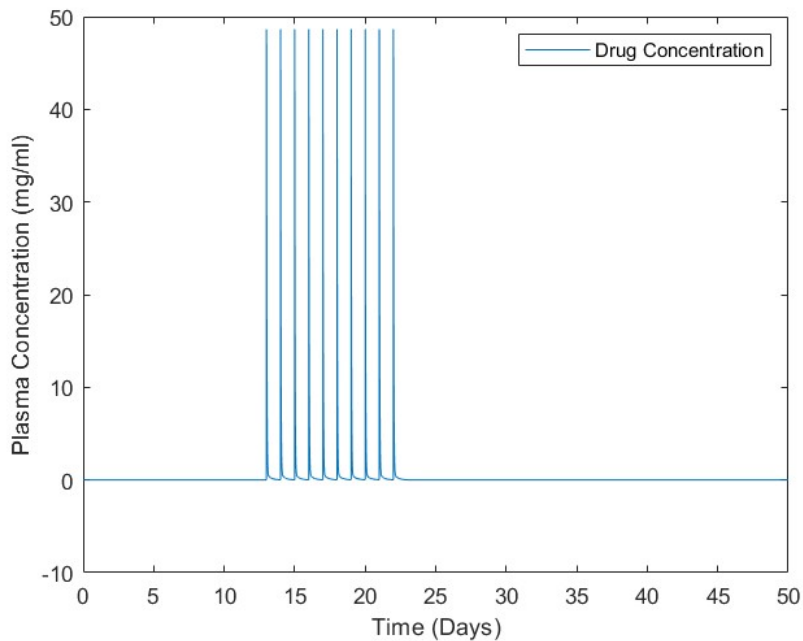
| Mouse | $RMSE(g)$ | $MSE(g^2)$ |
|-------------|-----------|------------|
| 150 | 0.0507 | 0.0026 |
| 178 | 0.0141 | 1.98E-004 |
| 855 | 0.0124 | 1.54E-004 |
| 869 | 0.0495 | 0.0025 |
| Drug A | 0.0468 | 0.0022 |
| Gemcitabine | 0.0137 | 1.86E-004 |

Πίνακας 4: Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) και μέσο τετραγωνικό σφάλμα (MSE) των πειραματικών τιμών σε σχέση με τις παραγόμενες καμπύλες.

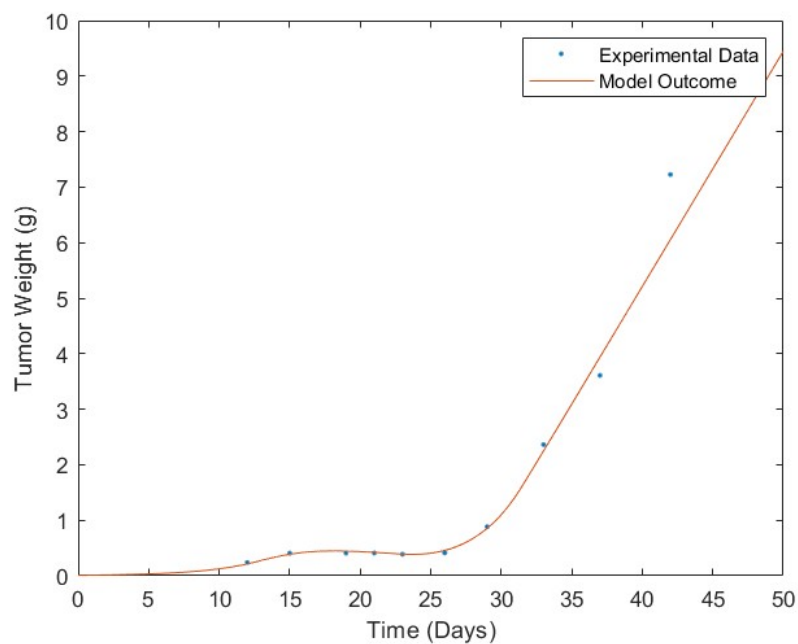
| Mouse | $AUC(mg \cdot day/ml)$ | $TEI(days)$ | $C_T(ng/ml)$ |
|-------------|------------------------|-------------|--------------|
| 150 | 12.715479 | 11.933574 | 1065.521374 |
| 178 | 16.248561 | 11.72238 | 1386.114495 |
| 855 | 10.004263 | 7.768955 | 1287.723094 |
| 869 | 10,478888 | 10.564589 | 991.887906 |
| Drug A | 9.026386 | 10.996132 | 820.869225 |
| Gemcitabine | 2.32391 | 5.67683 | 409.367558 |

Πίνακας 5: Δευτερεύουσες παράμετροι μαθηματικού μοντέλου (AUC, TEI, C_T)

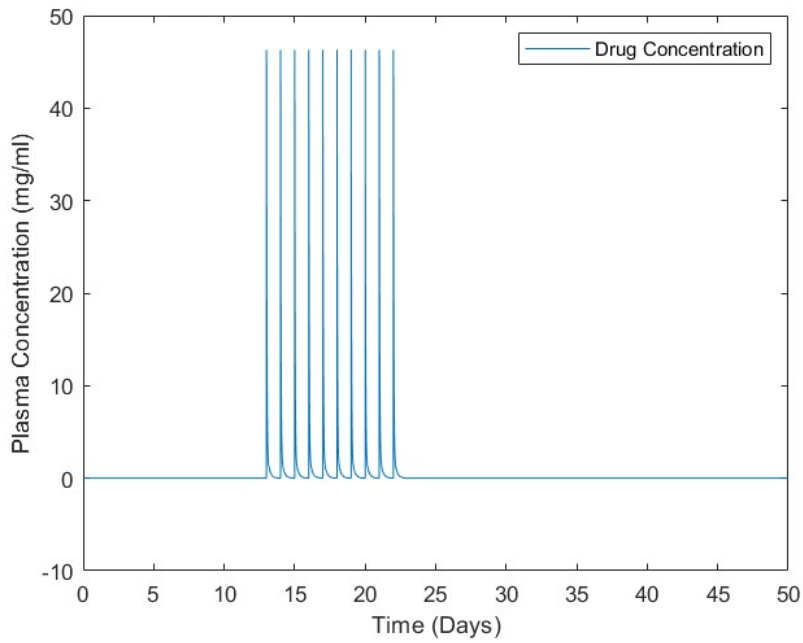
Ακολουθούν οι γραφικές παραστάσεις της συγκέντρωσης του αντικαρκινικού παράγοντα στο αίμα και οι γραφικές παραστάσεις που απεικονίζουν την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) του καρκινικού όγκου όπως δίνεται από το μοντέλο σε συνδυασμό με τα πειραματικά δεδομένα για τις 6 υπό μελέτη περιπτώσεις.



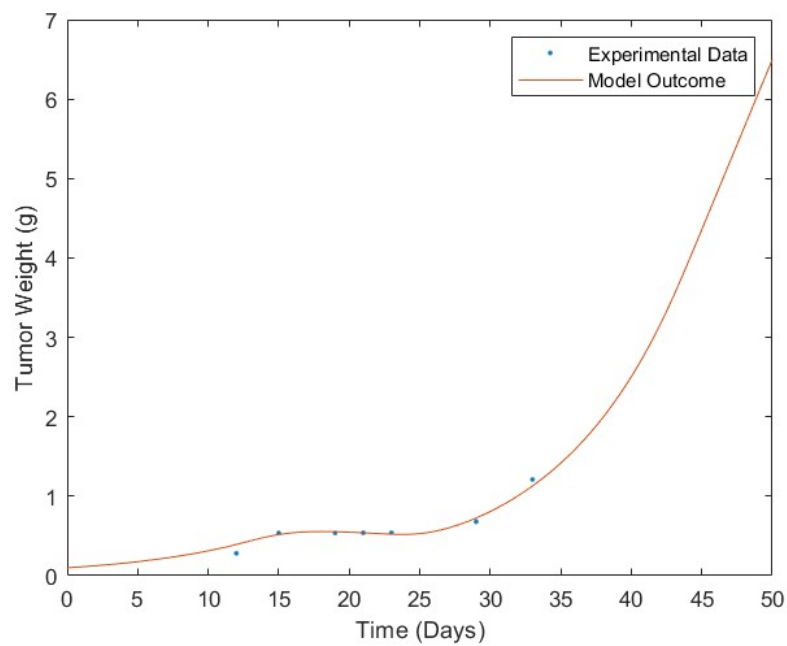
Σχήμα 21: Ποντίκι 150 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου X στο αίμα.



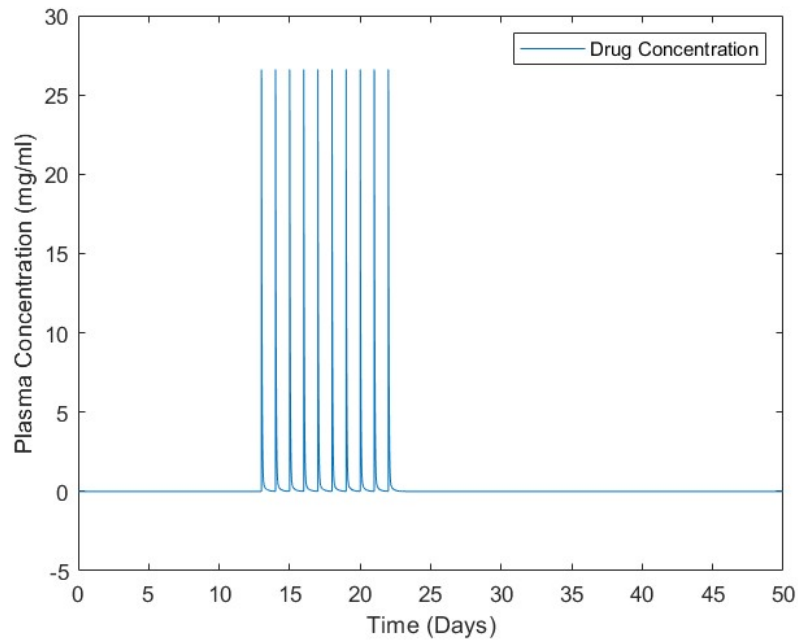
Σχήμα 22: Ποντίκι 150 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



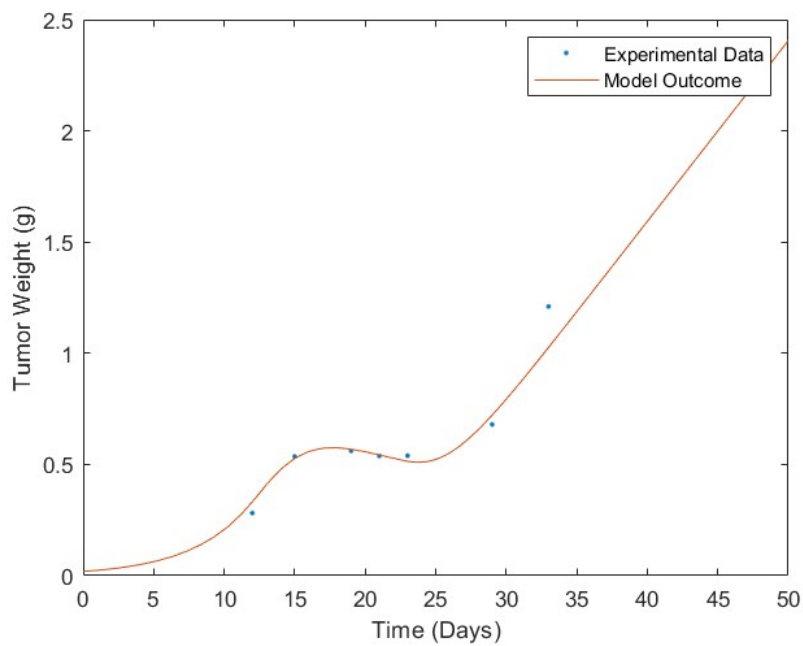
Σχήμα 23: Ποντίκι 178 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου X στο αίμα.



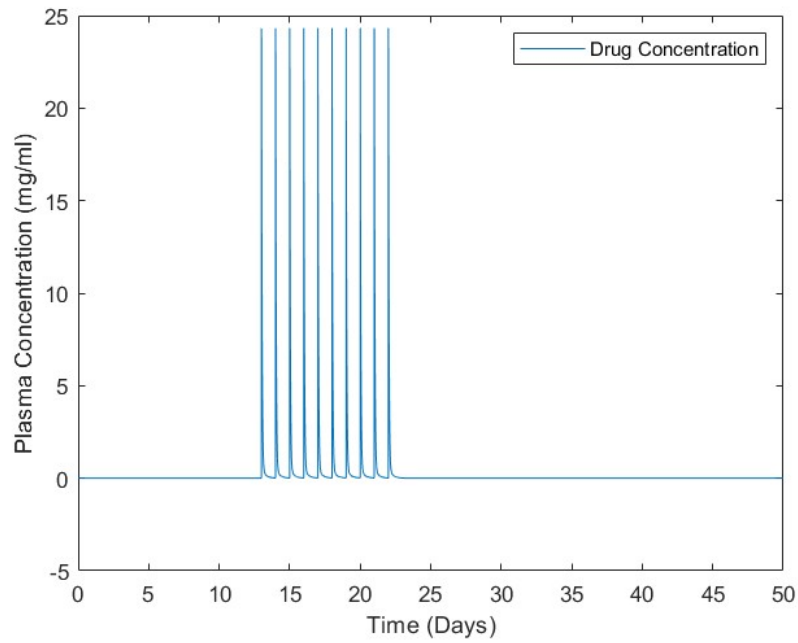
Σχήμα 24: Ποντίκι 178 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



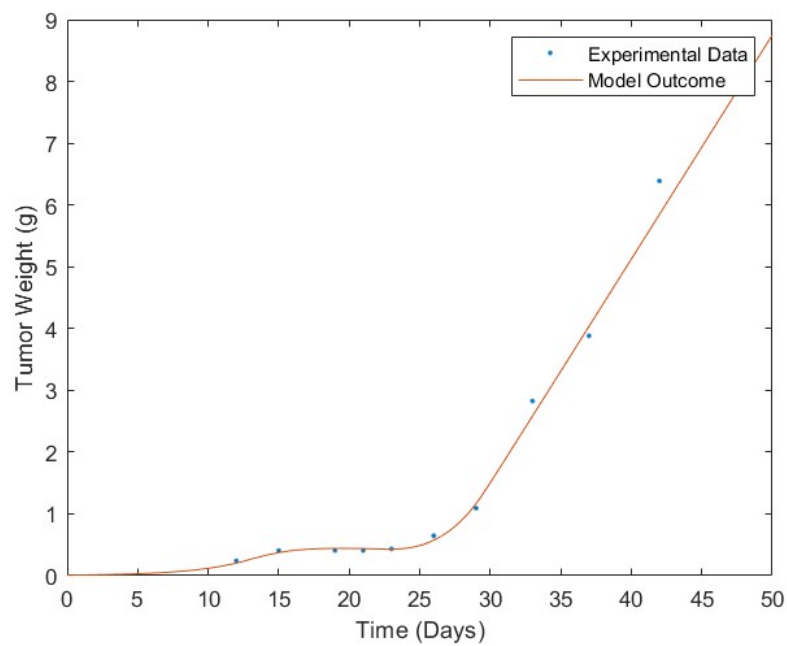
Σχήμα 25: Ποντίκι 855 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου X στο αίμα.



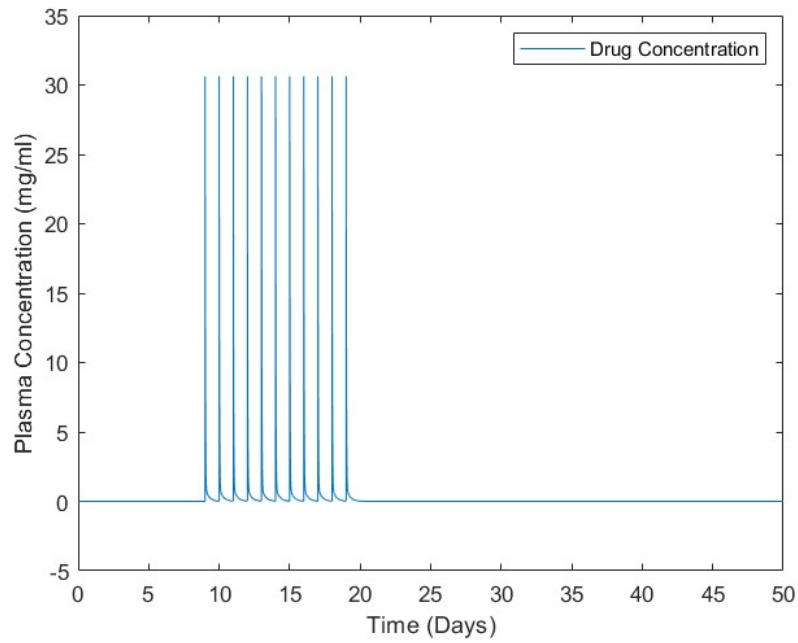
Σχήμα 26: Ποντίκι 855 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



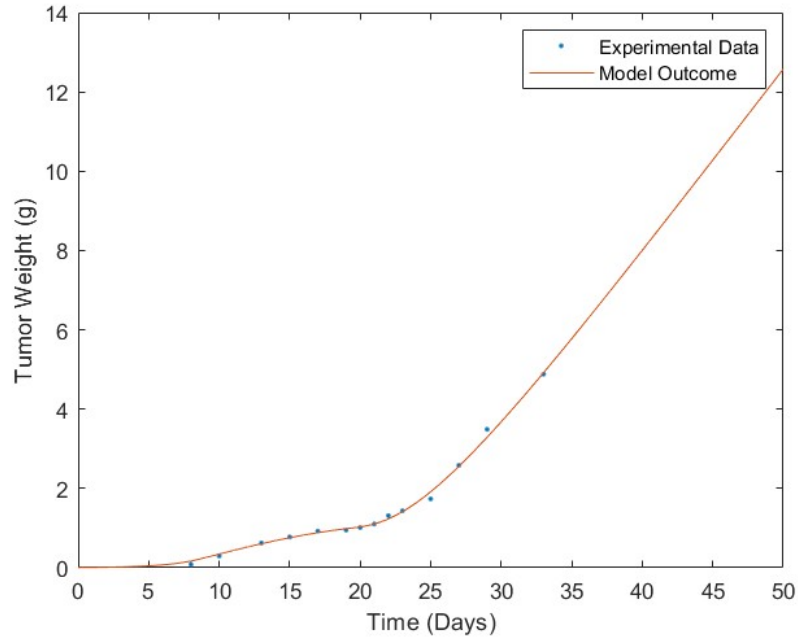
Σχήμα 27: Ποντίκι 869 - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου X στο αίμα.



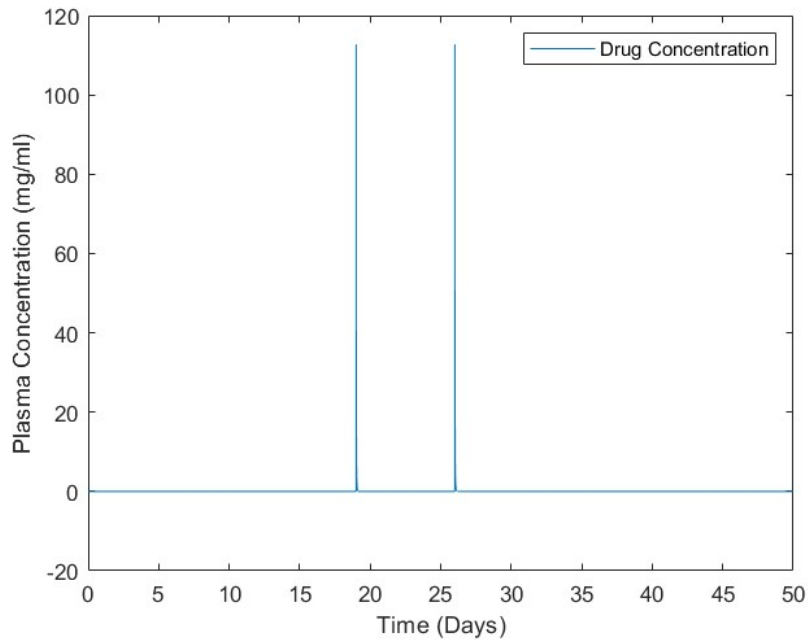
Σχήμα 28: Ποντίκι 869 - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



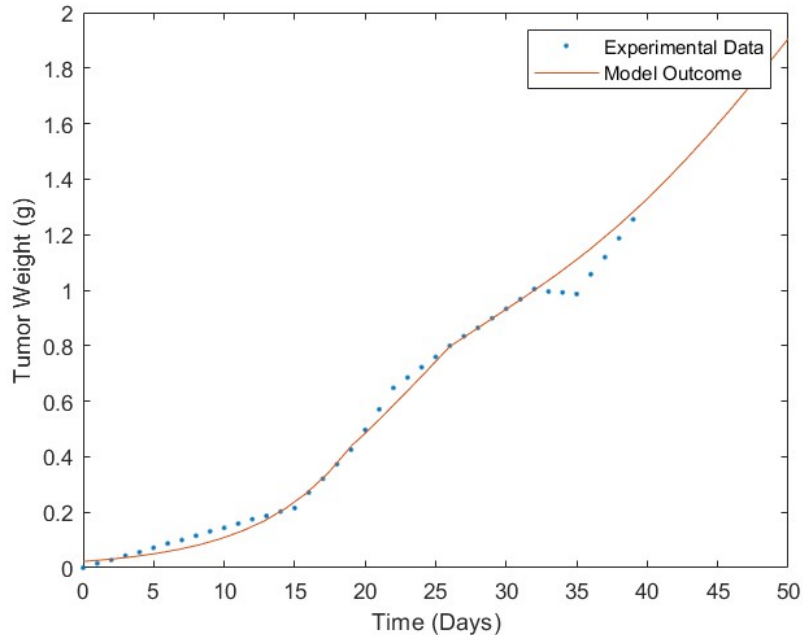
Σχήμα 29: Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε φάρμακο Α - Γράφημα συγκέντρωσης φαρμάκου Α στο αίμα.



Σχήμα 30: Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε φάρμακο Α - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (•) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.



Σχήμα 31: Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε Γεμισταβίνη - Γράφημα συγκέντρωσης γεμισταβίνης στο αίμα.



Σχήμα 32: Ποντίκι στο οποίο χορηγήθηκε Γεμισταβίνη - Αναπαραγωγή καμπύλης εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) καρκινικού όγκου. Οι τελείες (●) υποδεικνύουν τις πειραματικές μετρήσεις.

Σε όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν έχουμε χαμηλά σφάλματα, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τιμές των παραμέτρων και το μοντέλο περιγράφουν "σωστά",

δηλαδή με ακρίβεια, την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι αυτό επιβεβαιώνεται και οπτικά από τις αντίστοιχες γραφικές παραστάσεις, όπου υπάρχει σύγκλιση των πειραματικών καμπυλών με τις καμπύλες της προσομοίωσης.

Επιπρόσθετα, αναφορικά με τα αποτελέσματα των δευτερευουσών παραμέτρων παρατηρούμε ότι ο δείκτης TEI έδειξε πως η θεραπεία καθυστέρησε την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) του όγκου από 5.7 έως και 11.9 ημέρες και ότι με τον υπολογισμό του C_T έχουμε μία ξεκάθαρη κατώτατη τιμή από την οποία και πάνω ότι δόση φαρμάκου και να δοθεί στον ασθενή θα παρατηρηθεί μείωση στο μέγεθος του όγκου, γεγονός πολύ σημαντικό για τη θεραπεία. Θα πρέπει να διευκρινιστεί, ότι στη γενική περίπτωση, η τιμή του C_T δεν έχει σχέση με την επιβίωση του ασθενούς. Για παράδειγμα, μπορεί ακόμα και η ελάχιστη αυτή δόση να είναι θανατηφόρα.

4 Μόνιμη κατάσταση και σημεία ισορροπίας

4.1 Σημεία ισορροπίας

Έστω ότι, υπάρχει χορήγηση αντικαρκινικού φαρμάκου τέτοια ώστε, $c(t) = C_s$ σταθερή συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα και w_T η μάζα του όγκου για $c(t) = C_T = \frac{\lambda_0}{k_2}$. Τα σημεία ισορροπίας του δυναμικού συστήματος των εξισώσεων του μαθηματικού μοντέλου για τη θεραπεία καρκινικών όγκων σύμφωνα με την εργασία[8] της ερευνητικής ομάδας του Πανεπιστημίου της Παβία, είναι,

- αν $C_s > \frac{\lambda_0}{k_2}$ υπάρχει ένα σημείο ισορροπίας το οποίο είναι,

$$\bar{x}_1 = \dots = \bar{x}_n = 0 \implies \bar{w} = 0 \quad (4.1)$$

- αν $C_s < \frac{\lambda_0}{k_2}$ υπάρχουν δύο σημεία ισορροπίας τα οποία είναι,

$$\bar{x}_1 = \dots = \bar{x}_n = 0 \implies \bar{w} = 0 \quad (4.2)$$

και

$$\bar{x}_1 = \frac{\lambda_1}{k_2 C_s (1 + \frac{(n-1)k_2 C_s}{k_1})} \quad (4.3)$$

$$\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n = \frac{\lambda_1}{k_1 + (n-1)k_2 C_s} \implies \bar{w} = \frac{\lambda_1}{k_2 C_s} > w_T \quad (4.4)$$

- αν $C_s = \frac{\lambda_0}{k_2}$ τα σημεία ισορροπίας είναι άπειρα και ισχύει,

$$0 \leq \bar{x}_1 \leq \frac{\lambda_1}{\lambda_0 (1 + \frac{(n-1)\lambda_0}{k_1})} \quad (4.5)$$

και

$$\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n = \frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1 \implies \bar{w} \leq w_T. \quad (4.6)$$

Αναφορικά με την ευστάθεια των σημείων ισορροπίας ισχύει ότι, το σημείο ισορροπίας $\bar{x}_1 = \dots = \bar{x}_n = 0$ είναι

- ασταθές εάν $C_s < \frac{\lambda_0}{k_2}$ και
- καθολικά ασυμπτωτικά ευσταθές εάν $C_s > \frac{\lambda_0}{k_2}$.

Ενώ, τα σημεία ισορροπίας των εξισώσεων 4.3 και 4.4 για $C_s < \frac{\lambda_0}{k_2}$ είναι ασυμπτωτικά ευσταθή όσο $n = \{2, 3, 4\}$.

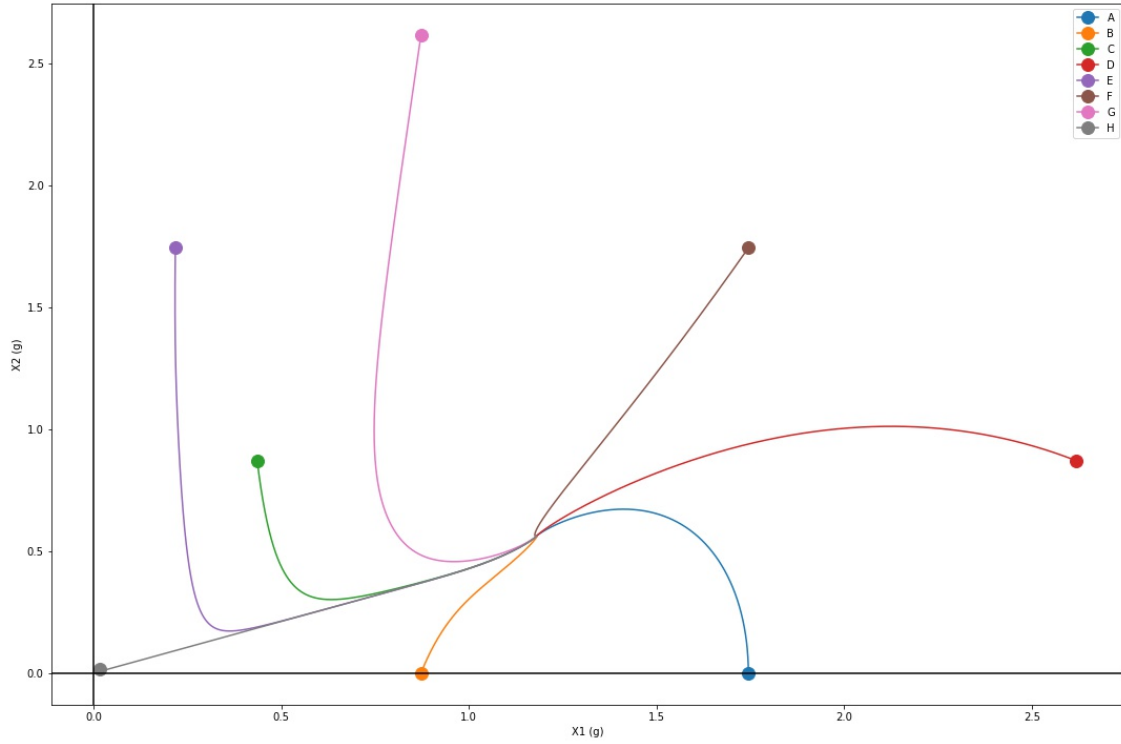
Παρακάτω, γίνεται επανυπολογισμός των σημείων ισορροπίας και του γραφήματος, που φαίνεται στην ενότητα 4.3 και Σχήμα 1 της εργασίας[8] από το Πανεπιστήμιο της Παβίας. Τα δεδομένα είναι, $n = 2$, $k_1 = 0.615 \text{ days}^{-1}$, $k_2 = 2.93e-4 \text{ ml} \cdot \text{ng}^{-1} \cdot \text{days}^{-1}$, $\lambda_0 = 0.369 \text{ day}^{-1}$, $\lambda_1 = 0.511 \text{ g} \cdot \text{day}^{-1}$, $w_0 = 0.163 \text{ g}$, $C_s = 1000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $C_T = 1260.86 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Το σημείο ισορροπίας που δίνεται είναι, $\bar{x}_1 = 1.182 \text{ g}$, $\bar{x}_2 = 0.562 \text{ g}$, $\bar{w} = 1.745 \text{ g}$. Ενώ, οι αρχικές συνθήκες για κάθε περίπτωση αρχικών συνθηκών είναι, Α) $\bar{x}_1 = \bar{w}$, $\bar{x}_2 = 0$, Β) $\bar{x}_1 = \frac{\bar{w}}{2}$, $\bar{x}_2 = 0$, Γ) $\bar{x}_1 = \frac{\bar{w}}{4}$, $\bar{x}_2 = \frac{\bar{w}}{2}$, Δ) $\bar{x}_1 = 1.5\bar{w}$, $\bar{x}_2 = \frac{\bar{w}}{2}$, Ε) $\bar{x}_1 = \frac{\bar{w}}{8}$, $\bar{x}_2 = \bar{w}$, ΣΤ) $\bar{x}_1 = \bar{w}$, $\bar{x}_2 = \bar{w}$, Ζ) $\bar{x}_1 = \frac{\bar{w}}{2}$, $\bar{x}_2 = 1.5\bar{w}$, Η) $\bar{x}_1 = \frac{\bar{w}}{100}$, $\bar{x}_2 = \frac{\bar{w}}{100}$

Οι θεωρητικές τιμές με μεγαλύτερη ακρίβεια είναι, $\bar{x}_1 = 1.1812519733577902 \text{ g}$, $\bar{x}_2 = 0.5627753303964758 \text{ g}$. Ενώ, στον πίνακα 6 παρακάτω, φαίνονται οι τιμές της προσομοίωσης για τα σημεία ισορροπίας την οποία πραγματοποιήσαμε, καθώς, και το σφάλμα $RMSE$ (τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος) μεταξύ θεωρητικών τιμών και των τιμών της προσομοίωσης. Πρέπει να σημειωθεί, ότι οι τιμές της προσομοίωσης είναι πολύ κοντά στις θεωρητικές γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα μικρά σφάλματα.

| | Προσομοίωση | | RMSE | |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ |
| A | 1.1806628666821768 | 0.5624946665657592 | 0.0005891066756134045 | 0.0002806638307165654 |
| B | 1.1806628666823795 | 0.5624946665659151 | 0.0005891066754106777 | 0.0002806638305606901 |
| C | 1.1806628666823236 | 0.5624946665658058 | 0.000589106675466633 | 0.00028066383066993605 |
| D | 1.1806628666820753 | 0.5624946665655308 | 0.0005891066757148788 | 0.0002806638309449383 |
| E | 1.1806628666821912 | 0.5624946665656575 | 0.0005891066755989716 | 0.00028066383081826185 |
| F | 1.1806628666821475 | 0.5624946665656402 | 0.0005891066756427144 | 0.00028066383083558133 |
| G | 1.180662866682093 | 0.5624946665654913 | 0.0005891066756971153 | 0.00028066383098446224 |
| H | 1.1806628666821655 | 0.562494666565654 | 0.0005891066756247287 | 0.00028066383082181456 |

Πίνακας 6: Τιμές των σημείων ισορροπίας της προσομοίωσης και τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) σε σχέση με τις θεωρητικές τιμές.

Επιπλέον, το διάγραμμα των τροχιών που παράχθηκε φαίνεται παρακάτω και φαίνεται να είναι πανομοιότυπο με τα αρχικά.



Σχήμα 33: Τροχιές των $\bar{x}_1(g)$, $\bar{x}_2(g)$ για κάθε μία από τις αρχικές συνθήκες των περιπτώσεων Α) έως Η) και για $n = 2$.

Πηγαίνοντας ένα βήμα παραπέρα, υπολογίσαμε τις τροχιές και τα σημεία ισορροπίας για τα ίδια δεδομένα αλλά για $n = 4$ αυτή τη φορά. Οι θεωρητικές τιμές των σημείων ισορροπίας για όλες τις περιπτώσεις ταυτίζονται και όπως δίνονται από τους τύπους είναι ,

- $x_1 = 0.7179228860835833g$
- $x_2 = 0.34203480589022756g$
- $x_3 = 0.34203480589022756g$
- $x_4 = 0.34203480589022756g$

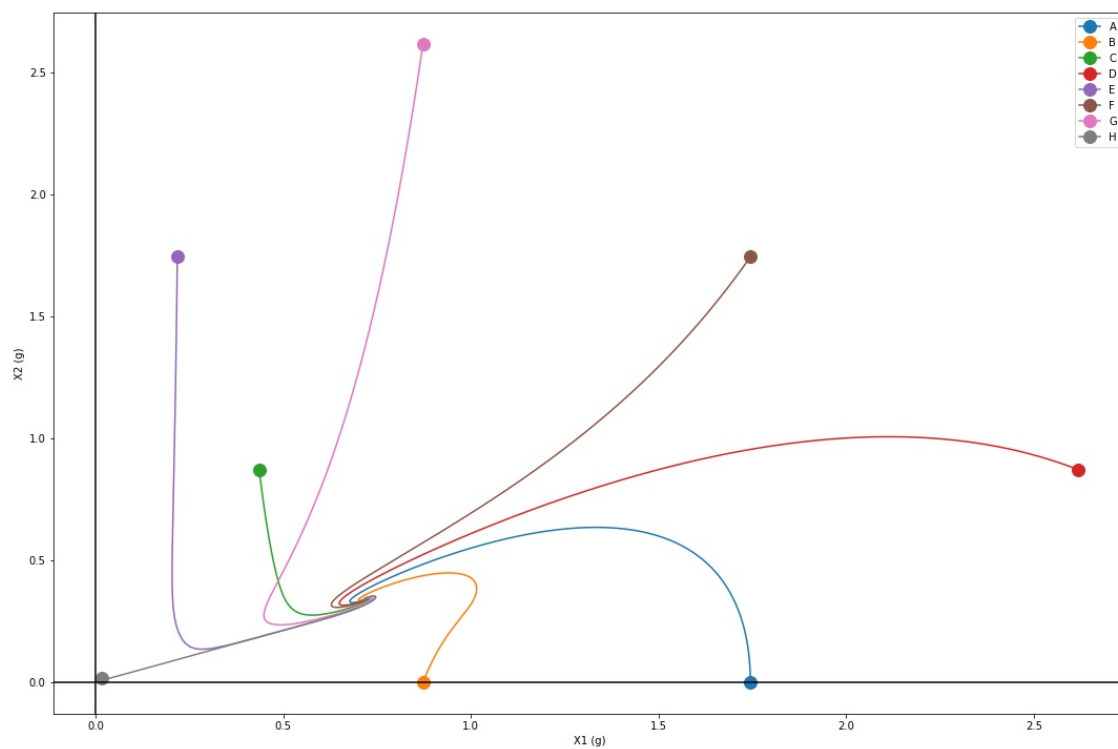
Παρακάτω, φαίνονται οι πίνακες με τα σημεία ισορροπίας τα οποία προέκυψαν από την προσομοίωση, καθώς, και το σφάλμα $RMSE$ σε σχέση με τις θεωρητικές τιμές. Ενώ, ακολουθούν τα γραφήματα των τροχιών.

| | Προσομοίωση | | | |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
| A | 0.7175648480235962 | 0.3418642284080219 | 0.3418642284080821 | 0.34186422840816105 |
| B | 0.7175648480237452 | 0.34186422840807096 | 0.34186422840807074 | 0.3418642284080529 |
| C | 0.7175648480237352 | 0.3418642284080471 | 0.34186422840802605 | 0.34186422840799463 |
| D | 0.7175648480236685 | 0.34186422840781994 | 0.3418642284075778 | 0.3418642284073893 |
| E | 0.7175648480236425 | 0.3418642284080592 | 0.3418642284081273 | 0.3418642284081977 |
| F | 0.7175648480237204 | 0.34186422840803493 | 0.341864228408011 | 0.3418642284079819 |
| G | 0.7175648480236778 | 0.34186422840801883 | 0.3418642284080097 | 0.34186422840800607 |
| H | 0.7175648480237204 | 0.3418642284080528 | 0.3418642284080505 | 0.3418642284080389 |

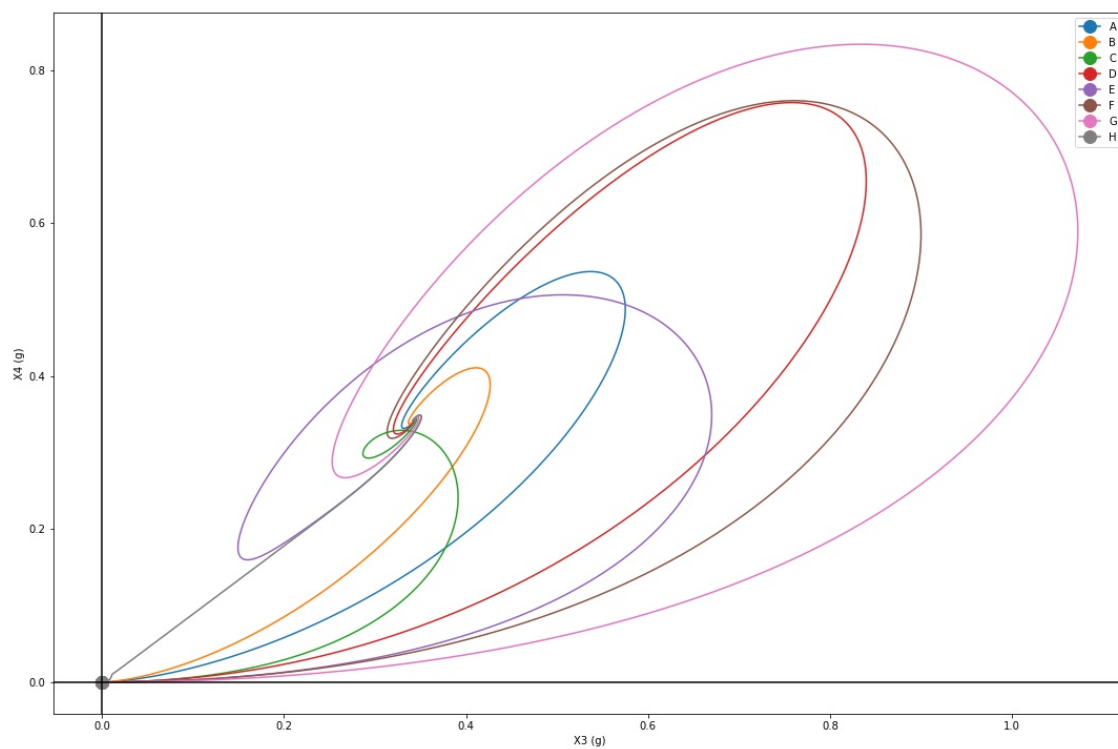
Πίνακας 7: Τιμές των σημείων ισορροπίας της προσομοίωσης για $n = 4$.

| | RMSE | | | |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
| A | 0.00035803805998713134 | 0.00017057748220566937 | 0.00017057748214543977 | 0.00017057748206650292 |
| B | 0.0003580380598381394 | 0.00017057748215659752 | 0.00017057748215681956 | 0.00017057748217463864 |
| C | 0.0003580380598481314 | 0.0001705774821804673 | 0.00017057748220150604 | 0.00017057748223292535 |
| D | 0.0003580380599148558 | 0.00017057748240761894 | 0.00017057748264975858 | 0.00017057748283827445 |
| E | 0.00035803805994083504 | 0.00017057748216836588 | 0.0001705774821002537 | 0.00017057748202986556 |
| F | 0.0003580380598628974 | 0.00017057748219262425 | 0.00017057748221654956 | 0.0001705774822456374 |
| G | 0.00035803805990552995 | 0.00017057748220872249 | 0.00017057748221788183 | 0.00017057748222149005 |
| H | 0.0003580380598628974 | 0.00017057748217474966 | 0.00017057748217708113 | 0.00017057748218868296 |

Πίνακας 8: Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ θεωρητικών τιμών και των τιμών της προσομοίωσης για $n = 4$.



Σχήμα 34: Τροχιές των $x_1(g)$, $x_2(g)$ για κάθε μία από τις αρχικές συνθήκες των περιπτώσεων Α) έως Η) και για $n = 4$.



Σχήμα 35: Τροχιές των $x_3(g)$, $x_4(g)$ για κάθε μία από τις αρχικές συνθήκες των περιπτώσεων Α) έως Η) και για $n = 4$.

Εφόσον φαίνεται ότι μπορέσαμε να υπολογίσουμε σωστά το σημείο ισορροπίας το οποίο αποτυπώνεται στην εργασία[8] του Πανεπιστημίου της Παβία, προχωρήσαμε στον υπολογισμό σημείων ισορροπίας κάποιον επιπλέον περιπτώσεων μελέτης κάνοντας χρήση δεδομένων τα οποία έχουμε ήδη παραθέσει παραπάνω. Η εύρεση των σημείων ισορροπίας είναι μεγάλης σημασίας, καθώς, προσφέρουν την πλήρη κατανόηση των μαθηματικών μοντέλων. Επίσης, χρησιμεύουν στην ανάλυση της ευστάθειας και της συμπεριφοράς ενός δυναμικού συστήματος. Για παράδειγμα, στη θεωρία αυτομάτου ελέγχου η ευστάθεια ενός σημείου ισορροπίας είναι σημαντική για τη σχεδίαση συστημάτων ελέγχου τα οποία θα παραμένουν ευσταθή. Οι περιπτώσεις μελέτης των οποίων τα σημεία ισορροπίας εξετάζονται είναι, για το πειραματόζωο με κωδικό 855, η οποία πλέον θα ονομάζεται περίπτωση μελέτης 855, για το πειραματόζωο με κωδικό 869, η οποία πλέον θα ονομάζεται περίπτωση μελέτης 869, για το πειραματόζωο στο οποίο χορηγείται το φάρμακο Α, η οποία πλέον θα ονομάζεται περίπτωση μελέτης Α και τέλος, για το πειραματόζωο στο οποίο χορηγείται το φάρμακο γεμισιταβίνη (Gemcitabine), η οποία θα ονομάζεται πλέον περίπτωση μελέτης γεμισιταβίνης.

4.2 Περίπτωση μελέτης: 855

Έχοντας υπολογίσει ήδη τις παραμέτρους του μαθηματικού μοντέλου, οι οποίες είναι διαθέσιμες στον πίνακα 3 του κεφαλαίου 3 και χρησιμοποιώντας ως αρχικές συνθήκες τις περιπτώσεις Α) έως Η) όπως δίνονται στην ενότητα 4.1, προχωρήσαμε στον υπολογισμό των θεωρητικών σημείων ισορροπίας για $c(t) = c_{min} < C_T$, $c(t) = c_{max} > C_T$ και $c(t) = c_{mid} = C_T$. Και ισχύει, $n = 4$, $C_T = 1287.7230935641 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $c_{min} = 1000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ και $c_{max} = 1500 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Επίσης, κάνοντας την προσομοίωση, δημιουργήσαμε τα διαγράμματα των τροχιών, βρήκαμε τα σημεία ισορροπίας της προσομοίωσης και στη συνέχεια τα συγκρίναμε με τα θεωρητικά σημεία ισορροπίας. Παρακάτω, παραθέτουμε τα αποτελέσματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές της προσομοίωσης είναι πολύ κοντά στις θεωρητικές γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα μικρά σφάλματα. Οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας φαίνονται γραφικά στις επόμενες σελίδες.

4.2.1 C_{min}

| Θεωρητικά | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 855 | 0.24417043805902647 | 0.06517556517556518 | 0.06517556517556518 | 0.06517556517556518 |

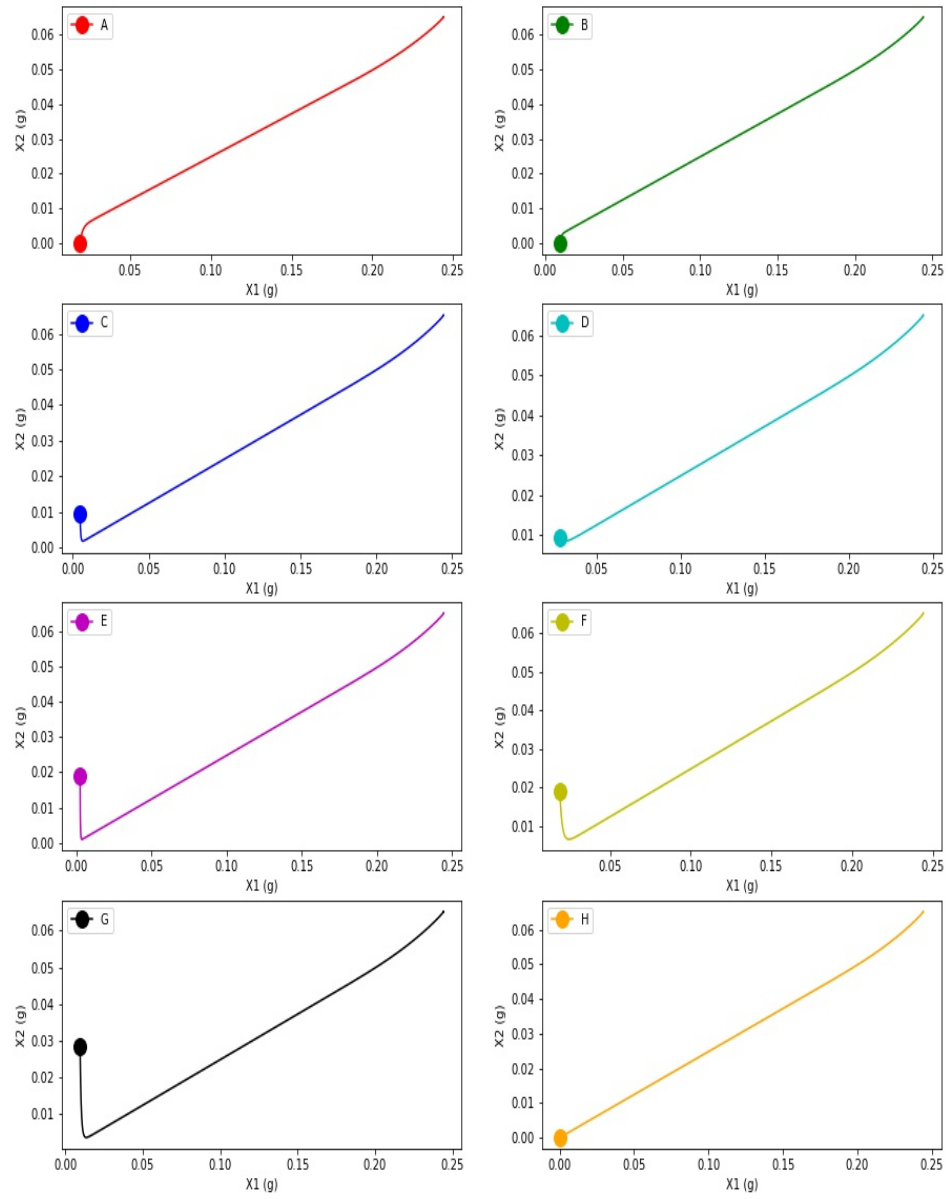
Πίνακας 9: Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{min} < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες Α) έως Η) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| A | 0.24409253955041252 | 0.06515477199780283 | 0.06515477199781068 | 0.0651547719978108 |
| B | 0.24409253955043886 | 0.06515477199781324 | 0.06515477199782481 | 0.06515477199782758 |
| C | 0.24409253955045085 | 0.06515477199781676 | 0.06515477199782754 | 0.06515477199782747 |
| D | 0.24409253955040136 | 0.0651547719977987 | 0.06515477199780564 | 0.06515477199780571 |
| E | 0.24409253955047 | 0.06515477199782373 | 0.06515477199783595 | 0.06515477199783579 |
| F | 0.2440925395503591 | 0.06515477199777991 | 0.06515477199777686 | 0.06515477199776505 |
| G | 0.24409253955028626 | 0.06515477199774646 | 0.065154771997724 | 0.0651547719976883 |
| H | 0.24409253954984406 | 0.06515477199759198 | 0.06515477199754739 | 0.06515477199753651 |

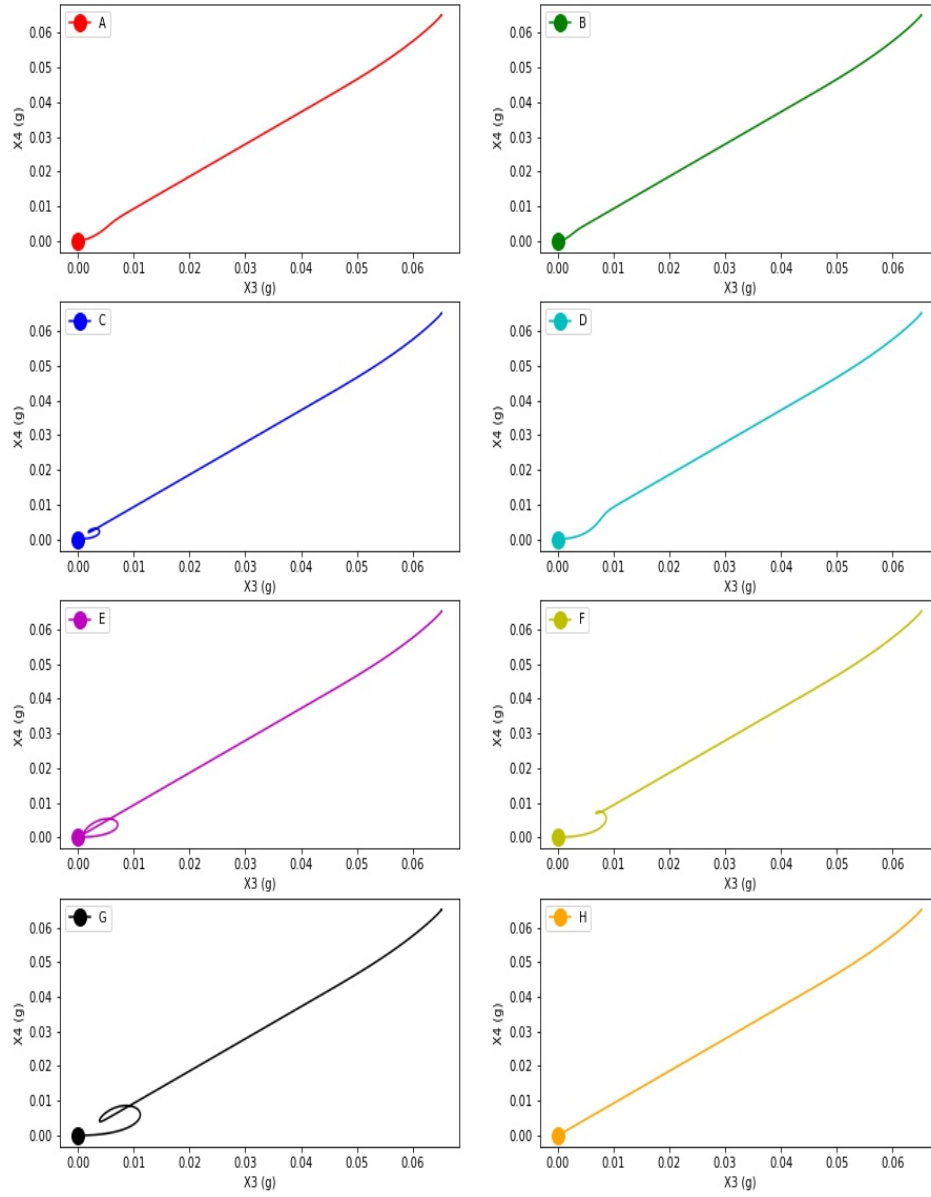
Πίνακας 10: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{min}^- < C_T$.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 7.789850861394942e-05 | 2.0793177762351567e-05 | 2.079317775449674e-05 | 2.079317775437184e-05 |
| B | 7.789850858760938e-05 | 2.0793177751943226e-05 | 2.079317774036915e-05 | 2.0793177737593593e-05 |
| C | 7.789850857561897e-05 | 2.0793177748418268e-05 | 2.0793177737635227e-05 | 2.0793177737704616e-05 |
| D | 7.789850862510717e-05 | 2.079317776647327e-05 | 2.0793177759534376e-05 | 2.0793177759464987e-05 |
| E | 7.789850855646763e-05 | 2.079317774145162e-05 | 2.0793177729225287e-05 | 2.079317772939182e-05 |
| F | 7.789850866737891e-05 | 2.0793177785263794e-05 | 2.0793177788316908e-05 | 2.0793177800126905e-05 |
| G | 7.789850874020954e-05 | 2.079317781872314e-05 | 2.07931778411774e-05 | 2.079317787688495e-05 |
| H | 7.789850918241137e-05 | 2.0793177973196797e-05 | 2.079317801778613e-05 | 2.0793178028666315e-05 |

Πίνακας 11: Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωσης μελέτης 855 και για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 36: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 37: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{min}^- < C_T$.

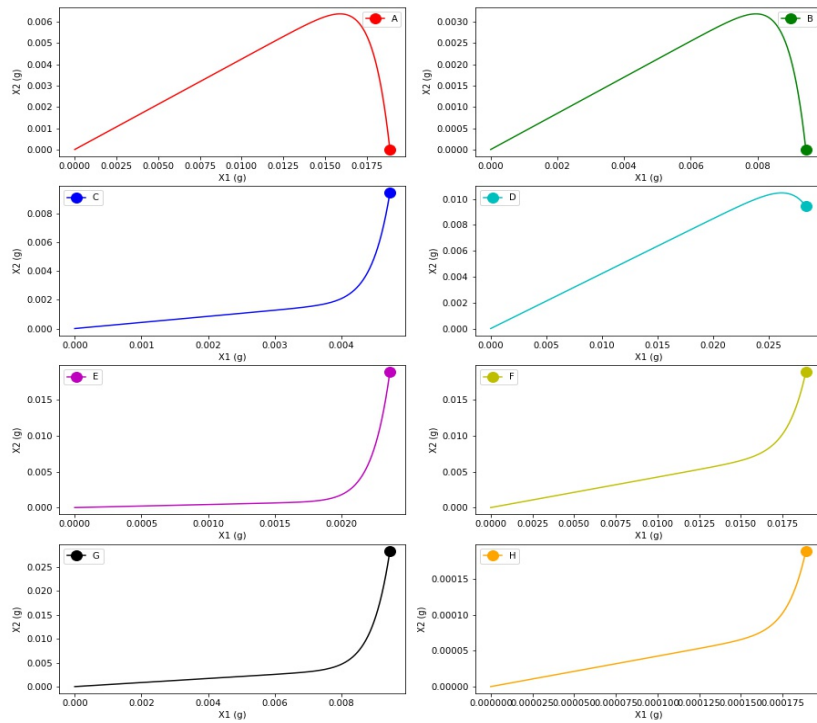
4.2.2 C_{max}

Για την περίπτωση κατά την οποία $c(t) = c_{max}^- > C_T$, ισχύει ότι, το σημείο ισορροπίας είναι ένα και ίσο με το μηδέν (0). Συνεπώς, $x_1(g) = x_2(g) = x_3(g) = x_4(g) = 0$.

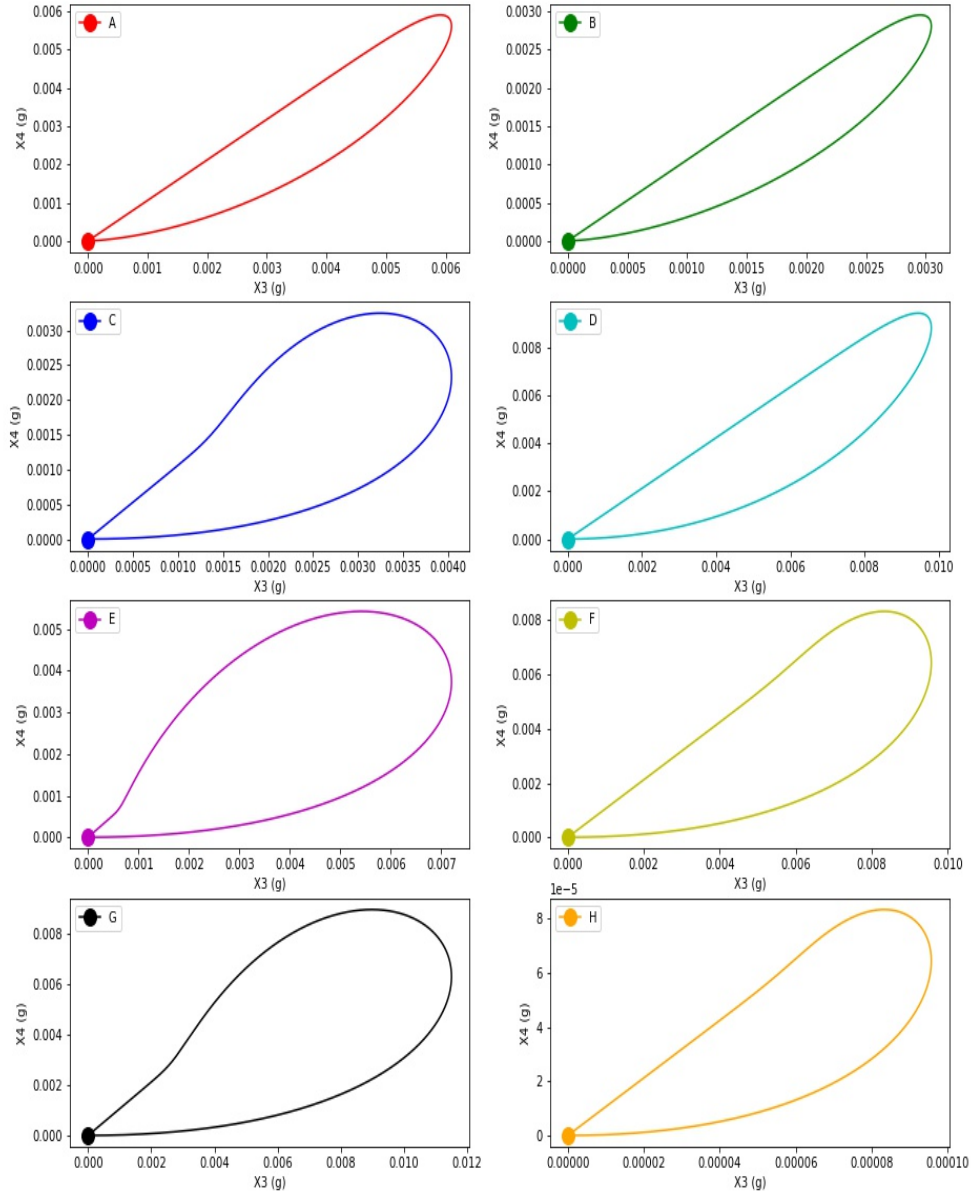
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 1.1340983090791544e-08 | 4.8135613439911765e-09 | 5.1026917789925585e-09 | 5.409189066199626e-09 |
| B | 5.670489069244122e-09 | 2.40677962101941e-09 | 2.551344775481428e-09 | 2.704593360105787e-09 |
| C | 2.83524433221194e-09 | 1.20338972459864e-09 | 1.275672296626938e-09 | 1.352296579212966e-09 |
| D | 1.7011466698696305e-08 | 7.220338647001361e-09 | 7.654034097258296e-09 | 8.113779804577874e-09 |
| E | 1.4176221779667114e-09 | 6.016948673334797e-10 | 6.378361536504947e-10 | 6.76148295286139e-10 |
| F | 1.1340978725988793e-08 | 4.813559491394564e-09 | 5.10268981540031e-09 | 5.4091869697752595e-09 |
| G | 5.67049114338451e-09 | 2.4067805013661243e-09 | 2.5513457086178205e-09 | 2.7045943413567424e-09 |
| H | 1.1340976868227321e-10 | 4.8135587028880985e-11 | 5.1026889792902e-11 | 5.409186114529733e-11 |

Πίνακας 12: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{max}^- > C_T$.

Δεδομένου ότι το θεωρητικό σημείο ισορροπίας είναι μηδενικό, ο πίνακας παρουσίασης του σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ θεωρητικών τιμών και τιμών προσομοίωσης παραλείφθηκε, καθώς, υπάρχει ισότητα μεταξύ τιμών προσομοίωσης και σφάλματος $RMSE$. Στη συνέχεια παρουσιάζονται γραφικά οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας.



Σχήμα 38: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{max}^- > C_T$.



Σχήμα 39: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{max}^- > C_T$.

4.2.3 C_{mid}

Αναφορικά με την περίπτωση όπου $c(t) = c_{mid}^- = C_T$, δηλαδή κατά την οποία η σταθερή συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα είναι ίση με το κατώφλι

συγκέντρωσης C_T , το ανώτατο όριο $\frac{\lambda_1}{\lambda_0(1+\frac{(n-1)\lambda_0}{k_1})}$ είναι ίσο με 0.16810562296216763g.

Ενώ, για τις υπόλοιπες μεταβλητές ισχύει, όπως αναφέρεται και στη θεωρία ότι, $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n = \frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$. Στους πίνακες που ακολουθούν φαίνονται οι τιμές των σημείων ισορροπίας οι οποίες προέκυψαν από την προσομοίωση, καθώς, και η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) ανάμεσα στην τιμή $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ και στις τιμές της προσομοίωσης των $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n$. Παρακάτω, φαίνεται επίσης, η γραφική αποτύπωση των τροχιών και των σημείων ισορροπίας.

| | $x_1(g)$ |
|---|------------------------|
| A | 0.01889999999985675 |
| B | 0.009449999999992832 |
| C | 0.004724999999996423 |
| D | 0.02834999999997852 |
| E | 0.0023624999999982098 |
| F | 0.01889999999998546 |
| G | 0.009449999999992834 |
| H | 0.00018899999999985655 |

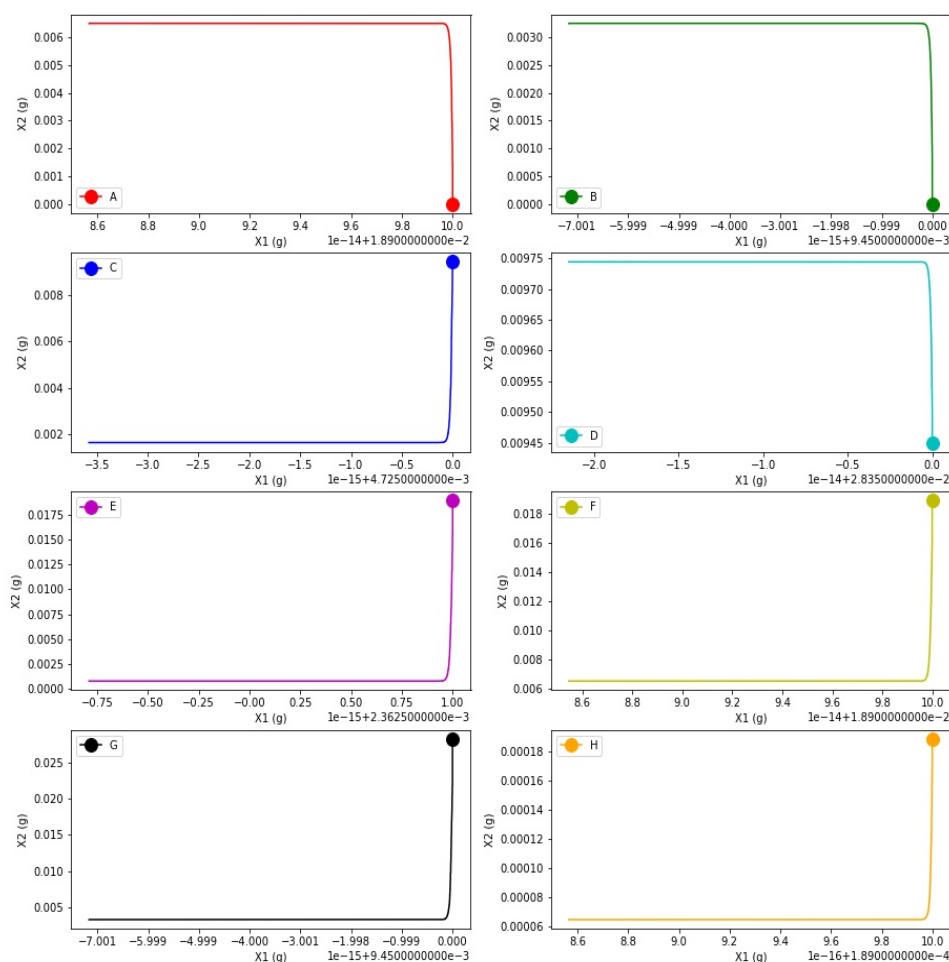
Πίνακας 13: Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid} = C_T$.

| | $\frac{\lambda_0}{k_1} x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| A | 0.00649644867907693 | 0.006496448679077007 | 0.0064964486790770335 | 0.006496448679077165 |
| B | 0.0032482243395384634 | 0.003248224339538501 | 0.003248224339538515 | 0.003248224339538588 |
| C | 0.0016241121697692339 | 0.001624112169769253 | 0.0016241121697692558 | 0.0016241121697692282 |
| D | 0.009744673018615398 | 0.009744673018615514 | 0.00974467301861555 | 0.00974467301861578 |
| E | 0.0008120560848846165 | 0.0008120560848846258 | 0.000812056084884627 | 0.0008120560848846085 |
| F | 0.0064964486790768565 | 0.006496448679076934 | 0.006496448679076937 | 0.006496448679076735 |
| G | 0.003248224339538464 | 0.0032482243395385016 | 0.0032482243395385068 | 0.0032482243395384456 |
| H | 6.496448679076923e-05 | 6.496448679076999e-05 | 6.496448679077007e-05 | 6.496448679076869e-05 |

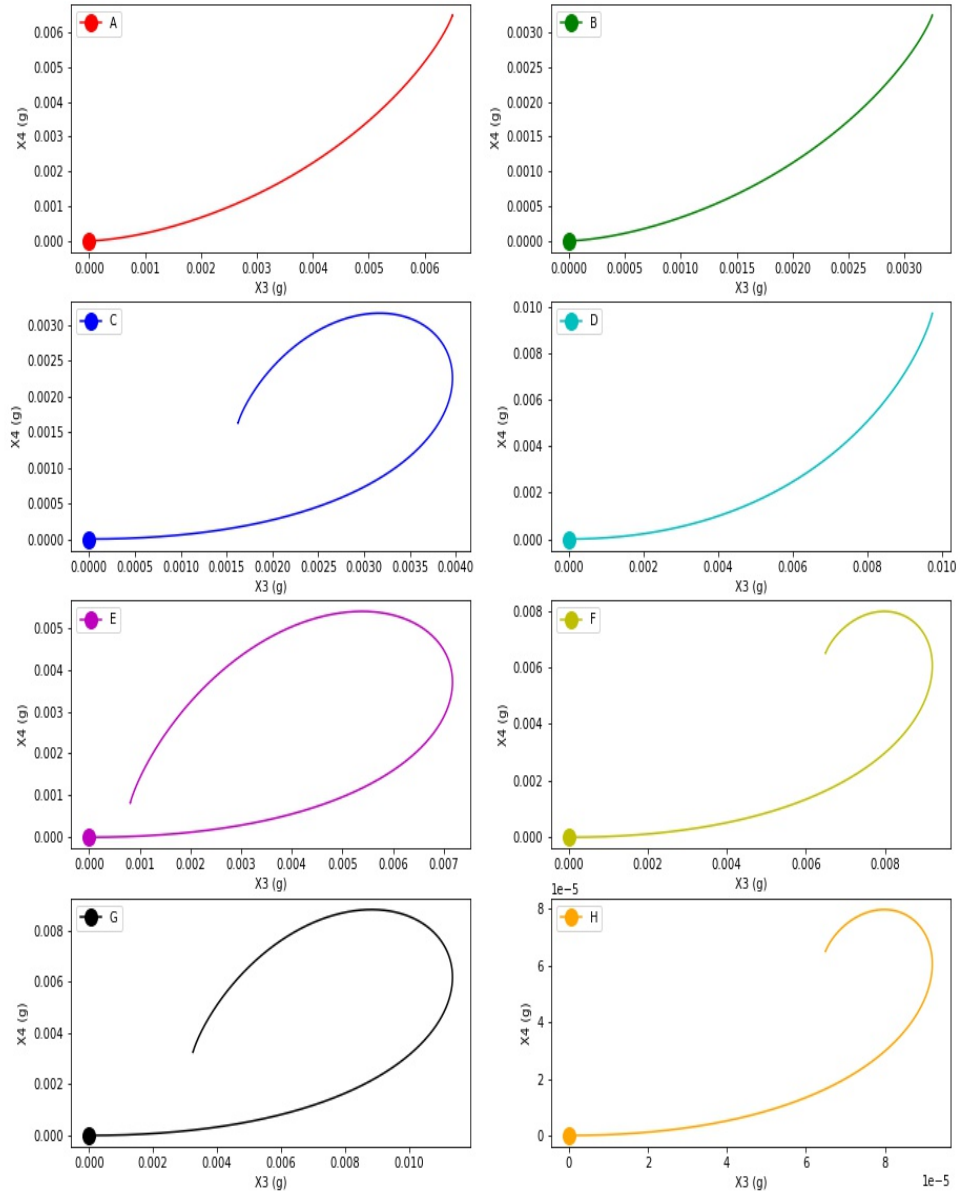
Πίνακας 14: Αποτελέσματα μεταβλητών x_2 , x_3 , x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid} = C_T$.

| $\frac{\lambda_0}{k_1} x_1(g)$ | | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|--------------------------------|------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 0.00649644867907693 | RMSE | 7.632783294297951e-17 | 1.0321604682062002e-16 | 2.3505503099485736e-16 |
| 0.0032482243395384634 | RMSE | 3.7730235602495554e-17 | 5.160802341031001e-17 | 1.244664094013359e-16 |
| 0.0016241121697692339 | RMSE | 1.9081958235744878e-17 | 2.190088388420719e-17 | 5.637851296924623e-18 |
| 0.009744673018615398 | RMSE | 1.1622647289044608e-16 | 1.5265566588595902e-16 | 3.8163916471489756e-16 |
| 0.0008120560848846165 | RMSE | 9.324138683375338e-18 | 1.0516761073109393e-17 | 8.023096076392733e-18 |
| 0.0064964486790768565 | RMSE | 7.719519468096792e-17 | 8.066464163292153e-17 | 1.214306433183765e-16 |
| 0.003248224339538464 | RMSE | 3.7730235602495554e-17 | 4.2934406030425976e-17 | 1.8214596497756474e-17 |
| 6.496448679076923e-05 | RMSE | 7.589415207398531e-19 | 8.402566836762659e-19 | 5.421010862427522e-19 |

Πίνακας 15: Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2 , x_3 , x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1}$.



Σχήμα 40: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid}^- = C_T$.



Σχήμα 41: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 855 για $c_{mid}^- = C_T$.

4.3 Περίπτωση μελέτης: 869

Έχοντας υπολογίσει ήδη τις παραμέτρους του μαθηματικού μοντέλου, οι οποίες είναι διαθέσιμες στον πίνακα 3 του κεφαλαίου 3 και χρησιμοποιώντας ως αρχικές συνθήκες τις περιπτώσεις A) έως H) όπως δίνονται στην ενότητα 4.1, προχωρήσαμε στον υπολογισμό των θεωρητικών σημείων ισορροπίας για $c(t) = c_{\min} < C_T$, $c(t) = c_{\max} > C_T$ και $c(t) = c_{\text{mid}} = C_T$. Και ισχύει, $n = 4$, $C_T = 991.8879056047 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $c_{\min} = 800 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ και $c_{\max} = 1200 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Επίσης, κάνοντας την προσομοίωση, δημιουργήσαμε τα διαγράμματα των τροχιών, βρήκαμε τα σημεία ισορροπίας της προσομοίωσης και στη συνέχεια τα συγκρίναμε με τα θεωρητικά σημεία ισορροπίας. Παρακάτω, παραθέτουμε τα αποτελέσματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές της προσομοίωσης είναι πολύ κοντά στις θεωρητικές γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα μικρά σφάλματα. Οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας φαίνονται γραφικά στις επόμενες σελίδες.

4.3.1 C_{\min}

| Θεωρητικά | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-----------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 869 | 0.9212558581146549 | 0.25031392733444646 | 0.25031392733444646 | 0.25031392733444646 |

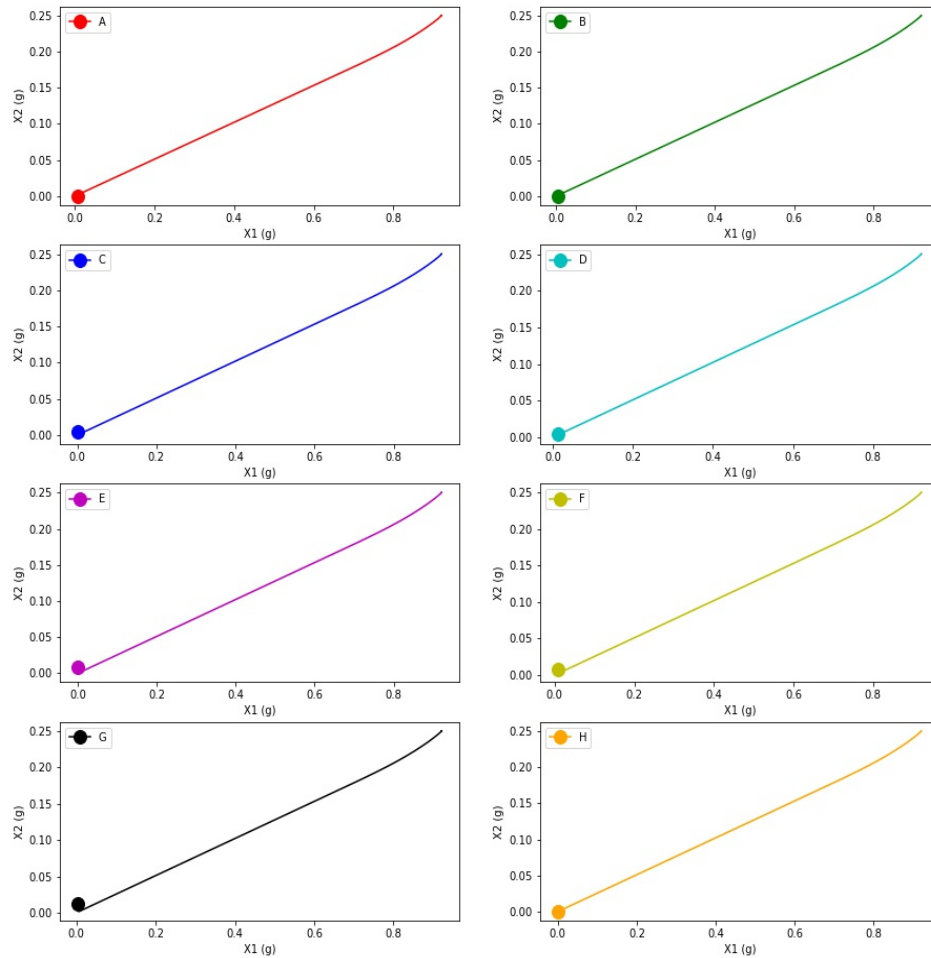
Πίνακας 16: Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\min} < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες A) έως H) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| A | 0.9206267677214028 | 0.25014299752643865 | 0.2501429975264982 | 0.2501429975265987 |
| B | 0.9206267677213904 | 0.25014299752635444 | 0.2501429975262568 | 0.2501429975260842 |
| C | 0.920626767721453 | 0.25014299752646907 | 0.25014299752655544 | 0.25014299752669567 |
| D | 0.9206267677214304 | 0.25014299752639085 | 0.25014299752634567 | 0.25014299752625785 |
| E | 0.9206267677213436 | 0.25014299752639435 | 0.25014299752640573 | 0.2501429975264299 |
| F | 0.9206267677214016 | 0.25014299752636987 | 0.2501429975262952 | 0.25014299752616126 |
| G | 0.9206267677214204 | 0.2501429975264074 | 0.2501429975263943 | 0.2501429975263651 |
| H | 0.9206267677213416 | 0.2501429975264362 | 0.250142997526531 | 0.25014299752670116 |

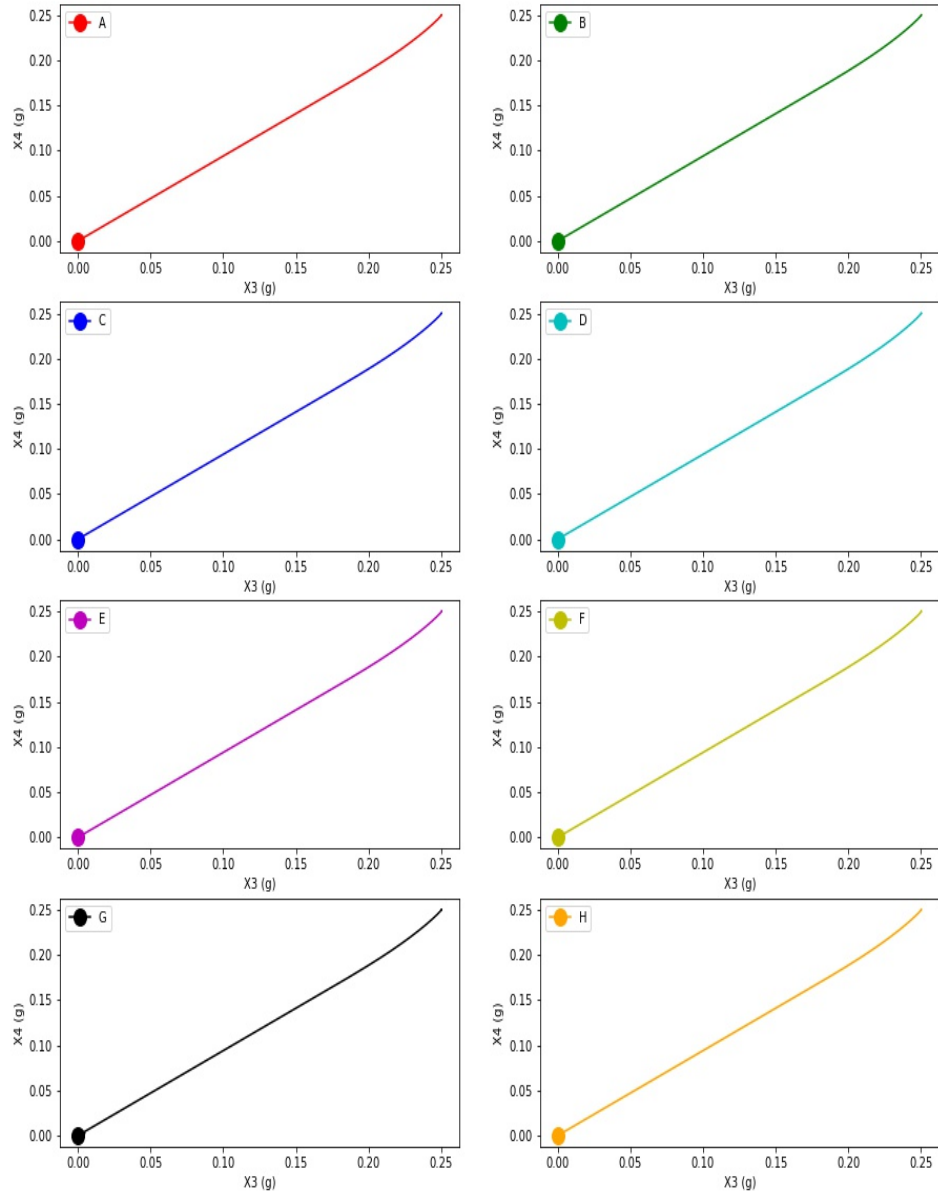
Πίνακας 17: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{\min} < C_T$.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 0.0006290903932520964 | 0.00017092980800781366 | 0.0001709298079482502 | 0.000170929807847775 |
| B | 0.0006290903932645309 | 0.00017092980809202407 | 0.0001709298081896682 | 0.00017092980836225236 |
| C | 0.0006290903932019143 | 0.00017092980797739354 | 0.0001709298078910182 | 0.00017092980775079702 |
| D | 0.0006290903932245628 | 0.00017092980805560876 | 0.00017092980810079483 | 0.00017092980818861347 |
| E | 0.0006290903933113823 | 0.00017092980805211155 | 0.00017092980804073177 | 0.00017092980801658442 |
| F | 0.0006290903932533176 | 0.00017092980807659197 | 0.00017092980815125447 | 0.00017092980828520288 |
| G | 0.0006290903932345548 | 0.00017092980803906643 | 0.00017092980805216706 | 0.00017092980808136593 |
| H | 0.0006290903933133807 | 0.00017092980801025615 | 0.0001709298079154431 | 0.00017092980774530142 |

Πίνακας 18: Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωσης μελέτης 869 και για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 42: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 43: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{min}^- < C_T$.

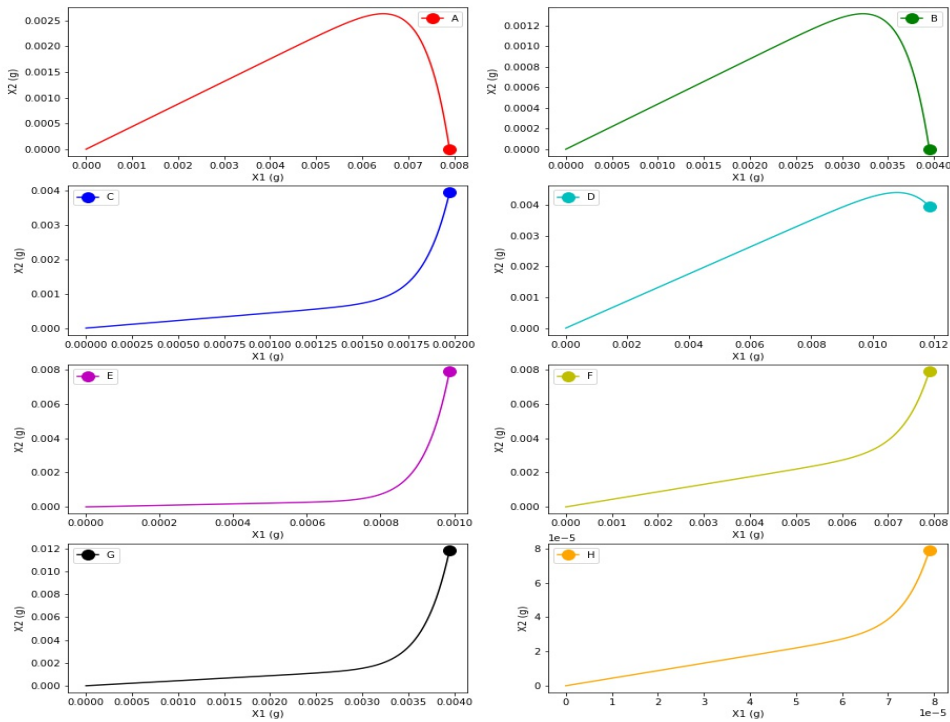
4.3.2 C_{max}

Για την περίπτωση κατά την οποία $c(t) = c_{max}^- > C_T$, ισχύει ότι το σημείο ισορροπίας είναι ένα και ίσο με το μηδέν (0). Συνεπώς, $x_1(g) = x_2(g) = x_3(g) = x_4(g) = 0$.

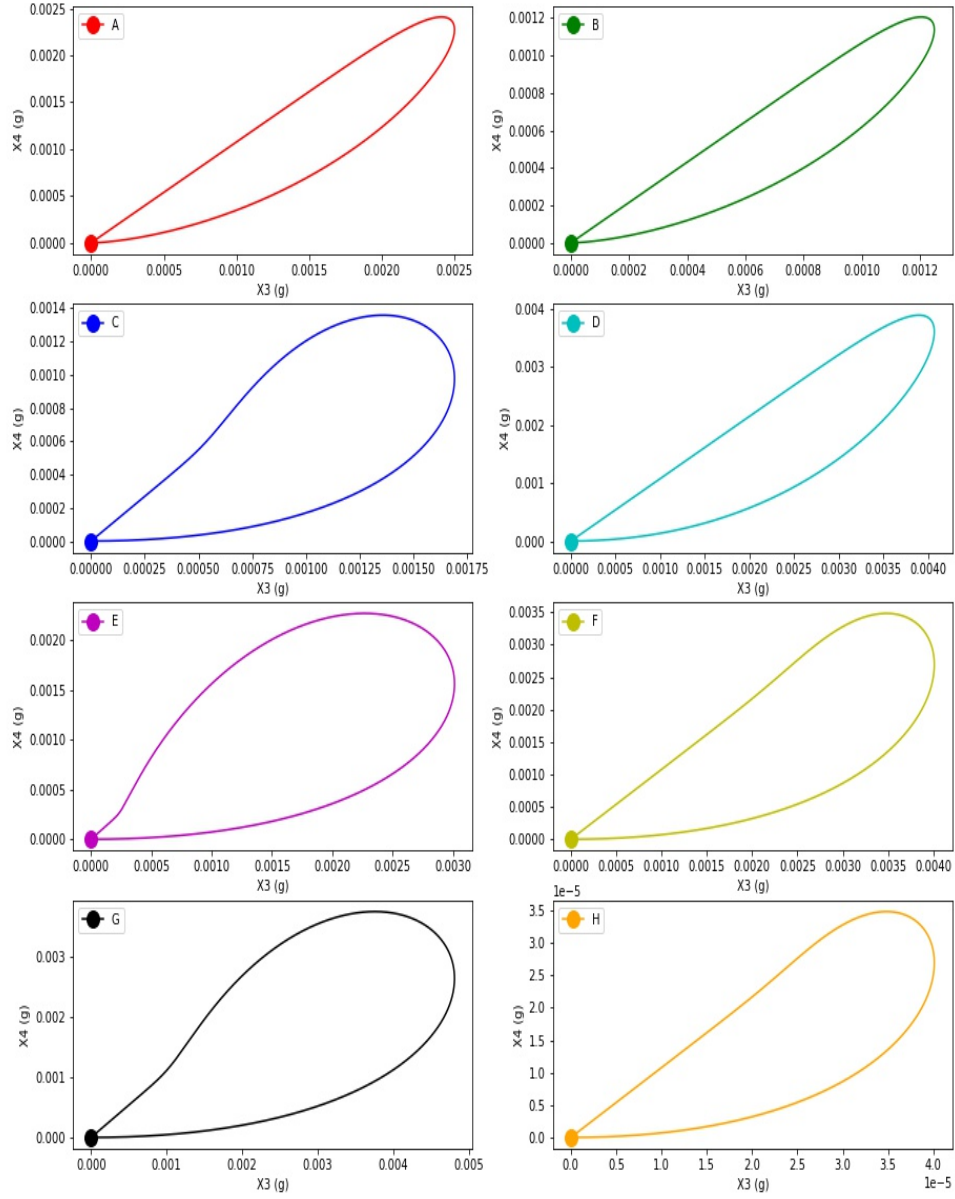
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| A | 8.930994921642243e-12 | 3.916803206343374e-12 | 4.214709538651995e-12 | 4.535274201986764e-12 |
| B | 4.4655303129565734e-12 | 1.958416010897369e-12 | 2.107370273683216e-12 | 2.2676536786262205e-12 |
| C | 2.2327758152668603e-12 | 9.79212679998703e-13 | 1.053690166877064e-12 | 1.1338322419407917e-12 |
| D | 1.3396529382889898e-11 | 5.875221036530636e-12 | 6.322081769162429e-12 | 6.802930081708106e-12 |
| E | 1.116398187660055e-12 | 4.896108484365416e-13 | 5.268499357016672e-13 | 5.669212291073526e-13 |
| F | 8.931007151346606e-12 | 3.9168085698511906e-12 | 4.214715405800084e-12 | 4.535273471500636e-12 |
| G | 4.46550267198436e-12 | 1.9584038886070634e-12 | 2.107357225986466e-12 | 2.2676400804979204e-12 |
| H | 8.930998989577022e-14 | 3.916804990166295e-14 | 4.214711513674333e-14 | 4.535269703407102e-14 |

Πίνακας 19: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{max}^- > C_T$.

Δεδομένου ότι το θεωρητικό σημείο ισορροπίας είναι μηδενικό, ο πίνακας παρουσίασης του σφάλματος $RMSE$ μεταξύ θεωρητικών τιμών και τιμών προσομοίωσης παραλείφθηκε, καθώς, υπάρχει ισότητα μεταξύ τιμών προσομοίωσης και σφάλματος $RMSE$. Στη συνέχεια παρουσιάζονται γραφικά οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας.



Σχήμα 44: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{max}^- > C_T$.



Σχήμα 45: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{max}^- > C_T$.

4.3.3 C_{mid}

Αναφορικά με την περίπτωση όπου $c(t) = c_{mid}^- = C_T$, δηλαδή κατά την οποία η σταθερή συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα είναι ίση με το κατώφλι

συγκέντρωσης C_T , το ανώτατο όριο $\frac{\lambda_1}{\lambda_0(1+\frac{(n-1)\lambda_0}{k_1})}$ είναι ίσο με $0.6707792335593609g$.

Ενώ, για τις υπόλοιπες μεταβλητές ισχύει όπως αναφέρεται και στη θεωρία, ότι, $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n = \frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$. Στους πίνακες που ακολουθούν φαίνονται οι τιμές οι οποίες προέκυψαν από την προσομοίωση, καθώς, και την τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) ανάμεσα στην τιμή $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ και στις τιμές της προσομοίωσης των $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n$. Παρακάτω, φαίνεται επίσης, η γραφική αποτύπωση των τροχιών και των σημείων ισορροπίας.

| | $x_1(g)$ |
|---|-----------------------|
| A | 0.007900000000015561 |
| B | 0.003950000000007783 |
| C | 0.0019750000000038816 |
| D | 0.011850000000023288 |
| E | 0.000987500000001934 |
| F | 0.007900000000015485 |
| G | 0.003950000000007739 |
| H | 7.900000000015547e-05 |

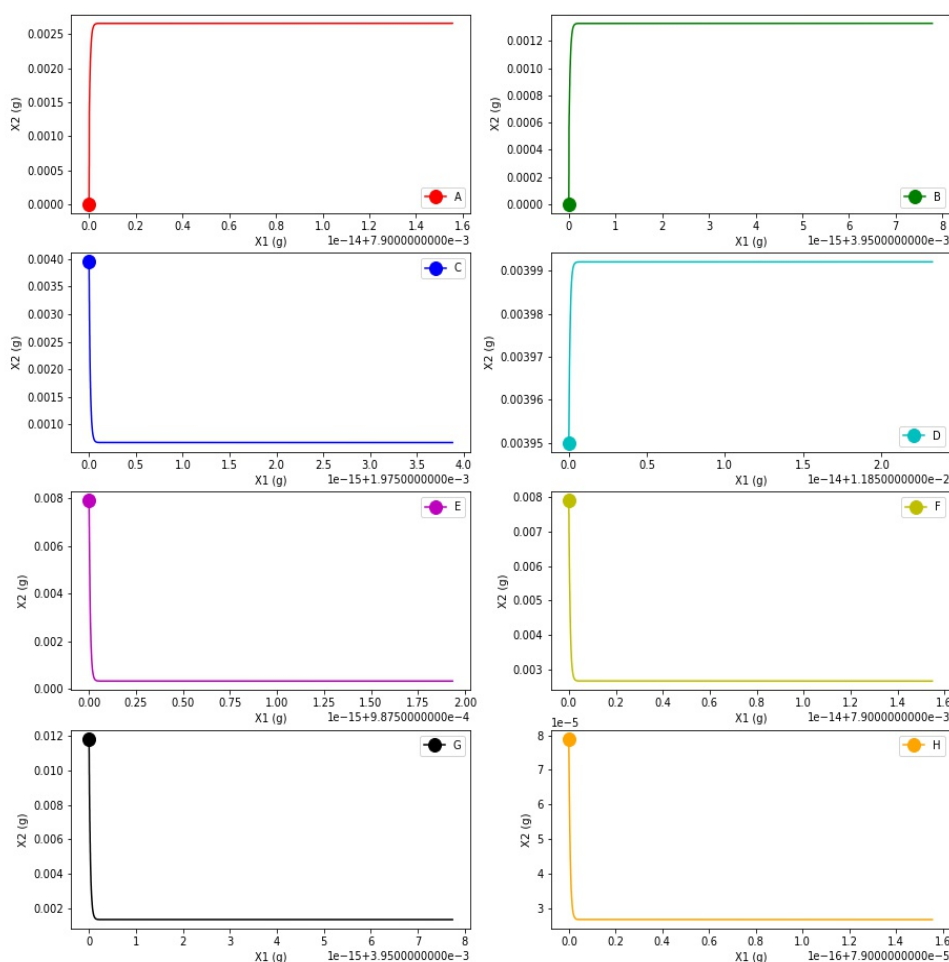
Πίνακας 20: Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid} = C_T$.

| | $\frac{\lambda_0}{k_1}x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|-------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| A | 0.00266136505949178 | 0.002661365059491709 | 0.0026613650594916934 | 0.0026613650594917164 |
| B | 0.0013306825297458907 | 0.0013306825297458552 | 0.0013306825297458474 | 0.0013306825297458576 |
| C | 0.000665341264872942 | 0.000665341264872924 | 0.000665341264872919 | 0.0006653412648729062 |
| D | 0.003992047589237651 | 0.0039920475892375445 | 0.00399204758923752 | 0.003992047589237553 |
| E | 0.0003326706324364688 | 0.0003326706324364598 | 0.0003326706324364571 | 0.00033267063243644785 |
| F | 0.002661365059491754 | 0.0026613650594916826 | 0.0026613650594916618 | 0.0026613650594915963 |
| G | 0.001330682529745876 | 0.0013306825297458404 | 0.0013306825297458296 | 0.0013306825297457925 |
| H | 2.661365059491775e-05 | 2.6613650594917042e-05 | 2.661365059491683e-05 | 2.6613650594916215e-05 |

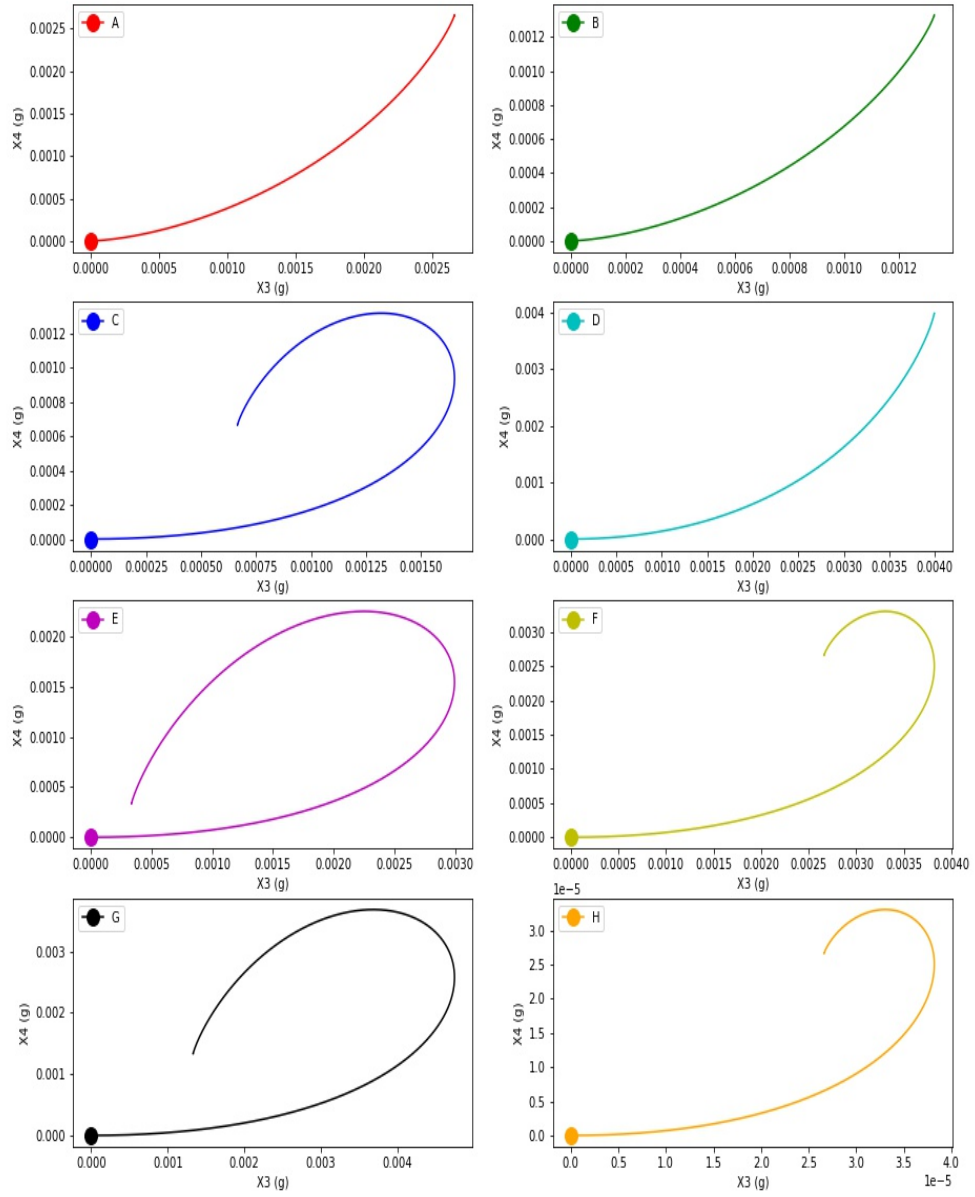
Πίνακας 21: Αποτελέσματα μεταβλητών x_2 , x_3 , x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid} = C_T$.

| $\frac{\lambda_0}{k_1}x_1(g)$ | | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-------------------------------|------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 0.00266136505949178 | RMSE | 7.112366251504909e-17 | 8.673617379884035e-17 | 6.375108774214766e-17 |
| 0.0013306825297458907 | RMSE | 3.5561831257524545e-17 | 4.336808689942018e-17 | 3.3176586478056436e-17 |
| 0.000665341264872942 | RMSE | 1.7997756063259374e-17 | 2.2985086056692694e-17 | 3.5778671692021646e-17 |
| 0.003992047589237651 | RMSE | 1.0668549377257364e-16 | 1.3097162243624894e-16 | 9.80118763926896e-17 |
| 0.0003326706324364688 | RMSE | 8.998878031629687e-18 | 1.1655173354219173e-17 | 2.0925101928970236e-17 |
| 0.002661365059491754 | RMSE | 7.155734338404329e-17 | 9.237402509576498e-17 | 1.5785983631388945e-16 |
| 0.001330682529745876 | RMSE | 3.5561831257524545e-17 | 4.640385298237959e-17 | 8.348356728138384e-17 |
| 2.661365059491775e-05 | RMSE | 7.081195439045951e-19 | 9.215718466126788e-19 | 1.5348237004247922e-18 |

Πίνακας 22: Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2 , x_3 , x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$.



Σχήμα 46: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid}^- = C_T$.



Σχήμα 47: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης 869 για $c_{mid}^- = C_T$.

4.4 Περίπτωση μελέτης: A

Έχοντας υπολογίσει ήδη τις παραμέτρους του μαθηματικού μοντέλου, οι οποίες είναι διαθέσιμες στον πίνακα 3 του κεφαλαίου 3 και χρησιμοποιώντας ως αρχικές συνθήκες τις περιπτώσεις A) έως H) όπως δίνονται στην ενότητα 4.1, προχωρήσαμε στον υπολογισμό των θεωρητικών σημείων ισορροπίας για $c(t) = c_{min} < C_T$, $c(t) = c_{max} > C_T$ και $c(t) = c_{mid} = C_T$. Και ισχύει, $n = 4$, $C_T = 820.8692247455 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $c_{min} = 600 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ και $c_{max} = 1000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Επίσης, κάνοντας την προσομοίωση, δημιουργήσαμε τα διαγράμματα των τροχιών, βρήκαμε τα σημεία ισορροπίας της προσομοίωσης και στη συνέχεια τα συγκρίναμε με τα θεωρητικά σημεία ισορροπίας. Παρακάτω, παραθέτουμε τα αποτελέσματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές της προσομοίωσης είναι πολύ κοντά στις θεωρητικές γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα μικρά σφάλματα. Οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας φαίνονται γραφικά στις επόμενες σελίδες.

4.4.1 C_{min}

| Θεωρητικά | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Drug A | 0.3412012257852557 | 0.3878759335262061 | 0.3878759335262061 | 0.3878759335262061 |

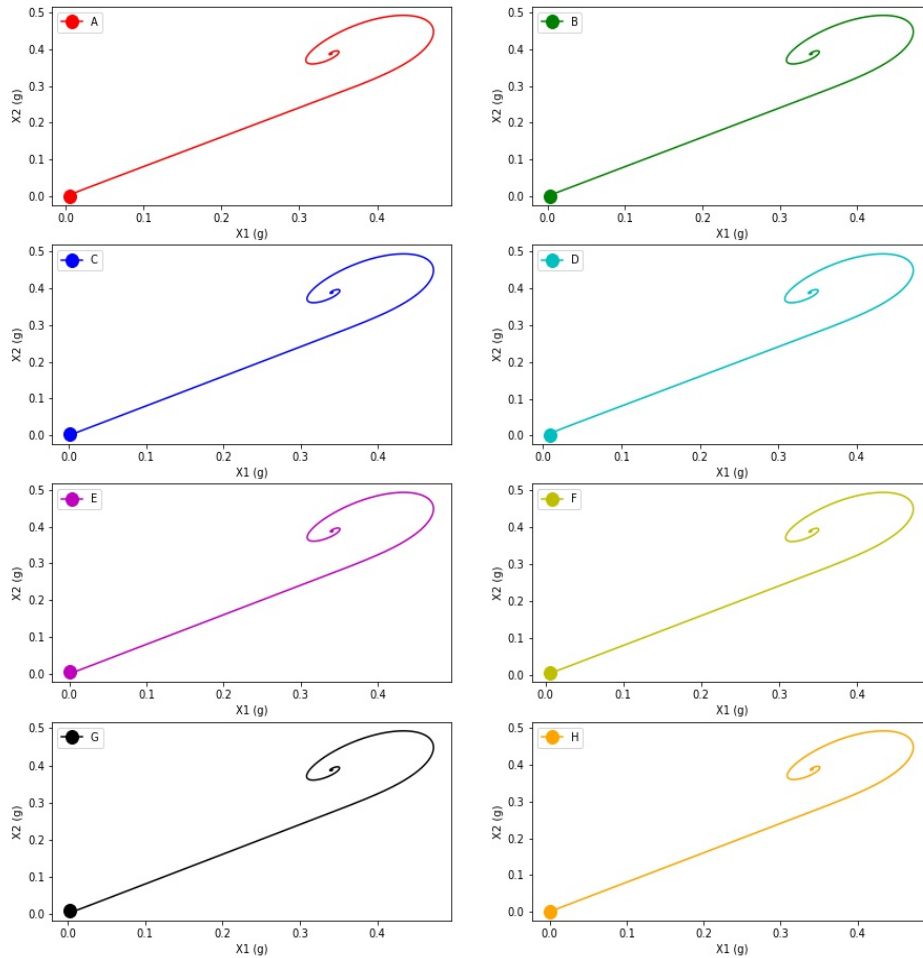
Πίνακας 23: Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης A για $c_{min} < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες A) έως H) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| A | 0.3411688725237408 | 0.3878391544654357 | 0.3878391544914237 | 0.38783915455474965 |
| B | 0.3411688725400605 | 0.3878391544660254 | 0.38783915447394923 | 0.38783915452931184 |
| C | 0.34116887247744115 | 0.38783915438054783 | 0.3878391544224671 | 0.3878391545403628 |
| D | 0.3411688725106366 | 0.387839154473554 | 0.3878391545176799 | 0.3878391545841559 |
| E | 0.34116887236863475 | 0.38783915432619853 | 0.3878391544672355 | 0.3878391546577558 |
| F | 0.3411688725300811 | 0.3878391544666163 | 0.3878391544859886 | 0.3878391545458642 |
| G | 0.34116887252354516 | 0.3878391544560546 | 0.3878391544782849 | 0.38783915454532114 |
| H | 0.341168872658121 | 0.3878391549471251 | 0.38783915502574934 | 0.38783915484081505 |

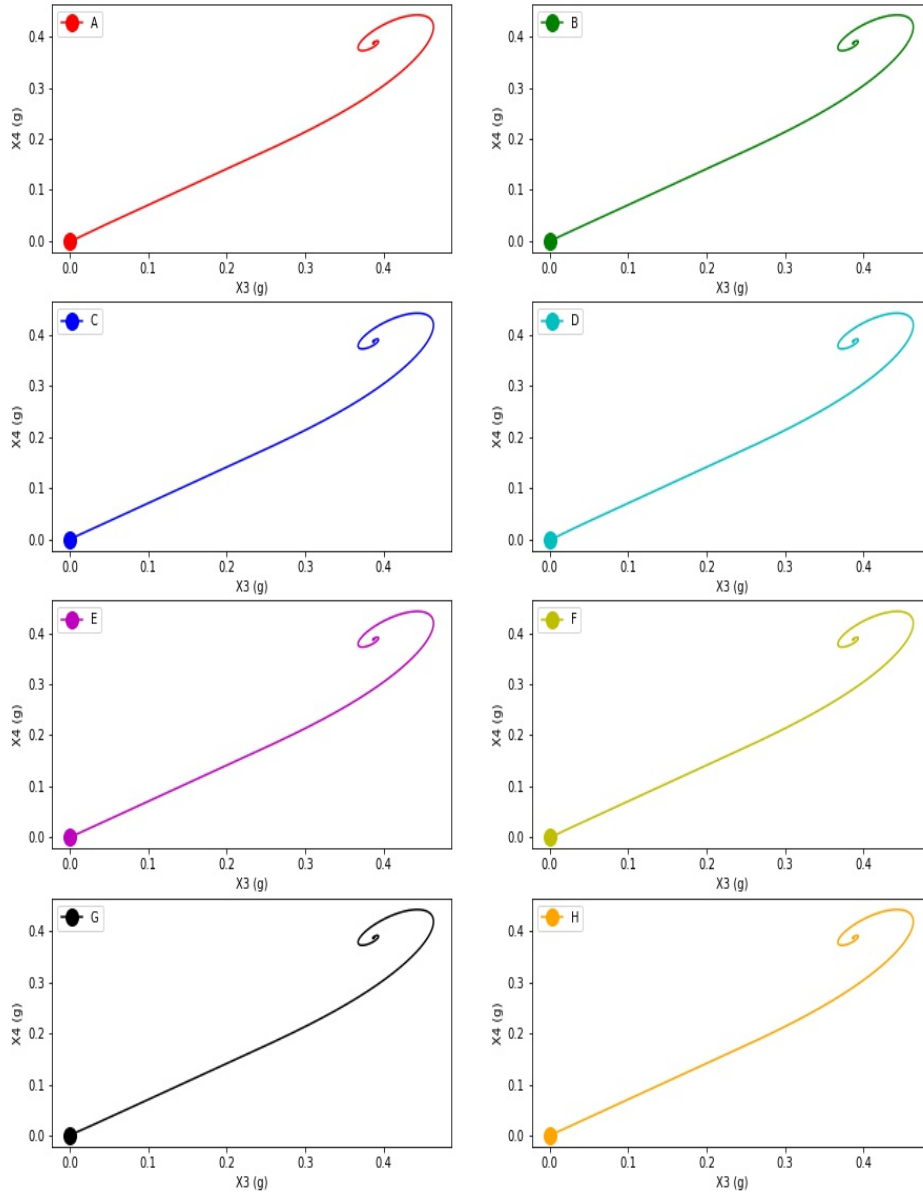
Πίνακας 24: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης A για $c_{min} < C_T$.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 3.235326151490581e-05 | 3.6779060770375516e-05 | 3.677903478238598e-05 | 3.677897145643039e-05 |
| B | 3.2353245195182456e-05 | 3.6779060180680556e-05 | 3.6779052256852296e-05 | 3.6778996894248905e-05 |
| C | 3.23533078145366e-05 | 3.677914565825002e-05 | 3.677910373900417e-05 | 3.677898584331096e-05 |
| D | 3.235327461909021e-05 | 3.677905265209169e-05 | 3.677900852616656e-05 | 3.677894205017518e-05 |
| E | 3.235341662094493e-05 | 3.677920000755286e-05 | 3.677905897059297e-05 | 3.677886845027123e-05 |
| F | 3.2353255174588647e-05 | 3.677905958976435e-05 | 3.6779040217482795e-05 | 3.677898034187832e-05 |
| G | 3.2353261710527104e-05 | 3.677907015148252e-05 | 3.677904792120934e-05 | 3.677898088494391e-05 |
| H | 3.235312713467664e-05 | 3.6778579080964935e-05 | 3.677850045674669e-05 | 3.677868539103679e-05 |

Πίνακας 25: Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωσης μελέτης A και για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 48: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 49: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{min}^- < C_T$.

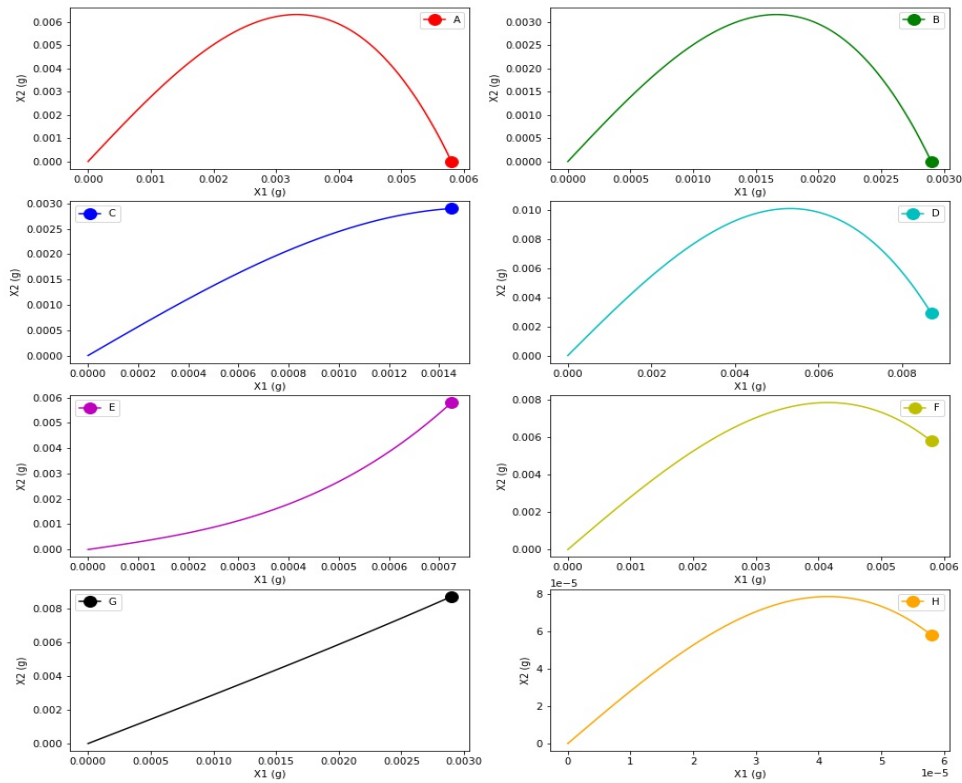
4.4.2 C_{max}

Για την περίπτωση κατά την οποία $c(t) = c_{max}^- > C_T$, ισχύει ότι, το σημείο ισορροπίας είναι ένα και ίσο με το μηδέν (0). Συνεπώς, $x_1(g) = x_2(g) = x_3(g) = x_4(g) = 0$.

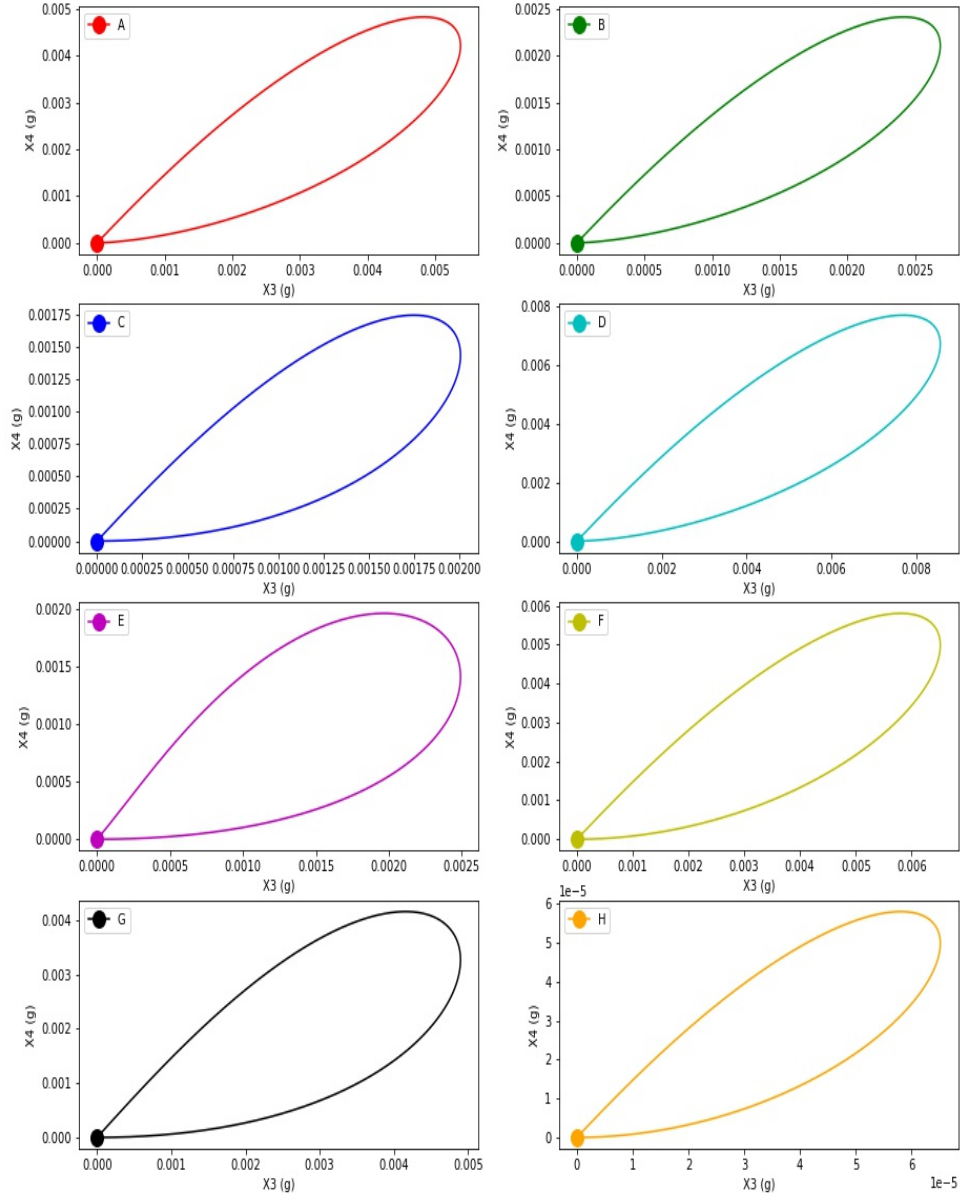
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 1.828025058123779e-17 | 5.2428513350812616e-17 | 7.938209891365873e-17 | 1.194365069628708e-16 |
| B | 9.6453187102858e-18 | 2.7663270525954106e-17 | 4.187120141524498e-17 | 6.371755589841948e-17 |
| C | 4.513661588716743e-18 | 1.2945615051959436e-17 | 1.957793398877344e-17 | 3.0359692769556257e-17 |
| D | 2.745569221575952e-17 | 7.874434366970179e-17 | 1.1919967972362152e-16 | 1.8044605104410126e-16 |
| E | 6.17464387512299e-19 | 1.7709435697347053e-18 | 2.6811293730840888e-18 | 4.0461865952972005e-18 |
| F | 1.9240088284397803e-17 | 5.518162095803783e-17 | 8.352422501249308e-17 | 1.2686494711612295e-16 |
| G | 9.82873190862093e-18 | 2.818916947824186e-17 | 4.2684167589812226e-17 | 6.419145725266457e-17 |
| H | 8.903189913686773e-20 | 2.553519651057783e-19 | 3.860726933502925e-19 | 6.08804311832496e-19 |

Πίνακας 26: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης A για $c_{max}^- > C_T$.

Δεδομένου ότι το θεωρητικό σημείο ισορροπίας είναι μηδενικό, ο πίνακας παρουσίασης του σφάλματος $RMSE$ μεταξύ θεωρητικών τιμών και τιμών προσομοίωσης παραλείφθηκε, καθώς, υπάρχει ισότητα μεταξύ τιμών προσομοίωσης και σφάλματος $RMSE$. Στη συνέχεια παρουσιάζονται γραφικά οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας.



Σχήμα 50: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{max}^- > C_T$.



Σχήμα 51: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{max}^- > C_T$.

4.4.3 C_{mid}

Αναφορικά με την περίπτωση όπου $c(t) = c_{mid}^- = C_T$, δηλαδή κατά την οποία η σταθερή συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα είναι ίση με το κατώφλι συγκέντρωσης C_T , το ανώτατο όριο $\frac{\lambda_1}{\lambda_0(1+\frac{(n-1)\lambda_0}{k_1})}$ είναι ίσο με 0.19413467149481073g.

Ενώ, για τις υπόλοιπες μεταβλητές ισχύει όπως αναφέρεται και στη θεωρία ότι, $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n = \frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$. Στους πίνακες που ακολουθούν, φαίνονται οι τιμές οι οποίες προέκυψαν από την προσομοίωση, καθώς, και η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) ανάμεσα στην τιμή $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ και στις τιμές της προσομοίωσης των $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n$. Παρακάτω, φαίνεται επίσης, η γραφική αποτύπωση των τροχιών και των σημείων ισορροπίας.

| | $x_1(g)$ |
|---|-----------------------|
| A | 0.00579999999997156 |
| B | 0.0028999999999986203 |
| C | 0.0014499999999993097 |
| D | 0.008699999999995761 |
| E | 0.0007249999999996466 |
| F | 0.00579999999997167 |
| G | 0.0028999999999985955 |
| H | 5.79999999997165e-05 |

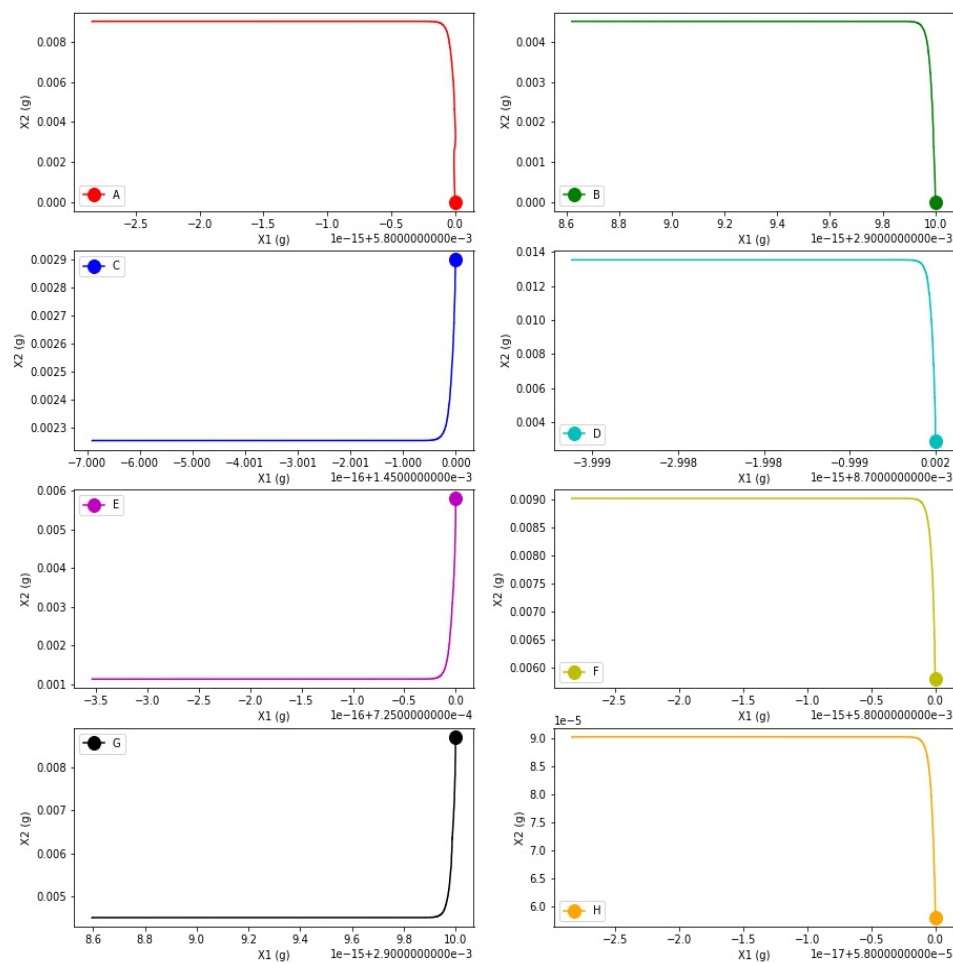
Πίνακας 27: Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης A για $c_{mid} = C_T$.

| | $\frac{\lambda_0}{k_1} x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| A | 0.00902054896141991 | 0.009020548961419992 | 0.00902054896142027 | 0.009020548961423716 |
| B | 0.00451027448071002 | 0.004510274480710058 | 0.004510274480710133 | 0.00451027448071093 |
| C | 0.0022551372403550093 | 0.0022551372403550236 | 0.002255137240354954 | 0.0022551372403540972 |
| D | 0.013530823442129906 | 0.013530823442130026 | 0.013530823442130403 | 0.013530823442134902 |
| E | 0.001127568620177492 | 0.0011275686201774996 | 0.0011275686201774708 | 0.0011275686201769957 |
| F | 0.009020548961419926 | 0.009020548961420016 | 0.009020548961420518 | 0.009020548961426823 |
| G | 0.004510274480709981 | 0.0045102744807100125 | 0.004510274480709898 | 0.004510274480708129 |
| H | 9.020548961419924e-05 | 9.020548961420003e-05 | 9.02054896142023e-05 | 9.020548961422944e-05 |

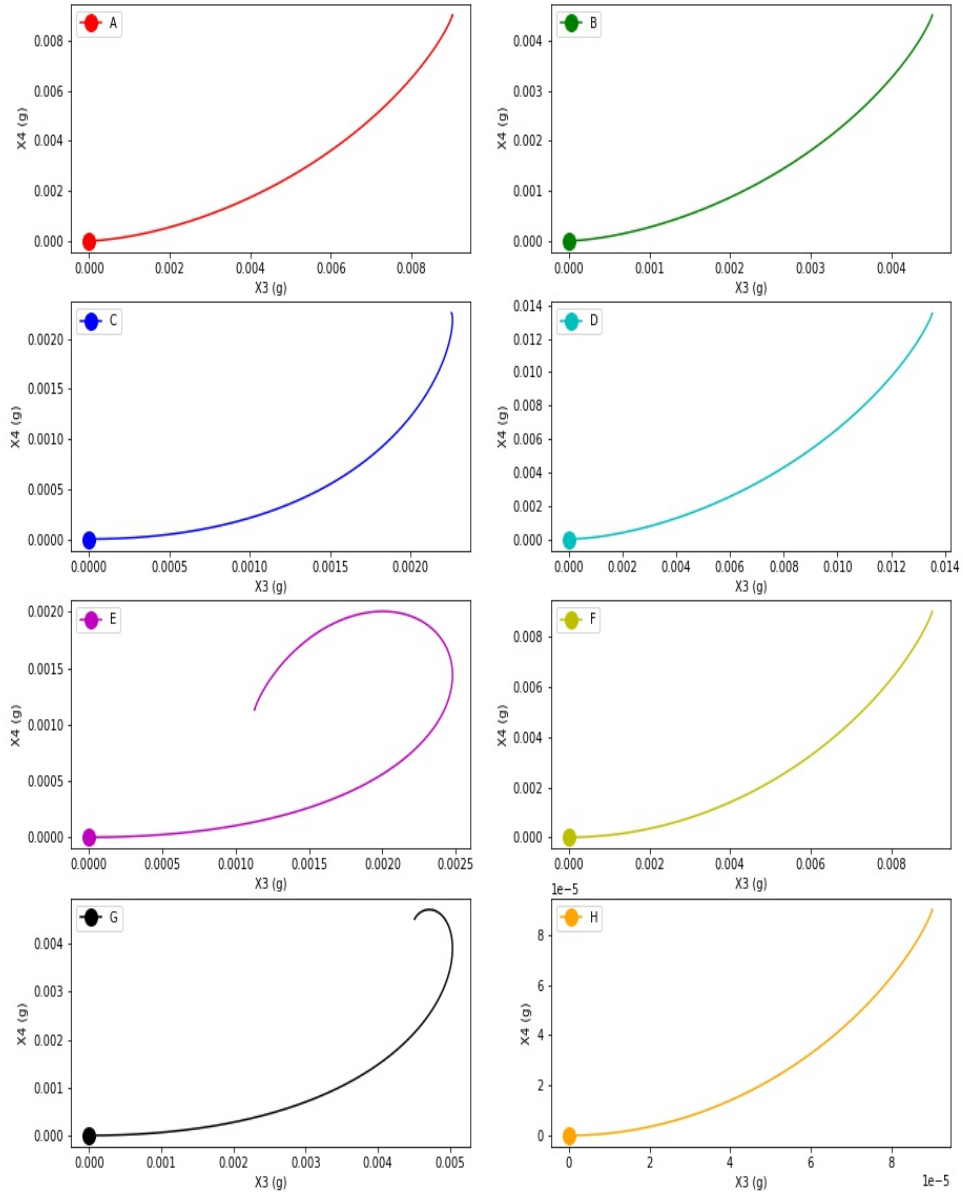
Πίνακας 28: Αποτελέσματα μεταβλητών x_2 , x_3 , x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1} \bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης A για $c_{mid} = C_T$.

| $\frac{\lambda_0}{k_1}x_1(g)$ | | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-------------------------------|------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 0.00902054896141991 | RMSE | 8.153200337090993e-17 | 3.5908775952719907e-16 | 3.805983306293115e-15 |
| 0.00451027448071002 | RMSE | 3.729655473350135e-17 | 1.1275702593849246e-16 | 9.098624631498353e-16 |
| 0.0022551372403550093 | RMSE | 1.431146867680866e-17 | 5.5077470362263625e-17 | 9.120308674948063e-16 |
| 0.013530823442129906 | RMSE | 1.196959198423997e-16 | 4.961309141293668e-16 | 4.9960036108132044e-15 |
| 0.001127568620177492 | RMSE | 7.589415207398531e-18 | 2.1250362580715887e-17 | 4.963477545638639e-16 |
| 0.009020548961419926 | RMSE | 9.020562075079397e-17 | 5.915407053080912e-16 | 6.897260540483785e-15 |
| 0.004510274480709981 | RMSE | 3.122502256758253e-17 | 8.326672684688674e-17 | 1.8518173106052416e-15 |
| 9.020548961419924e-05 | RMSE | 7.995991022080595e-19 | 3.06287113727155e-18 | 3.020858303087737e-17 |

Πίνακας 29: Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης Α για $c_{mid}^- = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2, x_3, x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$.



Σχήμα 52: Γράφημα τροχιών $x_1(g), x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Α για $c_{mid}^- = C_T$.



Σχήμα 53: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης A για $c_{mid}^- = C_T$.

4.5 Περίπτωση μελέτης: Γεμισταβίνη

Έχοντας υπολογίσει ήδη τις παραμέτρους του μαθηματικού μοντέλου, οι οποίες είναι διαθέσιμες στον πίνακα 3 του κεφαλαίου 3 και χρησιμοποιώντας ως αρχικές συνθήκες τις περιπτώσεις A) έως H) όπως δίνονται στην ενότητα 4.1, προχωρήσαμε στον υπολογισμό των θεωρητικών σημείων ισορροπίας για $c(t) = c_{\min} < C_T$, $c(t) = c_{\max} > C_T$ και $c(t) = c_{\text{mid}} = C_T$. Και ισχύει, $n = 4$, $C_T = 409.3675575549 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, $c_{\min} = 200 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ και $c_{\max} = 600 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. Επίσης, κάνοντας την προσομοίωση, δημιουργήσαμε τα διαγράμματα των τροχιών, βρήκαμε τα σημεία ισορροπίας της προσομοίωσης και στη συνέχεια τα συγκρίναμε με τα θεωρητικά σημεία ισορροπίας. Παρακάτω, παραθέτουμε τα αποτελέσματα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές της προσομοίωσης είναι πολύ κοντά στις θεωρητικές, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα μικρά σφάλματα. Οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας φαίνονται γραφικά στις επόμενες σελίδες.

4.5.1 C_{\min}

| Θεωρητικά | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Gemcitabine | 0.43653552524877437 | 0.17776592132706015 | 0.17776592132706015 | 0.17776592132706015 |

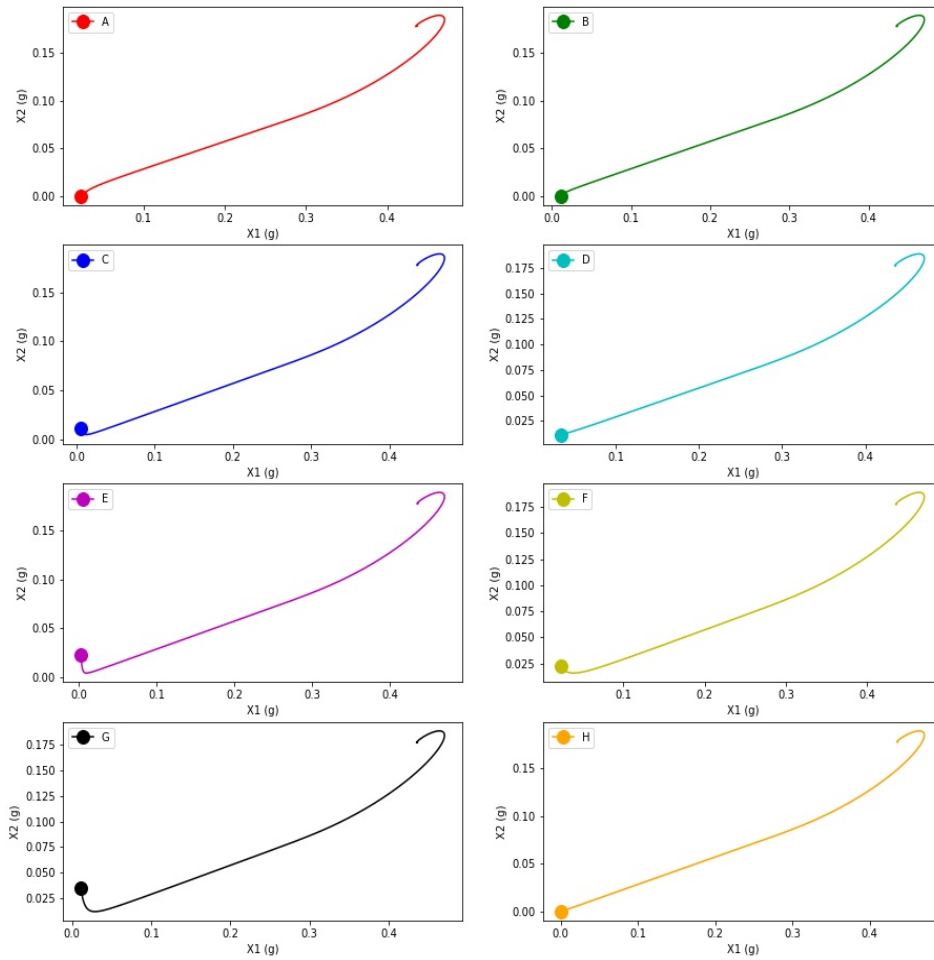
Πίνακας 30: Θεωρητικό σημείο ισορροπίας περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\min} < C_T$. Για όλες τις αρχικές συνθήκες A) έως H) το σημείο ισορροπίας συμπίπτει.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| A | 0.4365355124708514 | 0.17776591623416949 | 0.17776591632928296 | 0.17776591634204078 |
| B | 0.4365355124697451 | 0.1777659161932654 | 0.17776591627526497 | 0.17776591622852353 |
| C | 0.43653551290858866 | 0.17776591619837687 | 0.1777659159085785 | 0.177765915411364 |
| D | 0.43653551236751015 | 0.17776591620019863 | 0.17776591632254218 | 0.17776591639462053 |
| E | 0.43653551238476984 | 0.17776591596222185 | 0.17776591574652095 | 0.17776591545998144 |
| F | 0.4365355124619281 | 0.17776591625638402 | 0.17776591638573874 | 0.17776591643685147 |
| G | 0.4365355117522796 | 0.17776591590010418 | 0.17776591607144349 | 0.1777659163519892 |
| H | 0.43653550950718145 | 0.17776591424630803 | 0.17776591380921777 | 0.1777659140366376 |

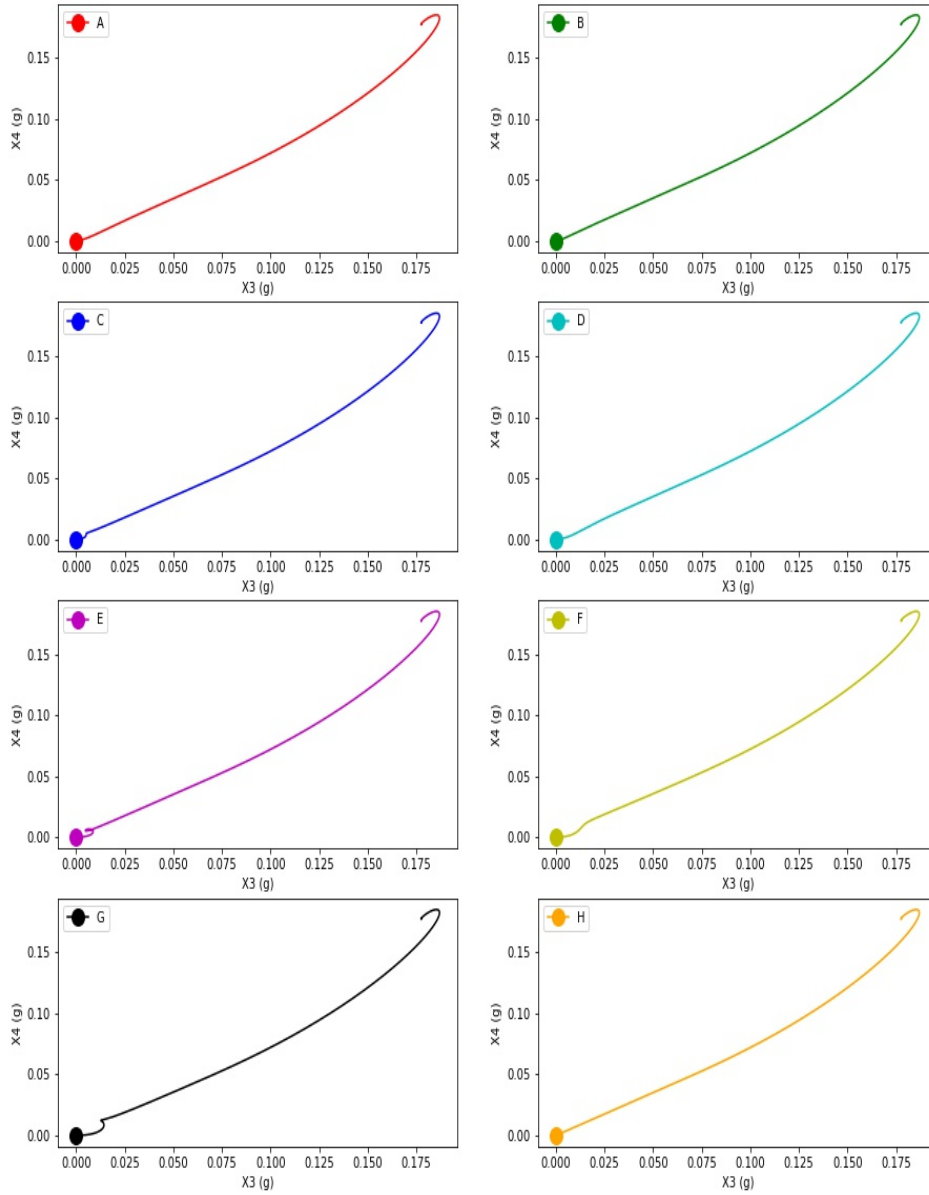
Πίνακας 31: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\min} < C_T$.

| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 1.27779229974756e-08 | 5.092890664748495e-09 | 4.997777192095043e-09 | 4.985019369518895e-09 |
| B | 1.2779029279208487e-08 | 5.133794750422638e-09 | 5.051795176624907e-09 | 5.0985366206734994e-09 |
| C | 1.2340185706616325e-08 | 5.1286832836172636e-09 | 5.418481663355124e-09 | 5.9156961551565246e-09 |
| D | 1.2881264221942246e-08 | 5.126861518656156e-09 | 5.004517966700206e-09 | 4.932439623406282e-09 |
| E | 1.286400452826797e-08 | 5.364838295829344e-09 | 5.5805391974139695e-09 | 5.867078711752072e-09 |
| F | 1.278684624850257e-08 | 5.0706761289820435e-09 | 4.941321407603283e-09 | 4.890208682439834e-09 |
| G | 1.3496494755127486e-08 | 5.426955967946512e-09 | 5.255616664090468e-09 | 4.975070938550985e-09 |
| H | 1.5741592918061542e-08 | 7.080752123522771e-09 | 7.517842376403294e-09 | 7.290422543437813e-09 |

Πίνακας 32: Τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) μεταξύ σημείων ισορροπίας προσομοίωσης και θεωρητικών σημείων ισορροπίας για την περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης και για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 54: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{min}^- < C_T$.



Σχήμα 55: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{min}^- < C_T$.

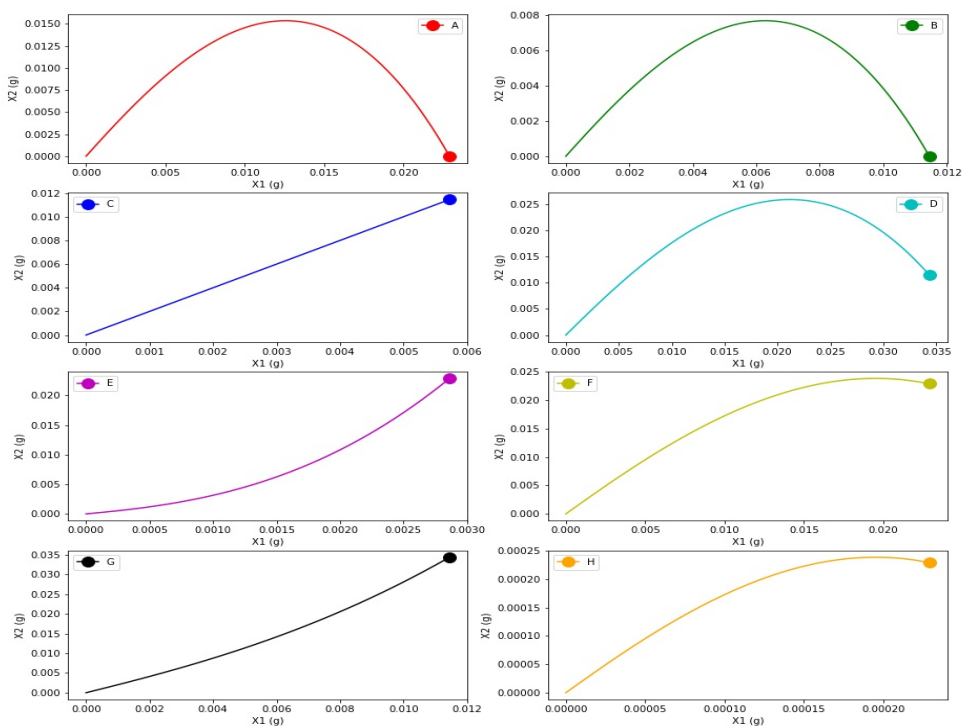
4.5.2 C_{max}

Για την περίπτωση κατά την οποία $c(t) = c_{max}^- > C_T$ ισχύει ότι το σημείο ισορροπίας είναι ένα και ίσο με το μηδέν (0). Συνεπώς, $x_1(g) = x_2(g) = x_3(g) = x_4(g) = 0$.

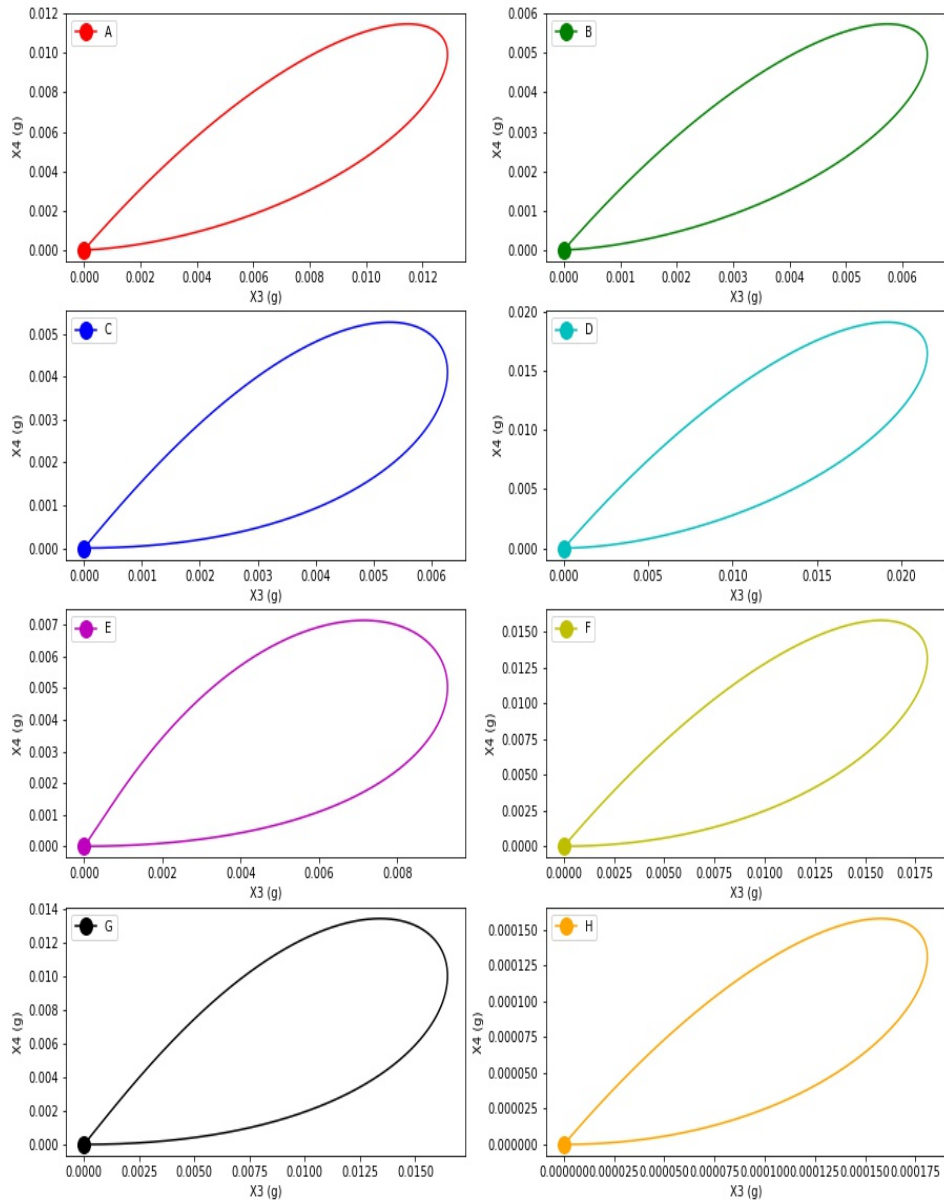
| | $x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| A | 8.714319740356036e-14 | 1.7399479199969503e-13 | 2.8437331268910647e-13 | 4.647735702665406e-13 |
| B | 4.357237587957674e-14 | 8.699894775467612e-14 | 1.4218919246927605e-13 | 2.323909331057674e-13 |
| C | 2.1785828402072986e-14 | 4.349875600622739e-14 | 7.109342034483452e-14 | 1.1619375705907524e-13 |
| D | 1.3071629360106367e-13 | 2.609951779717193e-13 | 4.2656485612112444e-13 | 6.971683452459703e-13 |
| E | 1.0893067747795926e-14 | 2.174968458931327e-14 | 3.5547212027723905e-14 | 5.809761348721584e-14 |
| F | 8.714331099381643e-14 | 1.7399501879098597e-13 | 2.843736838650314e-13 | 4.647741669698904e-13 |
| G | 4.357158173009934e-14 | 8.699736212488961e-14 | 1.42186600475738e-13 | 2.3238669702467823e-13 |
| H | 8.714349584614452e-16 | 1.7399543950383442e-15 | 2.8437161282972527e-15 | 4.6483616947223574e-15 |

Πίνακας 33: Σημεία ισορροπίας προσομοίωσης περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{max} > C_T$.

Δεδομένου ότι το θεωρητικό σημείο ισορροπίας είναι μηδενικό, ο πίνακας παρουσίασης του σφάλματος $RMSE$ μεταξύ θεωρητικών τιμών και τιμών προσομοίωσης παραλείφθηκε, καθώς, υπάρχει ισότητα μεταξύ τιμών προσομοίωσης και σφάλματος $RMSE$. Στη συνέχεια παρουσιάζονται γραφικά οι τροχιές και τα σημεία ισορροπίας.



Σχήμα 56: Γράφημα τροχιών $x_1(g)$, $x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{max} > C_T$.



Σχήμα 57: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{\max}^- > C_T$.

4.5.3 C_{mid}

Αναφορικά με την περίπτωση όπου $c(t) = c_{mid}^- = C_T$, δηλαδή κατά την οποία η σταθερή συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα είναι ίση με το κατώφλι

συγκέντρωσης C_T , το ανώτατο όριο $\frac{\lambda_1}{\lambda_0(1+\frac{(n-1)\lambda_0}{k_1})}$ είναι ίσο με $0.13535639093136217g$.

Ενώ, για τις υπόλοιπες μεταβλητές ισχύει όπως αναφέρεται και στη θεωρία ότι, $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n = \frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$. Στους πίνακες που ακολουθούν, φαίνονται οι τιμές οι οποίες προέκυψαν από την προσομοίωση, καθώς, και την τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος ($RMSE$) ανάμεσα στην τιμή $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ και στις τιμές της προσομοίωσης των $\bar{x}_2 = \dots = \bar{x}_n$. Παρακάτω, φαίνεται επίσης, η γραφική αποτύπωση των τροχιών και των σημείων ισορροπίας.

| | $x_1(g)$ |
|---|------------------------|
| A | 0.022900000000027912 |
| B | 0.011450000000013684 |
| C | 0.005725000000006886 |
| D | 0.03434999999993145 |
| E | 0.0028625000000034565 |
| F | 0.022900000000027627 |
| G | 0.01145000000001382 |
| H | 0.00022900000000027616 |

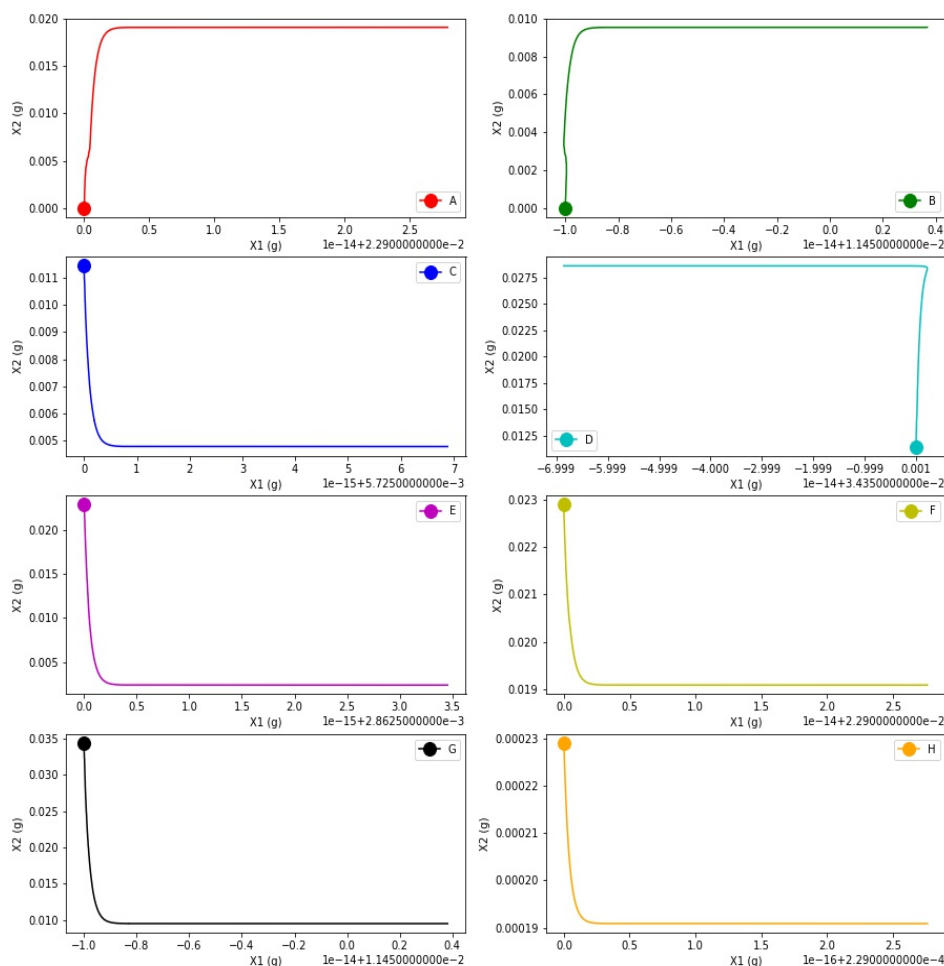
Πίνακας 34: Αποτελέσματα μεταβλητής x_1 από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{mid} = C_T$.

| | $\frac{\lambda_0}{k_1}x_1(g)$ | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|---|-------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| A | 0.01908744612071292 | 0.019087446120712562 | 0.01908744612072295 | 0.019087446120870048 |
| B | 0.009543723060356234 | 0.009543723060356047 | 0.009543723060361178 | 0.009543723060435823 |
| C | 0.004771861530178154 | 0.004771861530177844 | 0.004771861530174699 | 0.004771861530135946 |
| D | 0.028631169180977346 | 0.028631169180978206 | 0.02863116918099368 | 0.028631169181200088 |
| E | 0.002385930765089088 | 0.0023859307650889463 | 0.0023859307650875 | 0.0023859307650672848 |
| F | 0.019087446120712684 | 0.019087446120709832 | 0.019087446120663185 | 0.019087446120264372 |
| G | 0.009543723060356349 | 0.009543723060355735 | 0.009543723060349103 | 0.009543723060261139 |
| H | 0.00019087446120712675 | 0.00019087446120711848 | 0.0001908744612070918 | 0.00019087446120686375 |

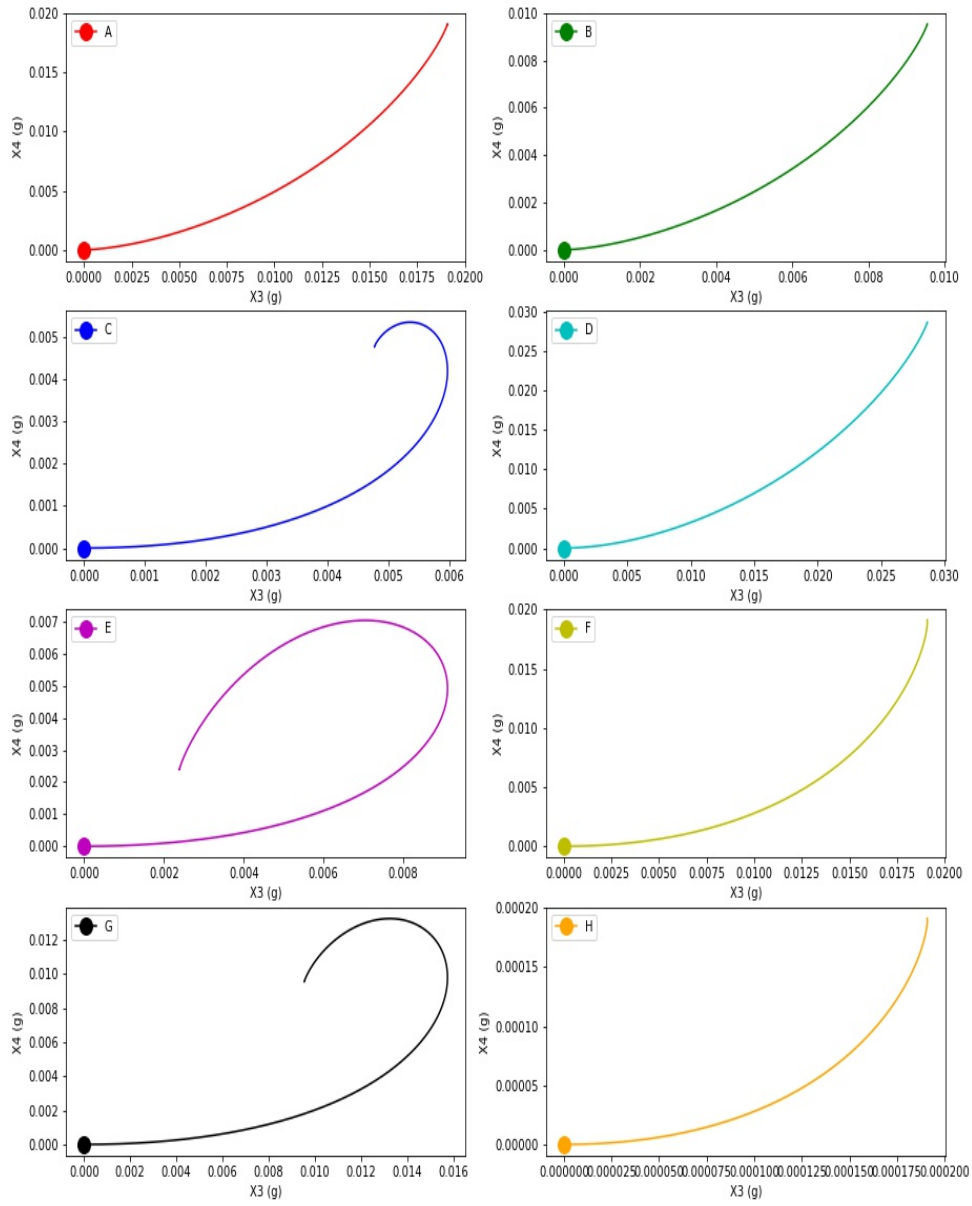
Πίνακας 35: Αποτελέσματα μεταβλητών x_2 , x_3 , x_4 και υπολογισμός της τιμής $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης γεμισταβίνης για $c_{mid} = C_T$.

| $\frac{\lambda_0}{k_1}x_1(g)$ | | $x_2(g)$ | $x_3(g)$ | $x_4(g)$ |
|-------------------------------|------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 0.01908744612071292 | RMSE | 3.5735303605122226e-16 | 1.0030171138097899e-14 | 1.5712778300702723e-13 |
| 0.009543723060356234 | RMSE | 1.8735013540549517e-16 | 4.9439619065339e-15 | 7.958911307781591e-14 |
| 0.004771861530178154 | RMSE | 3.0964814046186007e-16 | 3.4547018024078113e-15 | 4.2207556893991693e-14 |
| 0.028631169180977346 | RMSE | 8.604228440844963e-16 | 1.6334156249797616e-14 | 2.2274196376237398e-13 |
| 0.002385930765089088 | RMSE | 1.4181364416110398e-16 | 1.5881393422567669e-15 | 2.1803305688683494e-14 |
| 0.019087446120712684 | RMSE | 2.851885394505871e-15 | 4.9498599663522214e-14 | 4.4831152679059016e-13 |
| 0.009543723060356349 | RMSE | 6.140921104957897e-16 | 7.245939959155123e-15 | 9.521029797898706e-14 |
| 0.00019087446120712675 | RMSE | 8.267041565201971e-18 | 3.493841500834538e-17 | 2.6300034199067124e-16 |

Πίνακας 36: Τιμή του $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$ από την προσομοίωση της περίπτωσης μελέτης γεμισταβίνης για $c_{mid} = C_T$, σε συνδυασμό με το RMSE των μεταβλητών x_2, x_3, x_4 σε σχέση με το $\frac{\lambda_0}{k_1}\bar{x}_1$.



Σχήμα 58: Γράφημα τροχιών $x_1(g), x_2(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{mid} = C_T$.



Σχήμα 59: Γράφημα τροχιών $x_3(g)$, $x_4(g)$ της περίπτωσης μελέτης Γεμισταβίνης για $c_{mid} = C_T$.

5 Συμπεράσματα

Στις μέρες μας, η υγεία του ανθρώπου απειλείται από διάφορες μορφές καρκίνου, όπως για παράδειγμα καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος του προστάτη, και άλλων. Τόσο η θεραπεία του, όσο και η πρόγνωση της ασθένειας χρειάζονται για να επιτευχθούν τη χρήση πολλών επιστημονικών πεδίων. Μερικά από αυτά είναι η επιστήμη των υπολογιστών, τα μαθηματικά, και η θεωρία αυτομάτου ελέγχου. Θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η ανάπτυξη και εκτίμηση των παραμέτρων μη γραμμικών μοντέλων εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων υπό την επίδραση ενός αντικαρκινικού φαρμάκου.

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στην έννοια του καρκίνου. Αναφέρεται ο ορισμός του, η ιστορία του, και στη συνέχεια παρουσιάζονται τρόποι διάγνωσης και θεραπείας. Επίσης, τονίζεται η σημασία της χρήσης μαθηματικών μοντέλων για τη μοντελοποίηση του καρκίνου και παρουσιάζεται ένα παράδειγμα ενός *in-silico* μαθηματικού μοντέλου εξέλιξης (βλ. αναχαίτισης) συμπαγών καρκινικών όγκων με βάση τη βιοχημική διαδικασία της γλυκόλυσης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφεται αναλυτικά το γραμμικό μοντέλο εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων, με το οποίο ασχολείται η διπλωματική εργασία, χωρίς την επίδραση αντικαρκινικού φαρμάκου. Επιπλέον, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι του μοντέλου για 8 περιπτώσεις μελέτης, ανάγοντας το πρόβλημα της εκτίμησης τους σε αντίστροφο πρόβλημα μη γραμμικής βελτιστοποίησης και κάνοντας χρήση του αλγορίθμου Complex. Σε όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν έχουμε χαμηλά σφάλματα, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τιμές των παραμέτρων και το μοντέλο περιγράφουν "σωστά", δηλαδή με ακρίβεια, την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι αυτό επιβεβαιώνεται και οπτικά από τις αντίστοιχες γραφικές παραστάσεις, όπου υπάρχει σύγκλιση των πειραματικών καμπυλών με τις καμπύλες της προσομοίωσης.

Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται αναλυτικά το γραμμικό μοντέλο εξισώσεων κατάστασης προσομοίωσης της αναχαίτισης καρκινικών όγκων, με το οποίο ασχολείται η διπλωματική εργασία, υπό την επίδραση ενός αντικαρκινικού φαρμάκου. Με αναγωγή σε αντίστροφο πρόβλημα και κάνοντας επίσης χρήση του αλγορίθμου Complex, εκτιμήθηκαν οι παράμετροι του μαθηματικού μοντέλου για 6 περιπτώσεις μελέτης. Σε 4 πειραματόζωα χρησιμοποιήθηκε αντικαρκινικός πράκτορας X, σε ένα αντικαρκινικό φάρμακο A και στο τελευταίο έγινε χορήγηση γεμισιταβίνης. Όπως και στο δεύτερο κεφάλαιο, σε όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν έχουμε χαμηλά σφάλματα και σύγκλιση των πειραματικών καμπυλών με τις καμπύλες της προσομοίωσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι τιμές των παραμέτρων και το μοντέλο περιγράφουν με ακρίβεια την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) των καρκινικών όγκων. Επίσης, έγινε παρουσίαση και εκτίμηση δευτερογενών παραμέτρων που προκύπτουν από την ανάλυση των μοντέλων, οι οποίες δίνουν εξίσου χρήσιμες πληροφορίες, όπως για παράδειγμα τις ημέρες που μπορεί να καθυστερήσει η χορήγηση ενός αντικαρκινικού πράκτορα την εξέλιξη (βλ. αναχαίτιση) ενός καρκινικού όγκου.

Τέλος, στο κεφάλαιο τέσσερα έγινε μελέτη ευστάθειας του μοντέλου καθώς η εύρεση των σημείων ισορροπίας είναι μεγάλης σημασίας, επειδή προσφέρουν την πλήρη κατανόηση των μαθηματικών μοντέλων. Επίσης, χρησιμεύουν στην ανάλυση της ευστάθειας και της συμπεριφοράς ενός δυναμικού συστήματος. Για παράδειγμα, στη θεωρία αυτομάτου ελέγχου η ευστάθεια ενός σημείου ισορροπίας είναι σημαντική για τη σχεδίαση συστημάτων ελέγχου τα οποία θα παραμένουν ευσταθή. Στην περίπτωση της

θεραπείας του καρκίνου μπορούν να βοηθήσουν στην εύρεση της βέλτιστης δόσης φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του ασθενή, η οποία ασυμπτωτικά εξασφαλίζει τη δραματική μείωση του όγκου και επιτρέπει τον καθορισμό του δείκτη χρονικής αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης θεραπείας, βλ. σχετικά και τις αναφορές[13, 14]. Ολοκληρώσαμε με τον υπολογισμό των σημείων ισορροπίας και των τροχιών για τις 6 περιπτώσεις μελέτης του κεφαλαίου τρία και πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές της προσομοίωσης είναι πολύ κοντά στις θεωρητικές τιμές, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τα μικρά σφάλματα.

Βιβλιογραφία

- [1] Maria Papadogiorgaki, Michalis G Kounelakis, Panagiotis Koliou, and Michalis E Zervakis. A glycolysis-based in silico model for the solid tumor growth. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 19(3):1106–1117, 2014.
- [2] American Cancer Society. <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/history-of-cancer.html>.
- [3] WIKIPEDIA. History of cancer. https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_cancer.
- [4] WHO. World health organization. <https://www.who.int/>.
- [5] NHS. National Health Service of England. <https://www.nhs.uk/common-health-questions/operations-tests-and-procedures/what-do-cancer-stages-and-grades-mean/>.
- [6] Otto Warburg. On the origin of cancer cells. *Science*, 123(3191):309–314, 1956.
- [7] Joseph J Casciari, Stratis V Sotirchos, and Robert M Sutherland. Mathematical modelling of microenvironment and growth in emt6/ro multicellular tumour spheroids. *Cell proliferation*, 25(1):1–22, 1992.
- [8] P Magni, M Simeoni, I Poggesi, M Rocchetti, and G De Nicolao. A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumor growth dynamics. *Mathematical biosciences*, 200(2):127–151, 2006.
- [9] Monica Simeoni, Paolo Magni, Cristiano Cammia, Giuseppe De Nicolao, Valter Croci, Enrico Pesenti, Massimiliano Germani, Italo Poggesi, and Maurizio Rocchetti. Predictive pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in xenograft models after administration of anticancer agents. *Cancer research*, 64(3):1094–1101, 2004.
- [10] Sotirios G Liliopoulos and George S Stavrakakis. Adaptive short term ahead tumor growth inhibition prediction subjected in anticancer agents given in combination. In *2019 IEEE 19th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE)*, pages 174–181. IEEE, 2019.
- [11] Panayiotis Bilalis, Dimitrios Skoulas, Anastasios Karatzas, John Marakis, Athanasios Stamogiannos, Chrisida Tsimblouli, Evangelia Sereti, Efstratios Stratikos, Konstantinos Dimas, Dimitris Vlassopoulos, et al. Self-healing ph- and enzyme stimuli-responsive hydrogels for targeted delivery of gemcitabine to treat pancreatic cancer. *Biomacromolecules*, 19(9):3840–3852, 2018.
- [12] Sotirios G Liliopoulos, George S Stavrakakis, and Konstantinos S Dimas. Advanced non-linear mathematical model for the prediction of the activity of a putative anticancer agent in human-to-mouse cancer xenografts. *Anticancer Research*, 40(9):5181–5189, 2020.

- [13] Iason S Mavromatakis, Sotirios G Liliopoulos, and George S Stavrakakis. Optimized intermittent pharmaceutical treatment of cancer using non-linear optimal control techniques. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 17:67–75, 2020.
- [14] Sotirios G Liliopoulos and George S Stavrakakis. Discrete arma model applied for tumor growth inhibition modeling and lqr-based chemotherapy optimization. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 18:141–145, 2021.
- [15] MJ Box. A new method of constrained optimization and a comparison with other methods. *The Computer Journal*, 8(1):42–52, 1965.
- [16] NIH. United States National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/>.
- [17] Stanford MEDICINE. <https://stanfordhealthcare.org/>.
- [18] Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/>.

A Αλγόριθμος Complex

Ο αλγόριθμος Complex[15] είναι αλγόριθμος επίλυσης προβλημάτων βελτιστοποίησης. Αφορά μία μέθοδο γραμμικής αναζήτησης για λύσεις σε προβλήματα που οι αντικειμενικές τους συναρτήσεις είναι μη γραμμικές και έχουν μη γραμμικούς περιορισμούς. Οι περιορισμοί αυτοί είναι δύο ειδών, οι έμμεσοι περιορισμοί (implicit) και οι άμεσοι (explicit) περιορισμοί. Στόχος του αλγορίθμου είναι η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης $f(\mathbf{X})$, όπου f είναι η αντικειμενική συνάρτηση και \mathbf{X} διάνυσμα παραμέτρων για τις οποίες ισχύουν οι περιορισμοί,

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

και

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

Το αρχικό βήμα είναι ο υπολογισμός ενός αρχικού συνόλου σημείων, τα οποία να είναι τυχαία. Παρά ταύτα όμως να ικανοποιούν όλους τους περιορισμούς. Ενώ, τα επαναληπτικά βήματα του αλγορίθμου είναι 4 και περιγράφονται παρακάτω.

1. Εύρεση $k > n + 1$ σημείων, όπου n είναι το πλήθος των παραμέτρων, τα οποία να ικανοποιούν και τους m περιορισμούς. Προτείνεται $k = 2n + 1$. Ξεκινώντας από ένα σημείο το οποίο ικανοποιεί τους περιορισμούς, υπολογίζονται και τα υπόλοιπα k σημεία σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο,

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

,όπου $x_{i,j}$ το i -οστό στοιχείο του \mathbf{X}_j και το $r_{i,j}$ είναι τυχαίος αριθμός στο διάστημα $(0, 1)$. Με την παραπάνω διαδικασία δημιουργούνται σημεία τα οποία ικανοποιούν τους explicit περιορισμούς αλλά όχι απαραίτητα και τους implicit περιορισμούς. Για αυτό το λόγο, μόλις κατασκευαστεί ένα σημείο, ελέγχεται και αν δεν υπάρχει ικανοποίηση των implicit περιορισμών, 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. Όπου το κέντρο βάρους υπολογίζεται ως εξής,

$$\mathbf{X}_0 = \frac{1}{j-1} \sum_{l=1}^{j-1} \mathbf{X}_l \quad (\text{A.4})$$

Αυτή η διαδικασία γίνεται επαναλαμβανόμενα μέχρι το σημείο να ικανοποιεί και τα δύο είδη περιορισμών. Έτσι, όλα τα αρχικά σημεία ικανοποιούν τόσο τους explicit όσο και τους implicit περιορισμούς. Αναφορικά με τις παραβάσεις των explicit περιορισμών, το σημείο μετακινείται, ώστε να βρίσκεται ακριβώς μέσα στα παραβιασθέντα όρια.

2. Για κάθε ένα από τα k σημεία εκτιμάται η τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης. Αντικατάσταση του σημείου \mathbf{X}_h που ανταναχλά στην τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης με τη μεγαλύτερη αξία, με νέο σημείο του οποίου η θέση υπολογίζεται ως εξής,

$$\mathbf{X}_r = (1 + a)\mathbf{X}_0 - a\mathbf{X}_h \quad (\text{A.5})$$

,όπου a είναι σταθερά με τιμή μεγαλύτερη ή ίση του 1 και το \mathbf{X}_0 το κέντρο βάρους όλων των σημείων εκτός του \mathbf{X}_h .

$$\mathbf{X}_0 = \frac{1}{(k-1)} \sum_{l=1, l \neq k}^k \mathbf{X}_l \quad (\text{A.6})$$

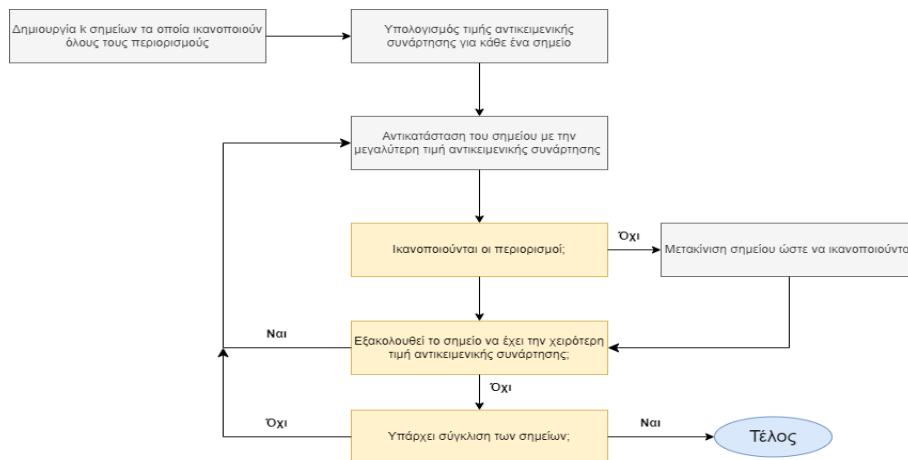
3. Έλεγχος ικανοποίησης περιορισμών για το νέο σημείο \mathbf{X}_r . Σε περίπτωση που ικανοποιούνται όλοι οι περιορισμοί και η αντικειμενική συνάρτηση στο σημείο \mathbf{X}_r είναι μικρότερη από την αξία της αντικειμενικής συνάρτησης στο σημείο \mathbf{X}_h , τότε γίνεται αντικατάσταση του σημείου \mathbf{X}_h από το \mathbf{X}_r και επιστρέφουμε στο βήμα 2 του αλγορίθμου. Εάν η αντικειμενική συνάρτηση στο σημείο \mathbf{X}_r είναι μεγαλύτερη ή ίση από την αξία της αντικειμενικής συνάρτησης στο σημείο \mathbf{X}_h , δημιουργείται νέο σημείο \mathbf{X}_r με $a = a/2$ στην εξίσωση A.5 και ελέγχεται εάν $f(\mathbf{X}_r) < f(\mathbf{X}_h)$. Για όσο συνεχίζει να ισχύει $f(\mathbf{X}_r) > f(\mathbf{X}_h)$, μειώνεται η τιμή του a και γίνεται επανυπολογισμός έως ότου να ισχύσει $f(\mathbf{X}_r) < f(\mathbf{X}_h)$ ή να ισχύει $a < 10^{-6}$. Όταν το a έχει πέσει κάτω από 10^{-6} και δεν έχει επιτευχθεί το $f(\mathbf{X}_r) < f(\mathbf{X}_h)$, τότε, το σημείο \mathbf{X}_r διαγράφεται και επιστρέφουμε στο βήμα 2 χρησιμοποιώντας τη δεύτερη μεγαλύτερη τιμή αντικειμενικής συνάρτησης. Ακολουθούν οι έλεγχοι του νέου σημείου \mathbf{X}_r για την ικανοποίηση των περιορισμών. Στην περίπτωση όπου παραβιάζεται κάποιος explicit περιορισμός, το σημείο μετακινείται μέσα στο παραβιασμένο όριο. Εάν ωστόσο υπάρχει παραβίαση στους implicit περιορισμούς, το σημείο μετακινείται σε νέα θέση σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο

$$(\mathbf{X}_r)_{new} = \frac{1}{2}(\mathbf{X}_0 + \mathbf{X}_r) \quad (\text{A.7})$$

4. Τέλος, γίνεται ο έλεγχος σύγκλισης για τερματισμό του αλγορίθμου. Σύγκλιση έχουμε, όταν η απόσταση μεταξύ δύο οποιονδήποτε σημείων $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2, \dots, \mathbf{X}_k$, είναι μικρότερη από σταθερά ϵ_1 με πολύ μικρή τιμή ή όταν η τυπική απόκλιση της τιμής της αντικειμενικής συνάρτησης είναι μικρότερη από σταθερά ϵ_2 με πολύ μικρή τιμή, δηλαδή,

$$\left\{ \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k [f(\bar{\mathbf{X}}) - f(\mathbf{X}_j)]^2 \right\}^{\frac{1}{2}} \leq \epsilon_2 \quad (\text{A.8})$$

με $\bar{\mathbf{X}}$ να είναι το κέντρο βάρους όλων των σημείων και ϵ_1, ϵ_2 θετικά. Παρακάτω, είναι διαθέσιμο το διάγραμμα ροής του αλγορίθμου.



Σχήμα 60: Διάγραμμα ροής αλγορίθμου Complex.