



ÓBUDAI EGYETEM
ÓBUDA UNIVERSITY

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

KEMOTERÁPIÁS KEZELÉSEK IN SILICO OPTIMALIZÁLÁSA

Szerző(k):

Dömény Martin Ferenc

mérnökinformatikus MSc. szak, I. évf.

Konzulens(ek):

Dr. Drexler Dániel András

egyetemi docens

Puskás Melánia

doktorandusz hallgató

Budapest, 2024. november 07.

Tartalomjegyzék

Nomenklatúra	3
1. Bevezetés	5
2. Elméleti háttér	8
2.1. A tumor dinamikát leíró matematikai modell	8
2.2. Terápia generálására alkalmazott módszerek	11
2.3. Költséghatékonysági elemzéshez alkalmazható mutatók	17
3. Megvalósítás	19
3.1. Terápia generálása genetikus algoritmussal	19
3.2. Terápia generálása epszilon megkötés módszerrel	22
3.3. Kritikus megfigyelési intervallumok meghatározása	24
4. Eredmények	31
4.1. A terápiák összehasonlítása túlélés szempontjából	31
4.2. A terápiák kiértékelése különböző gazdasági mutatók alapján	35
4.3. Gazdasági mutatók érzékenységvizsgálata	37
5. Konklúzió	40
Irodalomjegyzék	42
Ábrák jegyzéke	50

Nomenklatúra

a	: Tumor növekedési ráta
b	: Inhibíciós ráta, mely nálunk a gyógyszer maximális hatását jelöli
C_i	: i -edik gyermekelem
$C_{\text{dózis}}$	: Dózis ára
C_{extra}	: Extra kórházi költségek ára
C	: Mutációs függvény skálázó tagja
c	: Módosított klírens
E	: Egyedek halmaza
E_i	: Az egyedek halmazából kiválasztott i -edik egyed
ED_{50}	: Medián effektív dózis
f_1	: Az első fitness függvény, amely a tumortérfogatot minimalizálja
f_2	: A második fitness függvény, amely a beadott dózisokat minimalizálja
F	: A fitness függvényeket tartalmazó vektor
G	: Maximális generáció szám
h_i	: Az i -edik egyenlőség típusú megszorítás
k_1	: A gyógyszer áramlási sebességi együtthatója a centrális kompartmentből a perifériás kompartmentbe
k_2	: A gyógyszer áramlási sebességi együtthatója a perifériás kompartmentből a centrális kompartmentbe
L	: Virtuális páciensek/egerek darabszáma
l	: A célfüggvények száma
lb	: A dózisok alsó határa
m_1	: Az egyenlőtlenség típusú megszorítások száma
m_2	: Az egyenlőség típusú megszorítások száma
M	: Mutációs függvény
n	: Nekrotikus ráta
N	: Kísérleti idő hossza napokban
p_1	: Gyermekelemet előállító egyik szülő
p_2	: Gyermekelemet előállító másik szülő
P^*	: A Pareto optimális megoldások halmaza
PF	: A Pareto front
Q	: A megoldások száma a Pareto fronton

r	: Egyenletes eloszlásból generált véletlen szám
R_1	: Napi tumor térfogathoz tartozó súly
R_2	: Napi dózishoz tartozó súly
$S(t)$	: Adott időpontban a túlélés valószínűsége
s	: A mutációs függvény skála paramétere
t_i	: A i -edik injekció időpontja
u	: Injekciós ráta
u_0	: Kezdeti injekció
u_b	: A dózisok felső határa
U_i	: az i -edik napon beadott dózis mennyisége
U_{max}	: A maximálisan beadható dózis mennyisége
V	: Tumor becsült térfogata
W_{avg}	: Egy nő átlagos testtömege
w	: Kimosódási ráta
W_1	: Összdózishoz tartozó súly
W_2	: Kezelés végén lévő tumor térfogathoz tartozó súly
x_1	: Élő tumorsejt térfogat időfüggvénye
$x_1(0)$	: Élő tumorsejt térfogat kezdeti értéke
x_2	: Halott tumorsejt térfogat időfüggvénye
$x_2(0)$	: Halott tumorsejt térfogat kezdeti értéke
x_3	: Centrális kompartmentben (vérben) lévő gyógyszer szérumszint időfüggvénye
x_4	: Perifériás kompartmentben (szövetekben) lévő gyógyszer szérumszint időfüggvénye
y	: Teljes tumor térfogat időfüggvénye
Y	: Teljes tumor térfogat aktuális értéke
Y_i	: Az i -edik napon vett tumor térfogat
Y_{end}	: A kezelés végén lévő tumor térfogat
Y_{max}	: A maximális tumor térfogat a normáláshoz
Y_{ref}	: Referencia tumor térfogat
α	: Dózis alsó határvektora
β	: Dózis felső határvektora
β_1	: Az első bázisfüggvény
β_2	: A második bázisfüggvény
ϵ	: Az epszilon megkötés módszernél lefixált költségfüggvény értéke
η	: Exponenciális eloszlás paramétere
μ	: A laplace eloszlás lokációs paramétere
φ_i	: Az i -edik napon vett tumor térfogat referenciától való eltérése
ξ	: A Laplace eloszlás sűrűségfüggvényének meredekségét befolyásoló paraméter
Ω	: Az összes lehetséges megoldás halmaza

1. fejezet

Bevezetés

Az orvostudományban elért jelentős fejlődések ellenére a daganatos megbetegedések ma is emberek millióinak az életét követelik világszerte. Az informatika rohamos fejlődésének köszönhetően lehetőség nyílik a rákkutatás új szintre emelésének, közelebb juttatva az emberiséget a betegség legyőzéséhez. 2022-ben a WHO becslései alapján 20 millió újonnan regisztrált daganatos megbetegedés, és 9,7 millió elhalálozás volt világszerte. Megközelítőleg minden ötödik ember az élete során elszenved valamilyen rákos megbetegedést, és nagyjából kilencből egy férfi és 12-ből egy nő rákos megbetegedésben hal meg [1]. A WHO statisztikái szerint továbbá erős összefüggés van a rákos megbetegedések észlelése és kezelése, valamint az adott ország fejlettségi szintje között (különösen mellrák esetén). Fejlettebb országokban 12-ből egy nőnél diagnosztizálnak mellrákot az élete során és 71-ből egy ember hal meg a betegségben. Viszont a kevésbé fejlett országokban csak 27-ből egy embernél diagnosztizálják a betegséget és 48-ból egy esetben lesz halálos kimenetelű [1]. Ez annak köszönhető, hogy a kevésbé fejlett országokban nincs annyi lehetőség szűrővizsgálatokon részt venni, vagy a kórházak nincsenek megfelelően felszerelve a kezelések végrehajtására.

A daganatos megbetegedések Magyarországon is súlyos problémát jelentenek az egészségügy számára. 2023-ban 70 933 új daganatos beteget regisztráltak, amely növekvő tendenciát mutat az elmúlt évekhez képest a KSH legfrissebb adatai szerint [2]. A nők körében a leggyakoribb ráktípus a mellrák, amely az összes ráktípus 24%-át tette ki Magyarországon 2022-ben [3]. A daganatos megbetegedések az elmúlt 30 évben is végig vezették a halálozási statisztikákat, amelynek oka, hogy továbbra sem létezik olyan gyógymód, amely 100%-ig hatásos lenne. Egyes ráktípusok túlélési aránya még a fejlettebb európai országokban is kevesebb, mint 20% [4]. Magyarországon 18,4% a valószínűsége, hogy egy adott ember rákos megbetegedésben hal meg 75 éves koráig [3]. Az emberi életkor előrehaladtával egyre nagyobb az esélye annak, hogy valaki rákos megbetegedést kapjon. Magyarországon 2022-ben a 75 éves kor előtt kialakuló daganatos megbetegedés valószínűsége 33,4%-volt a WHO adatai szerint [3]. Ennek oka valószínűleg az, hogy a különböző kockázati tényezőknek hosszabb idejük van kifejteni a hatásukat. Emellett idősebb korban csökken a sejtek javító mechanizmusának hatékonysága is, ami tovább növeli a rák kialakulásának esélyét. A leggyakoribb kockázati tényezők között szerepel a dohányzás, az alkoholfogyasztás, az egészségtelen étkezési szokások, a testmozgás hiánya és a légszennyezés [5].

Ma a daganatos megbetegedéseket többféle módon igyekeznek kezelni az orvoslásban. Léteznek helyi hatású kezelések, mint például a sebészeti eljárás vagy a sugárterápia, amelyek célzottan képesek a test egy adott területét célozva kifejteni a hatásukat. A különböző gyógyszeres kezelése-

ket, például kemoterápiát, immunterápiát vagy hormonterápiát gyakran "szisztémás" kezeléseknek nevezik, mivel az egész szervezetre hatással lehetnek, hiszen a keringési rendszerbe jutó anyagok a test bármely részében lévő daganatos sejteket eléri, és kifejti rájuk a hatásukat [6]. Ezen kezelések legnagyobb hiányossága, hogy átlagra vannak tervezve, nem pedig egyénre, ezáltal csak kis mértékben veszik figyelembe a páciensek egyedi paramétereit. A leggyakrabban alkalmazott kemoterápia során a páciens által tolerálható legmagasabb dózist kapják a betegek bizonyos időintervallumonként a teljes kezelés alatt. A nagy dózisok a magas toxicitás és a páciens életminőségének jelentős romlása mellett általában a gyógyszerrezisztencia kialakulásához is hozzájárulnak [7]. Leginkább a szilárd tumorok esetén, a nagy dózisok gyorsan megölik a kemoterápiára érzékeny tumorsejteket, hátrahagyva a rezisztens sejteket, hogy azok újra elszaporodhassanak. Ez az esetek többségében relapszushoz (a daganat kiújulásához és a tünetek visszatéréséhez) vezet [8, 9, 10]. Ebből kifolyólag kiemelten fontos, hogy csökkentsük a beadott dózis mennyiségét és személyre szabjuk a dózisok között eltelt időt. Az összdózis csökkentése a beteg életkörülményeinek javítása mellett gazdaságilag is tagadhatatlan előnyökkel járna, mivel a kezelések ára igen magas. Tekintve, hogy ez a világon a második legtöbb áldozatot követelő betegség, így nem véletlen, hogy az egészségügyre hatalmas pénzügyi terhet ró. A világ évente több milliárd dollárt költ a rák elleni harcra és ez a jövőben csak növekedni fog az előrejelzések alapján [11]. A szegényebb országokban gyakran a kemoterápia az egyetlen járható út, mivel a célzott terápiákhoz (pl. sugárterápiához) szükséges berendezések ára magas, így csak korlátozott számban (vagy egyáltalán nem) érhetőek el ezek a kezelések. Emellett léteznek olyan ráktípusok, mint például a tripla negatív emlőrák (TNBC), amelyekre más terápiák hatástalanok, így csak a kemoterápia alkalmazható [12]. Ezért is kiemelten fontos, hogy a kemoterápiát fejlesszük és optimalizáljuk. Ma az informatika fejlődésével egy új irányvonal jelenik meg, a számítógépes szimulációk és optimalizációk vonala, amely segítségével személyre szabott kezeléseket tudunk kifejleszteni és ezeket olcsóbban, kevesebb gyógyszer felhasználásával megvalósítani.

A kutatás, amelybe lehetőségem adódott csatlakozni a kemoterápia hatékonyságának növelését tűzte ki célul. A kutatás során rákos egereket kezelünk kemoterápiás szerekkel és a belőlük származó mérésekből becsüljük a paramétereket, melyek kezdeti értéként szolgálnak az optimális terápia megalkotásához. Ez egy interdiszciplináris kutatás, a csoportban orvosokkal, mérnökökkel és informatikusokkal közösen dolgozzuk ki az új módszereket a kemoterápia fejlesztése érdekében. Több különböző megközelítést alkalmazunk, például fuzzy és modell prediktív rendszereket [13], neurális hálózatokat [14, 15] és globális optimalizációs módszereket [16, 17]. Ebből az én elsődleges feladatom egy terápia generáló algoritmus megalkotása, amely képes egyénre és hasonló páciensekből álló pácienshalmazra egy optimális terápiát generálni. Ez egy komplex keresési térrel rendelkező keresési és optimalizációs probléma. A terápia optimalizálásához szükség van egy olyan matematikai modellre, amely képes figyelembe venni a páciensek egyedi paramétereit, valamint képes leírni a beadott gyógyszer hatására a tumor térfogat megváltozását és annak dinamikáját. A modell segítségével képesek vagyunk leszimulálni a tumor reakcióját a beadott dózisokra [18]. A modellhez szükséges páciens paramétereket modellillesztéssel kapjuk, az állatkísérletekből származó tumor térfogat mérésekből.

A munkám több szakaszból tevődik össze. Először készítettem egy genetikus algoritmust, amely képes személyre szabott terápiát generálni virtuális páciensekre, majd csoportos terápiát is generáltam pácienshalmazokra [19, 16]. Ezt követően megvizsgáltam, hogy hogyan lehet hatékonyan csoportosítani a pácienseket a tumordinamika alapján [20]. Ezután meghatároztam időintervallumokat, amelyeken detektálni lehet a paraméterváltozásokat és módosítani lehet a páciensek

csoportosítását [21]. A genetikus algoritmus alapú terápia optimalizálás során az algoritmus egyetlen optimális terápiát generált a költségfüggvényben megadott súlyoknak megfelelően. Ezt követően elkezdtem ismerkedni a többcélú optimalizáló algoritmusokkal. Ezekkel az algoritmusokkal olyan kezeléseket tudunk generálni, amelyek optimálisnak tekinthetők több célfüggvény tekintetében is egyszerre. Megvizsgáltam, hogy mi lenne, ha meg tudnánk határozni az összes lehetséges optimális kezelést, azaz a legjobb egyensúlyi állapotokat a tumortérfogat csökkentése és a dózisok minimalizálása között. Ezek a megoldások egy úgy nevezett Pareto fronton helyezkednek el, aminek a meghatározása egy fontos lépés a kutatásomban. Ehhez az irodalomban gyakran használt NSGA-II algoritmust is kipróbáltam, majd ezt összehasonlítottam az epsilon megkötés (epsilon-constraint) módszerrel. Az eredmények alapján az epsilon megkötés módszer jobbnak bizonyult, így a kutatásaim további szakaszaiban azt használtam. A kutatás távlati célja egy a mesterséges hasnyálmirigyhez hasonló eszköz [22], amely képes folyamatosan monitorozni a páciens paramétereit, a vérben lévő gyógyszer szintet és a tumor dinamikáját és ennek megfelelően adagolni a gyógyszert. Ezt azonban még a jelenlegi technológia nem teszi lehetővé. Jelenleg a terápia adagolása injekciókon keresztül történik, és különböző képalkotó modalitások segítségével nyerhetünk betekintést a tumorban lejátszódó folyamatokba [23]. Kísérleti egereken már létezik beültethető gyógyszeradagoló rendszer [24], illetve embereknél is elérhetőek különböző gyógyszeradagoló pumpák, azonban ezek még nincsenek elterjedve daganatos megbetegedések esetén [25, 26]. Korábbi munkám során megvizsgáltam, hogy amennyiben ez a technológia elérhetővé válna, hogyan érdemes megfigyelni a beteget a kezelése során, hogy minimalizálni tudjuk a kórházban töltött idejét, ezzel is hozzájárulva a páciensek mentális egészségének a növeléséhez [21].

Jelen dolgozatom fő célja, hogy az általam generált terápiákat a jelenleg alkalmazott standard klinikai eljárással összehasonlítsam, majd kiértékeljem egészségügyi és közgazdaságtani szempontok szerint. Megvizsgálom a legfontosabb mutatókat, amelyek alapján eldönthető, hogy melyik terápiát érdemes alkalmazni. Ilyen fontos mutatók lehetnek a kezelés ára, vagy a páciens életminőségére gyakorolt hatás. Mivel ezek a mutatók rengeteg tényezőtől függenek, végzek egy érzékenységvizsgálatot is, hogy a módszerek robusztussága is láthatóvá váljon. A dolgozat végén egy képet kapunk az általam elkészített algoritmusok költséghatékonyságáról, valamint kiderül, hogy megérné-e alkalmazni azokat a klinikumban. Változás továbbá az előző munkáimhoz képest, hogy a korábban megalkotott genetikus algoritmus egy továbbfejlesztésen esett át, melyet szintén részletezek a dolgozatban.

A 2. fejezet 2.1. alfejezetében ismertetem a tumor dinamikát leíró matematikai modellt [18, 27], a 2.2. alfejezetben a terápia generálására alkalmazott módszereket részletezem, majd a 2.3. alfejezetben vezetem be azokat a mutatókat, melyeket a terápiák költséghatékonysági elemzésénél fogok alkalmazni. A 3. fejezetben az alkalmazott evolúciós algoritmusok felépítését és működését ismertetem. Összesen három terápiát fogok kiemelni. Az egyik a továbbfejlesztett genetikus algoritmussal generált terápia, további kettőt pedig az epsilon megkötés módszer segítségével generált Pareto frontról választok ki. Ebben a fejezetben kitékintek arra is, hogy hogyan határoztam meg olyan kritikus megfigyelési intervallumokat, ahol érdemes a pácienseket felülvizsgálni a kezelések alatt. A 4. fejezet tartalmazza az eredményeket, ahol a 4.1. alfejezetben összehasonlítom az algoritmusok által nyújtott terápiákat túlélés szempontjából, majd a 4.2. alfejezetben gazdasági mutatók segítségével értékelem ki a létrehozott kezeléseket és a 4.3. alfejezetben érzékenységvizsgálatot végzek a gazdasági mutatókon. Az 5. fejezetben levonom a konklúziót az eredmények alapján, illetve szót ejtek a továbbfejlesztési lehetőségekről.

2. fejezet

Elméleti háttér

2.1. A tumor dinamikát leíró matematikai modell

A tumor növekedésének és a gyógyszer áramlásának szimulálásához szükség van egy matematikai modellre, ami felhasználható a terápia optimalizálására. Az irodalomban többféle matematikai modell létezik, amely képes leírni a tumor dinamikáját. A leggyakrabban használt modellek közt van a Gompertz és a Hahnfeldt modell. A Gompertz modellt leggyakrabban állatok és növények növekedésére és rákos sejtek osztódásának leírására használják. Ez a modell képes modellezni a tumornövekedési ráták exponenciális csökkenését [28, 29]. A másik gyakran használt modell, a Hahnfeldt modell, nemlineáris egyenleteket használva határozza meg a tumor és az érrendszer dinamikáját, de ezt anélkül, hogy figyelembe venné a gyógyszerek szervezeten belüli mozgását [30]. Elterjedtek továbbá a lineáris és exponenciális tumor növekedési modellek, és ezek kombinációi [31, 32, 33].

Az általunk felhasznált matematikai modell egy differenciálegyenlet-rendszer, amely tartalmaz lineáris kifejezéseket és egy nemlineáris tagot is. Az egyenletek képesek leírni a tumordinamikát, a farmakokinetikát, és a farmakodinamikát [34]. Ez a differenciálegyenlet-rendszer a következőképpen írható fel [27]:

$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3}, \quad (2.1)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} - wx_2, \quad (2.2)$$

$$\dot{x}_3 = -(c + k_1)x_3 + k_2 x_4 + u, \quad (2.3)$$

$$\dot{x}_4 = k_1 x_3 - k_2 x_4. \quad (2.4)$$

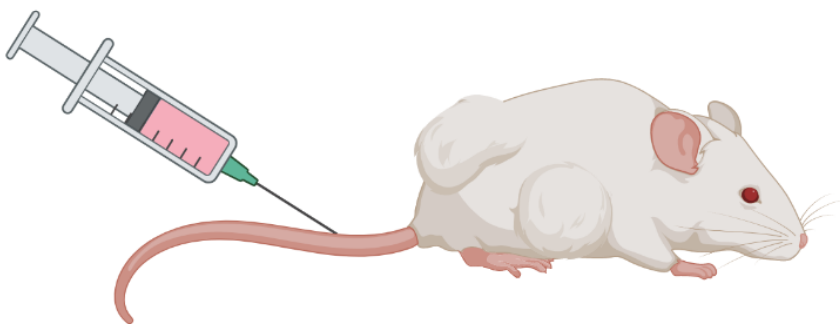
A fenti egyenletek állapotváltozói különböző időfüggvényeket jelölnek. Az élő tumorsejtek térfogatának időfüggvénye x_1 [mm³], a halott tumorsejtek térfogatának időfüggvényét x_2 [mm³] jelöli. A központi rekesz (kompartment) gyógyszer szintjét adja meg x_3 [mg/kg], mely esetünkben a vérben lévő gyógyszer szintjének időfüggvénye. A rendszer bemenete u , mely az injekciós ráta [mg/kg/nap], ezt fecskendezzük a központi rekeszbe. A szövetekben lévő gyógyszer szintjének időfüggvénye x_4 [mg/kg]. A rendszer kimenetét az élő tumorsejt térfogat és a halott tumorsejt térfogat összege határozza meg és y jelöli, azaz

$$y = x_1 + x_2. \quad (2.5)$$

Az in vivo kísérleteink során a méréseket digitális tolómérővel végezzük, így y a mért változó, hiszen így csak az egerek teljes tumor térfogatát tudjuk mérni. A mérés rendkívül nehézkes, ugyanis a tumor az esetek többségében amorf és a bőr alatt helyezkedik el. Mivel a tolómérővel csak a tumor szélességét és hosszúságát tudjuk mérni, így a teljes térfogatot közelítjük a

$$V = \frac{\pi}{2} (\text{szélesség} \cdot \text{hosszúság})^{3/2} \quad (2.6)$$

képlettel [35]. A 2.1. ábra szemlélteti a kísérletekben mért tumorok elhelyezkedését és formáját az egér testén, illetve azt, hogy a farki vénán keresztül történik az egerek kezelése. A megvalósítás során használt egyedi paraméterek (melyek jelentését és mértékegységét a 2.1. táblázat foglalja össze) értékei hasonló egerekből mért adatok alapján paraméteridentifikáció segítségével álltak elő.



2.1. ábra. Egy daganatos egeret reprezentáló ábra. Az egereket a farki vénáján keresztül kezeljük a kísérletek során.

Paraméter	Leírás	Mértékegység
a	Tumor növekedési ráta	1/nap
b	Inhibíciós ráta	1/nap
c	Módosított klírensz	1/nap
ED_{50}	Medián effektív dózis	mg/kg
k_1	A gyógyszer áramlási sebességi együtthatója a centrális kompartmentből a perifériás kompartmentbe	1/nap
k_2	A gyógyszer áramlási sebességi együtthatója a perifériás kompartmentből a centrális kompartmentbe	1/nap
n	Nekrotikus ráta	1/nap
w	Kimosódási ráta	1/nap

2.1. táblázat. A modell paramétereinek leírása és mértékegysége

Mivel a kísérletekben a páciensek injekciókon keresztül kapják meg a kezelést, így a rendszer bemenete impulzív bemenetként modellezhető. A beinjektált gyógyszer növeli az x_3 értékét, és az idő előrehaladtával a tumorsejtek elkezdnek csökkenni a megnövekedett gyógyszer szint következtében. Tekinthejük úgy, mintha x_3 -ban egy szakadás valósulna meg. Az injekció idejét t_i -vel jelöljük ($i = 1, 2, \dots, N$, ahol N az injekciók száma). Ezek alapján a rendszer bemenete a következőképpen írható fel [36]:

$$\mathbf{x}(t_i^+) = \mathbf{x}(t_i^-) + (0 \ 0 \ 1 \ 0)^T u(t_i), \quad (2.7)$$

ahol $u(t_i)$ [mg/kg] a beadott dózis mennyisége t_i napon. A kezdeti állapot $\mathbf{x}(t_i) = (x_0 \ 0 \ u_0 \ 0)^T$ ahol $x_0 > 0$ és $u_0 \geq 0$. Ez az impulzív rendszer felfogható úgy, mintha egy kezdeti érték problémát oldanánk meg minden $[t_i^+, t_{i+1}^-)$ intervallumon, ahol a kezdeti értékeket (2.7) adja a t_i^+ időpontban [36, 37]. Minden páciens maximum egy darab injekciót kap naponta. A még realiztikusabb szimuláció érdekében a páciensek csak kedden és pénteken kapnak dózist minden héten [38]. A dózisok 0 és 8 mg/kg között mozoghatnak a valóságban alkalmazott kísérleti protokoll alapján.



A (2.8) - (2.13) kémiai analógia szemlélteti a (2.1) - (2.4) differenciálegyenletekben modellezett folyamatokat [39]. Az X_1 az élő tumorsejtet reprezentáló fiktív anyagfajta, az X_2 a halott tumorsejtet reprezentáló fiktív anyagfajta, X_3 a vérben lévő gyógyszer szintet jelöli, az X_4 pedig a szövetekben lévő gyógyszer szintet adja meg [27]. A (2.8) lépésben az X_1 élő tumorsejt osztódásának sebességét az a tumor növekedési ráta határozza meg. A (2.9) lépésben az élő tumorsejtekből (X_1) az n nekrotikus ráta által meghatározott sebességgel lesznek halott tumorsejtek (X_2). A (2.10) lépésben a halott tumorsejtek kimosódásának (felszívódásának) sebességére van hatással a w kimosódási ráta.

A (2.11) reakcióegyenlet a gyógyszer farmakodinamikáját írja le. A maximális gyógyszerhatást a b sebességi együttható, a medián effektív dózist az ED_{50} paraméter jelöli. Az ED_{50} paraméter azt a gyógyszerkoncentrációs szintet adja meg, ahol a gyógyszer hatása éppen 50 %-os. A (2.12) reakció írja le a gyógyszer áramlását a vér és a szövetek között k_1 és k_2 konstans sebességi rátával, ez a reakció tulajdonképpen egy kétkompartment modell segítségével valósul meg. Ebben az esetben centrális kompartmentnek szokás nevezni a vért és perifériás kompartmentnek a szöveteket. A (2.13) írja le a gyógyszer kiürülését a szervezetből, amely sebességét a c sebességi együttható befolyásolja [15].

2.2. Terápia generálására alkalmazott módszerek

A matematikai modell (2.1)-(2.4) segítségével le tudjuk szimulálni a tumor reakcióját a beadott dózisok függvényében, majd meg tudjuk keresni az optimális terápiát a pácienseknek, vagy a páciensek egy halmazának. Korábbi munkáim során több megközelítést alkalmaztam a terápiák optimalizálására. A terapia optimalizálása során két fő célunk van: csökkenteni a páciensek tumortérfogatát és minimalizálni a beadott dózisok mennyiségét.

A kutatásom első szakaszában egy genetikusan algoritmust alkalmaztam, amely több fejlődési szakaszon esett át. Az első szakaszban képes volt személyre szabott terápiát generálni, a páciens paraméterek figyelembevételével. A következő szakaszban kiterjesztettem az algoritmust hasonló páciensekből álló pácienshalmazokra, hogy egy egységesen működő terápiát lehessen létrehozni sok páciensre egyszerre. Ennek a létjogosultságát az adta, hogy a valóságban ahhoz, hogy minden páciensnek ismerjük a paramétereit, rengeteg mérést kell végeznünk, amik növelik a terapia költségét. Ha ki tudunk jelölni egy populációt, amelynek feltételezzük, hogy hasonlóak a fiziológiai paramétereik, akkor, ha jön egy új beteg, nem kell költséges méréseknek alávetni, hanem csak besoroljuk a megfelelő csoportba és kaphatja a csoportra szabott terápiát. A következő szakaszban megvizsgáltam, hogy hogyan lehetne hatékonyan csoportosítani a pácienseket és megvizsgáltam azt is, hogy hogyan lehet detektálni, hogy a számukra megfelelő kezelést kapják-e a páciensek [21]. A következő lépésként szétbontottam a korábban alkalmazott költségfüggvényt két komponensre, és kipróbáltam két többcélú optimalizáló eljárást. A két algoritmus az NSGA-II és az epsilon megkötés módszer volt. Az eredmények alapján az epsilon megkötés módszer bizonyult hatékonyabbnak a problémánkra, így a továbbiakban ezt használtam. A következő alfejezetekben a genetikusan algoritmus működését és az epsilon megkötés módszer általános működését írom le.

Genetikusan algoritmus

A genetikusan algoritmusok populáció alapú, metaheurisztikus optimalizáló algoritmusok, amelyek az 1980-90-es években alkottak meg [40, 41]. Az ilyen algoritmusok nem garantálják az optimális megoldás megtalálását, ugyanakkor egy megfelelően jó közelítést képesek adni a legtöbb problémára belátható időn belül. Az alapötlet az evolúció és a természetes kiválasztódás modellezése, különböző programozási módszerek segítségével. Az algoritmus egy virtuális populáció egyedeit tekinti a probléma lehetséges megoldásainak, majd különböző genetikusan operátorok segítségével "kitenyészt" az optimális megoldást. A genetikusan algoritmusban az egyedek (nevezhető kromoszómáknak vagy genotípusnak) reprezentálják a probléma potenciális megoldásait és ezek alkotják a populációt. Ezek általában binárisan kerülnek eltárolásra, de sok más adatszerkezettel is lehet találkozni a szakirodalomban [42]. A mi esetünkben a lehetséges megoldások egyszerű valós számokat tartalmazó vektorok, amelyek hossza megegyezik a kezelés hosszával, és az egyes értékei jelölik, hogy a páciens(ek) az adott napon mekkora dózist kapjanak.

Minden optimalizálás során az első és legfontosabb feladat a cél meghatározása egy költségfüggvény formájában. Genetikusan algoritmus esetén ezt fitness függvénynek nevezzük. Kemoterapia optimalizálás esetén a már említett két fő célunk van: a tumor térfogatának a minimalizálása és a beadott dózisok mennyiségének a minimalizálása (toxicitás, mellékhatások és költségek csökkentése végett). Ezek a célok egymás ellen hatnak, minél nagyobb dózist adunk, annál inkább csökken a tumor térfogata, de annál nagyobbak a mellékhatások és a költségek, viszont, ha túl kicsi dózist adunk, nem csökken le eléggé a tumor térfogata. Mivel a genetikusan algoritmus alapve-

tően egy darab fitness függvényt képes minimalizálni egyszerre, ezért egy skalarizációs technikát alkalmazva a két célfüggvénynek a súlyozott összegét vettem [20]. Az így kapott fitness függvény

$$F = \sum_{j=1}^L \left(R_1 \sum_{i=1}^N \left(\frac{\varphi_i}{Y_{max}} \right)^2 + R_2 \sum_{i=1}^N \left(\frac{U_i}{U_{max}} \right)^2 + W_1 \sum_{i=1}^N U_i + W_2 Y_{end} \right), \quad (2.14)$$

ahol U_i a beadott dózis az i -edik napon, Y_{max} és U_{max} normáló tagok, amelyek egy nagyságrendre hozzák a térfogatot és a beadott dózist, az értékeik rendre 2000 és nyolc. R_1 és R_2 súlyok, amelyek befolyásolják, hogy az algoritmus a minimalizálás során melyik részre fókuszáljon. N az egyedek génjeinek számát jelenti (ami megegyezik a kezelés hosszával), L pedig a kezelendő páciensek (egerek) száma. Amennyiben $L = 1$, akkor egyénre szabott terápiáról beszélünk, egyébként pedig csoportos terápiáról. A fitness függvény φ_i változója

$$\varphi_i = \begin{cases} Y_i - Y_{ref}, & \text{ha } Y_i \geq Y_{ref}, \\ 0, & \text{egyébként.} \end{cases} \quad (2.15)$$

ahol Y_i a tumor térfogat az i -edik napon, Y_{ref} a referencia tumor térfogat, amely alá szabályozzuk a páciens tumor térfogatát (4 mm^3). Ez az egyenlet tulajdonképpen egy hibát számol a tumor jelenlegi térfogata és a referencia térfogat között, amelyet minimalizálunk az optimalizáció során. Látható, hogy amennyiben Y_i kisebb lesz, mint Y_{ref} , akkor nullának vesszük a φ értéket, ezzel növelve az egyed "jóságát". Belátható, hogy az R_1 súly nagyra választása arra kényszeríti az algoritmust, hogy a tumor térfogatát próbálja jobban minimalizálni. Nagyobb R_2 pedig kisebb dózisokhoz vezet, a térfogat minimalizálása ebben az esetben másodlagos. Ezen kívül hozzáadunk még két termináló tagot, ahol W_1 és W_2 súlyokat jelölnek, Y_{end} pedig a kezelés végén lévő tumor térfogata. A megoldás során W_1 és W_2 súlyok nagyságrendekkel nagyobbak, mint az R_1 és R_2 súlyok. Ezzel garantáljuk, hogy a kezelés végén a tumor térfogat minél alacsonyabb legyen, illetve, hogy az összdózis még kisebb legyen.

A fitness függvény meghatározása után a következő lépés a szelekciós eljárás meghatározása. A genetikus algoritmus a természetes kiválasztódás mintájára kiválasztja a populációból azokat az egyedeket, akik a probléma szempontjából jobbak a többiekénél, és ezek bekerülnek a szülők halmazába. Az irodalomban rengeteg különböző szelekciós eljárással találkozhatunk. A két leggyakrabban alkalmazott a rulettkerék szelekció és a versenyeztető szelekció [43]. Korábbi munkám során [19] több szelekciós függvényt összehasonlítottam és a versenyeztető szelekció bizonyult a legjobbnak a problémánkra.

Az alap koncepció egy csapatos sportversenyzetűhöz hasonló. A lényege az, hogy minden egyedet beválogatunk véletlenszerűen néhány fős csoportokba. A válogatás után minden csoportból a legjobb fitness értékkel rendelkező egyed kerül ki győztesként, és ők örökíthetik tovább a génjeiket. Ez az eljárás biztosítja, hogy a rosszabb fitness értékű egyedeknek is legyen esélyük továbbvinni a génjeiket, ugyanakkor továbbra is a legjobb fitness értékkel rendelkezők vannak előnyben. Ez segít megőrizni a diverzitást a populációban, ami elengedhetetlen az algoritmus működésénél. Ez az eljárás tökéletesen illusztrálja a természetben lejátszódó folyamatokat is, ahol egy-egy csoport legerősebb egyede garantáltan tovább örökíti a génjeit. A szelekciós függvény matematikailag a következőképpen írható le:

$$P = \arg \max_{E_i} F(E_i), E_i \in \mathbf{U}[E] \quad (2.16)$$

ahol a P a kiválasztott szülő egyed, aki bekerül a szülők halmazába, E_i az adott csoportban lévő egyedeket jelöli, ahol $i = 1, 2, \dots, N$, az $F(E_i)$ pedig az E_i egyed fitness függvény által meghatározott értéke. Az E az egyedek halmazát jelöli, $U[E]$ pedig egy egyenletes eloszlás szerint a halmazból véletlenszerűen kiválasztott elemet jelöli.

A következő lépés a keresztezés, amely során a szelekció által kiválasztott egyedeket keresztezve új egyedeket hozunk létre. Ez a mi esetünkben két kezelés valamely lineáris kombinációját fogja eredményezni. A kutatás során használt keresztező eljárás a Laplace keresztezés. A Laplace keresztezés, mint a neve is mutatja, Laplace eloszlást használ, melynek sűrűség függvényét a következő összefüggéssel írhatjuk le [44]:

$$f(x, \xi, \mu) = \frac{1}{2\xi} \exp\left(-\frac{|x - \mu|}{\xi}\right), \quad (2.17)$$

ahol μ egy lokációs paraméter, amely azt mutatja, hogy a függvény mennyivel van eltolva az y tengelytől, a $\xi > 0$ paraméter pedig a függvény meredekségét befolyásolja. Ha fennáll az az eset, hogy $\mu = 0$ és $\xi = 1$, akkor az exponenciális eloszlást kapjuk $1/2$ -es szorzóval. A Laplace eloszlásra a szakirodalom gyakran kétoldali exponenciális eloszlásként is hivatkozik és leggyakrabban a közgazdasági és egészségtudományi adatok illesztésénél alkalmazzák [44]. A gyermekelem, a következők szerint áll elő:

$$C_i = \begin{cases} p_1 + \lambda \cdot |p_1 - p_2|, & \text{ha } r > 0.5, \\ p_2 + \lambda \cdot |p_1 - p_2|, & \text{ha } r \leq 0.5, \end{cases} \quad (2.18)$$

ahol C_i a gyermekelem, p_1 és p_2 a gyermekelemet előállító szülők, λ pedig a (2.17) Laplace eloszlásból generált véletlen szám, illetve r egy egyenletes eloszlásból 0 és 1 között generált véletlen szám [45, 46]. A feladat megoldása során $\xi = 0,15$ és $\mu = 0$ értékeket adtunk meg (2.17). sűrűségfüggvény implementálásakor. Látható, hogy (2.18). összefüggésben λ a szülők génjeinek különbségét skálázza és ezzel az értékkel tolja el az egyik szülőt valamelyik irányba.

Az utolsó genetikus operátor a mutáció, amely elengedhetetlen lépés a genetikus algoritmus megfelelő működéséhez. Egy megfelelően megválasztott mutációs függvény biztosítja azt, hogy a megoldás keresése során ne ragadjon be az algoritmus egy lokális optimumba, hanem a globális optimum felé haladjon. Mutációs függvény nélkül pár generáció alatt eltűnne a diverzitás a populációból, ami rossz eredményhez vezethet.

A természetben számos példát láthatunk mutációra, viszont ott gyakran külső tényezők is befolyásolják (például a sugárzás) ezt a folyamatot. Érdekeség, hogy például a kék szem is egy mutációnak a hatása, ami nagyjából 6 000-10 000 évvel ezelőtt következett be. A mutáció során kikapcsolódott a szem azon funkciója, amely barna pigmenteket állít elő, tehát az irodalom szerint minden kékszemű ember egy közös ősről vezethető vissza [47]. A kék szem igen hasznos volt az evolúció során, ugyanis a világos pigmentálás miatt több fényt enged be, mint a barna, így a kékszemű emberek jobban látnak a sötétben. Főként ezért, inkább az északi népeknél terjedt el ez a mutáció, mivel ott kevesebb a napsütéses órák száma. Egy másik mutáció szintén igen hasznos volt az emberi evolúció szempontjából, melynek köszönhető a laktóz feldolgozásáért felelős enzim jelenléte az emberi szervezetben. Ez szintén nagyjából 10 000 évvel ezelőttre vezethető vissza. Ebben az időben kezdett elterjedni az állattartás és a haszonállatok teje a jelentős kalóriaforrás lehetőségét hordozta magában, ezért nagyon nagy jelentőségű volt a megfelelő gén mutációja. Ez

evolúciós előnyben részesítette az ezen mutációval rendelkező embereket, így nagyon gyorsan el tudott terjedni a populációban [48].

A kutatásom során több mutációs függvényt megvizsgáltam és összehasonlítottam [20], de ebben a dolgozatban csak a legjobbnak bizonyulót emelem ki. Ez mutációs függvény a hatványtörvényen alapszik [49]. Bizonyítható, hogy számos fizikai, biológiai és emberalkotta jelenség a hatványtörvény szerint működik, mint például a földrengések mérete, a Hold kráterei, a Napkitörések, legtöbb nyelvben a szavak előfordulási gyakorisága, családi nevek előfordulása, háborúk mérete, és sok más mennyiség. A függvény felírható:

$$M = \begin{cases} x_i - s(x_i - \alpha_i), & \text{ha } t < r, \\ x_i + s(\beta_i - x_i), & \text{ha } t \geq r, \end{cases} \quad (2.19)$$

ahol t az x_i távolsága α_i -től, α az alsó határvektor, β a felső határvektor, amik között az egyede értékei mozoghatnak. Ezen vektorok elemei tartalmazzák a dózisok felső illetve alsó határait minden egyes kezelési naphoz. Az r egy 0 és 1 közötti véletlen szám egy egyenletes eloszlásból, valamint az $i = [1, 2, \dots, N]$, ahol N a vektor hosszát adja meg, mely egyben a kezelés hossza is és az elemek génjeinek számát is mutatja. Tulajdonképpen a függvény úgy állítja elő a gyermek i -edik génjét, hogy vagy kivonja a szülő i -edik génjéből a gén alsó határtól való távolságát egy véletlenszerű súllyal, vagy hozzáadja az i -edik génhez a gén felső határtól vett távolságát szintén véletlenszerű súllyal. A függvény képes kezelni az $\alpha_i = \beta_i$ esetet, tehát amikor a felső határ és az alsó határ megegyezik. Ilyenkor az i -edik gén meg fog egyezni a határokkal. A függvény s paramétere továbbá felírható [50]:

$$s = C \cdot g_i^{-\eta}, \quad (2.20)$$

ahol $g = [1, \dots, G]$, G a maximális generáció szám, C egy skálázó tag, amely a függvényre jellemző skála invariancia miatt pusztán a görbe értékeit változtatja meg, a jellegét nem. Az η a hatvány kitevője, ami meghatározza az görbe meredekségét.

Többcélú optimalizáló algoritmusok

Egy másik megközelítés, ami hatékonynak bizonyult a többcélú optimalizáló algoritmusok használatára. Ha többcélú optimalizálásról beszélünk, akkor elengedhetetlen, hogy bevezessünk néhány fogalmat. Többcélú optimalizálás esetén nem egyetlen megoldásunk lesz egy adott problémára, hanem egy megoldások halmazát fogjuk megkapni, amelyek minden célfüggvény szempontjából optimálisnak tekinthetők. Ezt szokás Pareto frontnak nevezni, amely nevét Vilfredo Pareto-ról kapta, aki egy olasz közgazdász volt az 19-20. században [51]. Az ő nevéhez köthető a Pareto elv, miszerint a vagyon 80 %-a a lakosság 20 %-ánál van, de ez az elv számos egyéb jelenségnél megfigyelhető [52].

Optimalizálás alatt lehet minimalizálást és maximalizálást is érteni, viszont a dolgozatban a célfüggvények minimalizálásáról esik szó. A fejezetben leírt összefüggések maximalizálás esetén is fennállnak, csak fordított előjellel értendők. Legyen x a probléma megoldását tartalmazó vektor és Ω pedig a lehetséges megoldások halmaza. A többcélú optimalizálási problémák általánosan felírhatók a következő módon [53]:

$$\min F(x) = \{f_1(x), f_2(x), \dots, f_k(x)\}, \quad (2.21)$$

a következő megszorításokkal:

$$\begin{aligned} g_i(x) &\geq 0, i = 1, 2, \dots, m_1, \\ h_i(x) &= 0, i = 1, 2, \dots, m_2, \\ lb_i &\leq x_i \leq ub_i, i = 1, 2, \dots, N, \end{aligned}$$

ahol k a célfüggvények száma, amelyeket minimalizálni (vagy maximalizálni) szeretnénk. A $g_i(x)$ az i -edik egyenlőtlenség, $h_i(x)$ az i -edik egyenlőség típusú megszorítás, amelynek meg kell felelnie a változónknak. Az m_1 és m_2 rendre az egyenlőtlenség és egyenlőség típusú megszorítások darabszámát jelöli. Az lb_i és ub_i az i -edik változó alsó és felső határát jelölik, N pedig a változók darabszámát határozza meg, ami megegyezik a kezelés hosszával.

Az első és legfontosabb fogalom a dominancia fogalma. Legyenek x és y az optimalizálási probléma lehetséges megoldásai. Azt mondjuk, hogy x dominálja y -t ($x \succ y$), ha

$$\forall i \in \{1, 2, \dots, k\}, [f_i(x) \leq f_i(y)]. \quad (2.22)$$

Egy x lehetséges megoldást Pareto optimálisnak nevezünk, ha fennáll, hogy

$$\nexists y \in \Omega | x \succ y, \quad (2.23)$$

azaz, nem létezik olyan megoldás, ami dominálja x -et. Legyen P^* a Pareto optimális megoldások halmaza, azaz:

$$P^* := \{x, y \in \Omega | \nexists x \succ y\}. \quad (2.24)$$

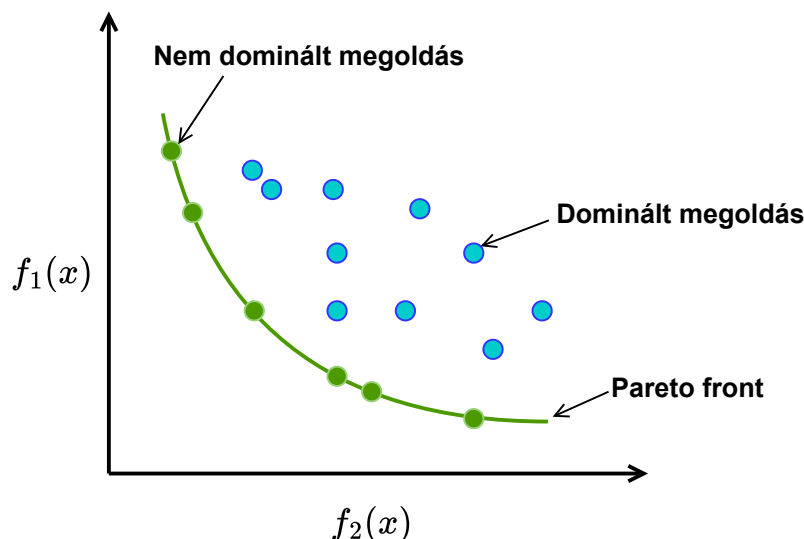
Végül bevezetjük a Pareto front fogalmát:

$$PF : \{f_i(x) | x \in P^*\} \forall i \in \{1, 2, \dots, k\}, \quad (2.25)$$

tehát a Pareto front tartalmazza a Pareto optimális megoldások halmazának minden elemére kiszámolt függvény értéket.

A 2.2. ábrán látható egy szemantikus ábra a Pareto frontról két célfüggvény esetén. Minden kör egy lehetséges megoldás a problématerben. A kék körök azok a megoldások, amelyek nem dominánsak, tehát van olyan pont, amely valamely (vagy mindkét) függvény szerint jobbnak mondható. A zöld körök azok a megoldások, amelyeket nem dominál egy pont sem. Ezek a körök helyezkednek el a Pareto fronton. Látható, hogy a Pareto fronton elhelyezkedő megoldások mindegyike optimális, azaz nem lehet javítani az egyik függvény értékét anélkül, hogy a másik függvényben ez romlást ne okozna. Ezt követően a döntéshozó feladata, hogy kiválassza, hogy számára melyik megoldás az, amelyikre szüksége van.

Az irodalomban rengeteg módszer van Pareto front generálásra. A módszereket többféleképpen szokták csoportosítani. Léteznek különféle evolúciós algoritmusok, amelyek az előző fejezetben tárgyalt genetikushoz hasonlóan egy virtuális populációt kezelnek és ennek egyedei a lehetséges megoldások, majd ezeket az egyedeket módosítjuk iterációkon keresztül. A leggyakrabban használt evolúciós algoritmusok a Deb et al. [54, 55] által készített NSGA algoritmusok (Non-dominated sorting genetic algorithm). Az algoritmusnak több verziója van, az első 1995-ben jelent meg, de nem tudott elterjedni nagy számításigénye és egyéb hibái miatt [56]. Később, 2000-ben továbbfejlesztették, jelentősen csökkentve a futási időt és növelve a teljesítményt az NSGA-II



2.2. ábra. A Pareto front szemléltetése egy sematikus ábrán.

algoritmussal [57]. Ez az algoritmus rendkívül elterjedté vált, így ma is ezt választják legtöbbször Pareto front generálásra mind az iparban, mind a kutatásban [58]. Azóta az algoritmusnak különböző módosított változatai is készültek különböző problémákra szabva, vagy különböző tényezőkre optimalizálva [59, 60, 61]. Annyiban különbözik a hagyományos genetikus algoritmustól, hogy dominancia alapján szelektálja az egyedeket, azaz a költségfüggvény kiértékelését követően megvizsgálja, hogy az adott megoldás domináns-e a halmazban. Amennyiben igen, belekerül a Pareto frontba.

Emellett a népszerű egyéb evolúciós algoritmusoknak is létezik többcélú variánsa, mint például a részecske raj optimalizálónak (PSO) a többcélú részecske raj optimalizáló (MOPSO), amely részecskék mozgása alapján optimalizál [62, 63, 64]. Ma igen népszerű a relatíve új szürke farkas optimalizáló (GWO) és annak a többcélú változata, a (MOGWO) algoritmus, ami a szürke farkasok vadászati mechanizmusa alapján keresi az optimális megoldást [65, 66].

Evolúciós algoritmusok mellett léteznek úgynevezett klasszikus módszerek, amelyek különböző matematikai módszereken alapszanak. A legegyszerűbb megközelítés a súlyozott összeg módszer, amelyet a korábbi munkáim során is alkalmaztam [19, 20, 67]. Ezeknek a lényege, hogy amikor több célfüggvényünk van, ezeket valamilyen súllyal összeadjuk, így egyetlen célfüggvénnyé redukálva a problémát. Így alkalmazhatóvá válnak azok az algoritmusok, amelyek csak egyetlen célfüggvény optimalizálását teszik lehetővé (pl. a genetikus algoritmus). Ezt szokták skalarizációs technikának is nevezni.

Egy másik gyakran használt skalarizációs technika az epsilon megkötés módszer. Ez a módszer úgy működik, hogy egy kivételével az összes célfüggvényt lerögzíti egy bizonyos értéknél és ezt megkötésnek veszi, majd a maradék egy függvényt optimalizálja valamilyen módszerrel (ez történhet evolúciós algoritmussal, vagy gradiens alapú módszerekkel is). Az irodalomban ez a preferált módszer a Pareto front elkészítésére és ebben a dolgozatban ezt is alkalmazzuk terápia optimalizálásra [68, 69]. Ezek mellett az irodalomban még többféle algoritmussal lehet találkozni és számtalan csoportosítás létezik [70].

Kemoterápia optimalizálásra áttérve továbbra is két fő célunk van: a tumortérfogatok minima-

lizálása és a dózisok minimalizálása. A 2.2. alfejezetben látott 2.14-es egyenlet szétbontásával meg tudjuk alkotni a szükséges költségfüggvényeket:

$$f_1 = \sum_{i=1}^N \frac{\varphi_i}{Y_{max}}, \quad (2.26)$$

$$f_2 = \sum_{i=1}^N \frac{U_i}{U_{max}}. \quad (2.27)$$

Ezek alapján az optimalizálási probléma a következőképpen írható fel:

$$\begin{aligned} \min F(x) &= [f_1(x), f_2(x)], \\ lb &\leq x \leq ub, \end{aligned}$$

ahol az lb változónk alsó határa, az ub pedig a felső határa. Ezek a mi esetünkben rendre 0 és 8, mivel negatív dózis nem megengedett és a maximálisan tolerálható dózis egy kísérleti egér esetén 8 mg/kg.

2.3. Költséghatékonysági elemzéshez alkalmazható mutatók

A létrehozott terápiákat gazdasági szempontból is ki fogjuk értékelni, melyhez be kell vezetnünk különböző gazdasági mutatókat, amelyek alapján összehasonlíthatóak a kezelések. Az első, és legalapvetőbb mutató a kezelések ára. Ezt a mutatót azonban egyáltalán nem egyszerű meghatározni, ugyanis rengeteg tényezőből tevődik össze. Egy kezelés esetén az elsődleges költséget a beadott gyógyszer ára jelenti. A kutatásunkban alkalmazott kemoterápiás szer a pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) [7]. A gyógyszer ára országonként eltérő és országon belül is különböző adatokat találhatók meg. Magyarországon a leggyakoribb gyógyszer ezzel a hatóanyaggal a Caelyx®. Ennek a gyógyszernek az ára 146 393 Ft, 10 ml-enként 2 mg/ml-es koncentrációval [71].

A gyógyszer árán kívül fontos figyelembe venni, hogy a gyógyszer beadásának is van költsége. Az orvosok és az ápolók, valamint egyéb kórházi alkalmazottak fizetését is érdemes lehet figyelembe venni. Ennek a vizsgálata azonban rendkívül nehézkes, ugyanis az ehhez tartozó adatokat ritkán publikálják a kórházak. Egy szisztematikus irodalmi áttekintés szerint [72] az USA-ban a medián gyógyszer beadási költség 149 \$/óra (IQR = 118 \$ – 158 \$) míg Kanadában 128 \$/óra (IQR = 102 \$ – 137 \$), amely körülbelül 48.000 - 56.000 Ft/órának felel meg. Az említett tanulmányban a költségekbe beletartozott az orvosi személyzet (nővérek, gyógyszerészek, adminisztratív dolgozók) munkadíja, valamint az általános költségek és eszközök, mint például az orvosi berendezések és helyiségek fenntartása, beleértve a rezsiköltségeket, mint a víz, villany, fűtés, valamint tűk, infúziós állványok, pumpák és más egyszer használatos orvosi kellékek. A gyógyszer beadásának az ideje nagyjából 2-3 órát vesz igénybe [73, 74].

A következő mutató a szerzett életév (Life year gained - LYG). Ez a mutató leírja, hogy az adott kezelés hány évvel növelte meg a páciens életét (figyelmen kívül hagyva bármiféle életminőséget). Ennek a mérése az irodalomban úgy történik, hogy két csoportra osztják a pácienseket (kezelt és kontroll csoport), majd megvizsgálják, hogy mennyivel élnek tovább az egyik csoportban, mint a másokban.

A következő fontos mutató az életminőséggel korrigált életév (quality adjusted life years - QALY). Ez az egyik leggyakrabban használt mutató a költséghatékonyság kiértékelése szempontjából és szinte mindig ez a mutató a meghatározó új gyógyszerek kiválasztásában. Egy teljes egészségben eltöltött év egy QALY-t jelent ($1 \text{ életév} \times 1 \text{ életminőségi mutató} = 1 \text{ QALY}$). Ha a páciens nem teljes egészségben élte le az egy évet, vagy kevesebb ideig élt mint egy év, akkor ez egy 1-nél kisebb szám lesz. Ebből kifolyólag, ha a páciens fél évet él teljes egészségben az ekvivalens azzal, hogy 1 évet élt olyan egészségügyi állapotban, ami 0,5-ös életminőségi mutatóval írható le (például ágyhoz van kötve) [75]. A probléma viszont az, hogy ez a mutató emberekre van kialakítva, és a mi egérkísérleteinkben nem alkalmazható, így más mutatót kell használni hatékonyság szempontjából.

A költséghatékonysági elemzések általában különböző eljárások egy orvosi indikáción belüli összehasonlításra alkalmasak, mert a költségeket és betegségekre jellemző kimeneteket hasonlítja össze. Az elemzés arra ad információt, hogy egy egység egészségnyereség milyen többletköltségen (vagy megtakarításon) érhető el (növekményi költséghatékonysági arány, incremental cost-effectiveness ratio - ICER). Az egészségnyereség lehet egy betegség-specifikus életminőség kimenet változása, de lehet pl. a duzzadt ízületek száma vagy elkerült szívinfarktusok száma, vagy csak egyszerűen a nyert életévek száma. Bár a költséghatékonysági elemzések nagyon informatívak egy adott betegségben belül, nem alkalmasak különböző betegségek összehasonlítására [76].

Az ICER általános kiszámítása a következő:

$$\text{ICER} = \frac{(\text{új kezelés ára} - \text{régi kezelés ára})}{(\text{új QALY} - \text{régi QALY})}, \quad (2.28)$$

Viszont mivel egérkísérletek során a kísérleti egerek életminősége nem mérhető, ezért az ICER számításánál azt fogjuk vizsgálni, hogy az adott kezelés hány nappal növelte meg a páciens életét.

$$\text{ICER} = \frac{(\text{új kezelés ára} - \text{régi kezelés ára})}{(\text{új várható élettartam} - \text{régi várható élettartam})} \quad (2.29)$$

A következő fontos tényező a költséghatékonysági küszöbérték (cost effectiveness threshold - CET). Ez egy olyan küszöbérték, amely azt határozza meg, hogy egy adott egészségügyi beavatkozás költsége és annak hatékonysága megfelelő-e ahhoz, hogy érdemes legyen finanszírozni vagy alkalmazni. Ez az érték segít eldönteni, hogy egy beavatkozás költség-haszon aránya kielégítő-e. Ez különösen az egészségügyi rendszerekben releváns, ahol a források végesek. Ha egy beavatkozás költségei a küszöb alatt vannak, akkor az beilleszthető az ellátásba. Ha pedig meghaladja a küszöbértéket, az azt jelenti, hogy inkább más kezelésekre kell összpontosítani, amelyek nagyobb előnyt biztosítanak a költségekhez képest. Ez a küszöb országonként eltérő és nagymértékben befolyásolja az egészségügyi rendszer minőségét. 2017-től Magyarországon az egy főre jutó GDP háromszorosának megfelelő CET-et alkalmazzák [77]. A gazdasági növekedéssel párhuzamosan a tényleges küszöbérték évről évre nőtt Magyarországon, sőt, már meg is haladta a nyugat-európai országokban alkalmazott állandó küszöbértékeket. Összehasonlításképp az angliai National Institute for Health and Care Excellence (NICE) egy explicit és állandó, 20 000–30 000 GBP közötti CET-et használ QALY-nként [78]. A NICE küszöbértékei 2019-es árfolyamon 22 785 € és 34 178 € közé esnek, ahol az alsó határérték a magyar küszöbérték 51%-át, a felső határérték pedig annak 76%-át teszi ki a támogatási döntések során [79]. Magyarország egy főre jutó GDP-je 6 110 603 Ft [80]. Ennek a háromszorosa 18 331 809 Ft, így ez a mai költséghatékonysági küszöbérték, azaz elméletben ennyit hajlandó Magyarország fizetni egy életévért.

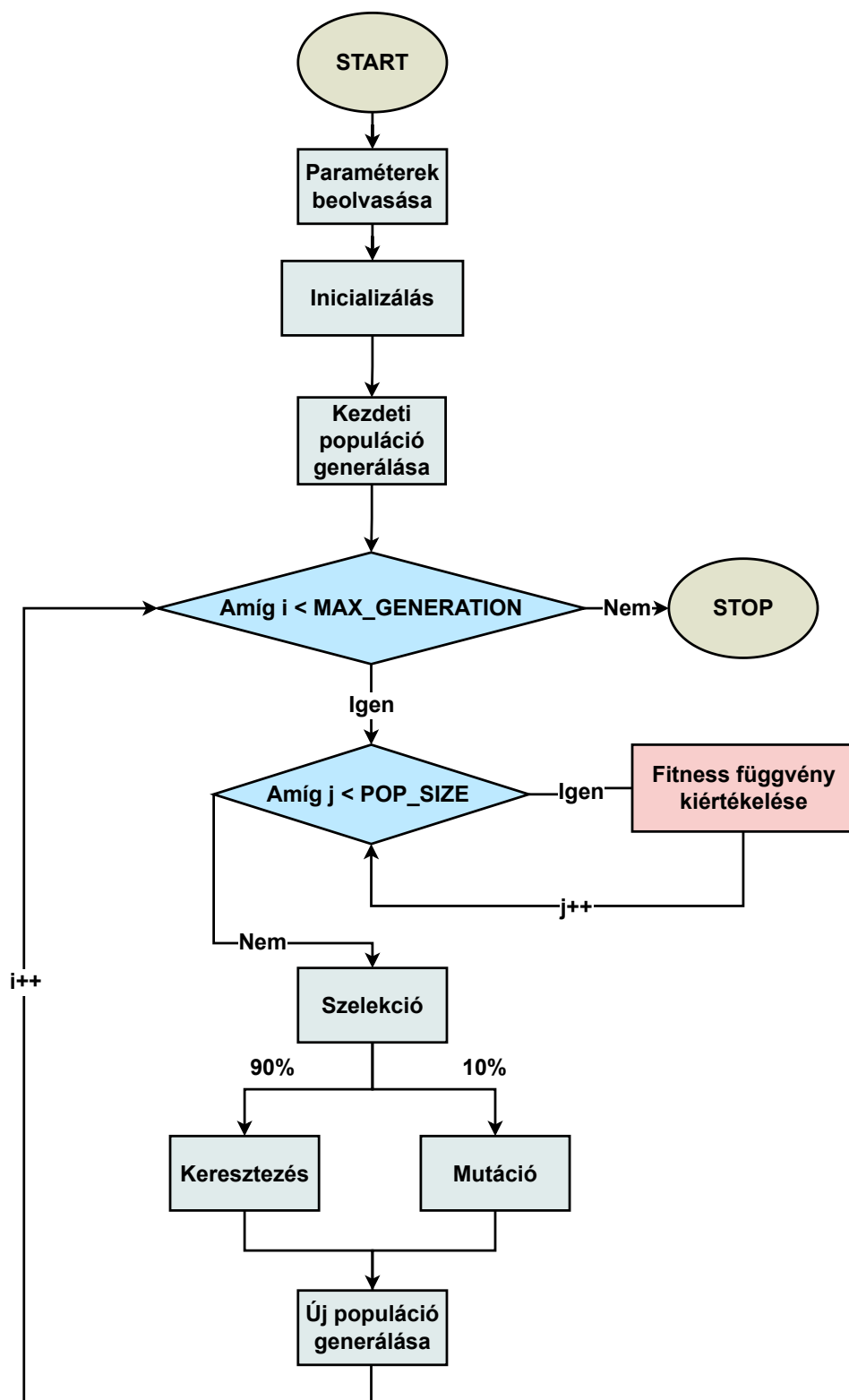
3. fejezet

Megvalósítás

3.1. Terápia generálása genetikus algoritmussal

Korábbi munkám során megalkottam egy genetikus algoritmust, amely képes optimális terápiát generálni a páciensek paramétereinek figyelembevételével személyre szabottan egyénre, illetve hasonló paraméterekkel rendelkező pácienshalmazra is [16, 17]. A fejezetben először tárgyalom a korábbi genetikus algoritmus felépítését, majd rátérek az implementált újításokra.

A terápiát generáló algoritmus folyamatábrája a 3.1. ábrán látható. Az algoritmus első lépéseként betöltjük a páciens paramétereit, amelyekre szeretnénk optimális terápiát generálni. Az algoritmus egyénre és egy hasonló páciensekből álló pácienshalmazra is képes terápiát alkotni. Ezt követi egy inicializációs lépés, amelyben megadjuk a hiperparamétereket, amik az algoritmus futását szabályozzák. Ilyen paraméterek a genetikus algoritmushoz köthető paraméterek, mint a maximális generáció szám, populáció méret és mutációs ráta. Ezen paraméterek kiválasztása egy kritikus lépés, ugyanis közvetlenül befolyásolják az algoritmus futási idejét és a generált eredmény minőségét. Például a populáció szám nagyra választása növeli a futási időt, viszont növeli az esélyét a globális optimum megtalálásának is [81]. Az algoritmus ezen pontján állítjuk be a generálandó kezelés hosszát, amely ebben a dolgozatban $N = 105$ nap volt. Ezt követően generálunk egy kezdeti populációt az algoritmusnak, amely véletlenszerű számokból áll 0 és 8 között (ez a maximálisan tolerálható dózis a pácienseinknél). A populáció egyedei a lehetséges megoldások, amelyek a mi esetünkben az egyes kezelések. Ezt követi a fő ciklus, amely a maximális generáció szám eléréséig fut, ami az egyetlen megállási feltétele a genetikus algoritmusunknak. Ezt követően minden egyedre kiszámítjuk a fitness függvény értékét a (2.14)-es egyenlet alapján, amely egy számot fog hozzájuk rendelni, amely alapján összehasonlíthatóak lesznek a kezelések. A fitness érték határozza meg az adott kezelés jóságát, minimalizálva a tumor térfogatot és a kezelés során beadott dózisok mennyiségét. A fitness függvény kiszámítása a legidőigényesebb folyamat, mivel itt szimuláljuk le a kezelés hatását az összes páciensre. A fitness értékek kiszámítása után el tudjuk végezni a szelekciót, amely kiválasztja a fitness értékek alapján a legalkalmasabb kezelést a populációból (az alkalmazott szelekciós függvényt (2.16) írja le). Ezt követi a rekombinációs lépés, amely során 90% eséllyel keresztezés és 10% eséllyel mutáció történik. A keresztezés során két kezelést (2.18)-nak megfelelően egyesítünk, megalkotva belőle egy új kezelést, amely remélhetőleg jobb lesz, mint az előzőek. A mutációs lépés során pedig véletlenszerű változtatásokat hajtunk végre az egyedeken, ezzel terelve a keresést egy globális optimum felé (a (2.19) mutációs össze-

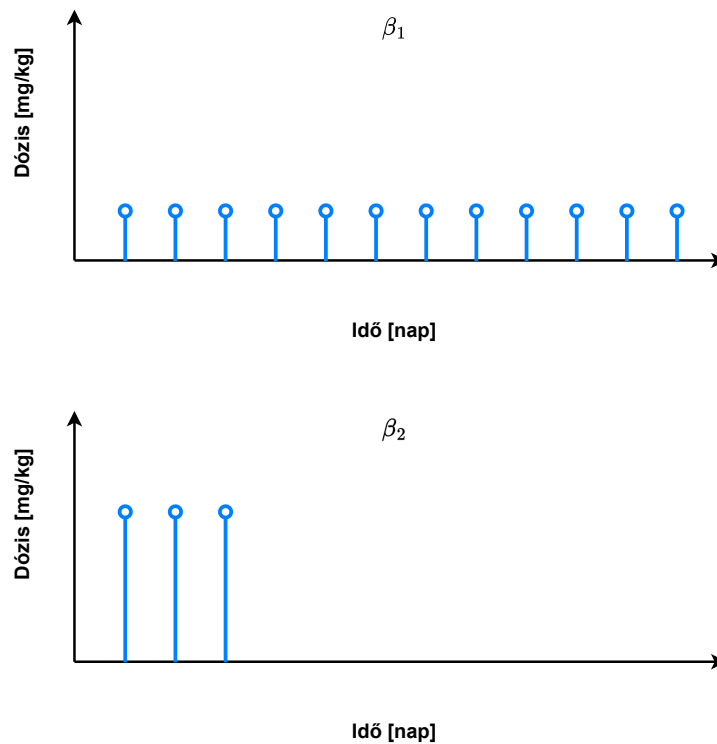


3.1. ábra. A genetikus algoritmus működését leíró folyamatábra

függést alkalmazva). Mindezek után létrejön egy új populáció, várhatóan jobb egyedekkel, mint a korábbi populációban. Ezt a folyamatot ismétljük a megállási feltételek eléréséig, amely lehet a kívánt pontosság elérése, vagy egy maximális generáció szám. Az algoritmus végén megkapjuk az algoritmus által optimálisnak talált kezelést az adott páciénshalmazra.

Mivel az algoritmus futási ideje elég hosszú, érdemes egy kis módosítást eszközölni a korábbi genetikus algoritmuson. Alapvetően a generált kezelések 105 naposak, és a kísérleteinkben minden héten kétszer kaphatnak dózist az egerek. Ha minden kezelési napot egy változónak tekintünk, akkor ez egy 30 dimenziós kereséshez vezet, ami jelentősen növeli a futási időt. Erre megoldást nyújt a bázisfüggvényes megközelítés, miszerint létrehozunk függvényeket, amelyek lineáris kombinációja fogja adni a generált kezelést, és a módosított genetikus algoritmus csak ezeknek a függvénynek a paramétereit módosíthatja. A bázisfüggvényeket érdemes a valós klinikai körülmények között adagolt dózisok mintájára felírni, hogy ezzel is növeljük a kezelések hatékonyságát.

A 3.2 ábra egy sematikus reprezentációja a kutatás során használt bázisfüggvényeknek. A β_1 -es függvény egy metronómikus terápia mintájára kicsi amplitúdós dózisokat adagol sűrűn a kezelés teljes időtartama alatt (meggátolva, hogy kiújuljon a tumor, ha sikerült lecsökkenteni [8]). A β_2 -es függvény pedig egy nagyobb mennyiségű dózis csoport beadását írja elő, amely elősegíti, hogy a kezelés elején gyorsan lecsökkentsük a tumor térfogatát. Ezzel a megközelítéssel az algoritmus a β_1 nagyságát, a β_2 nagyságát és a β_2 helyét tudja változtatni, lecsökkentve a keresési tér nagyságát.



3.2. ábra. Sematikus ábra a bázisfüggvényekről.

A kezelés a bázisfüggvények használatával felírható:

$$T = g_1\beta_1 + g_2\beta_2(g_3), \quad (3.1)$$

ahol T a generált kezelés, β_1 és β_2 a két bázisfüggvény, g_1 , g_2 és g_3 pedig a genetikus algoritmus által változtatható paraméterek.

3.2. Terápia generálása epszilon megkötés módszerrel

A genetikus algoritmus mellett a dolgozatban egy népszerű skalarizációs technikát is megvizsgálunk a Pareto front generálására. Az epszilon megkötés módszer szerint egyetlen célfüggvény optimalizálunk, a többit fixáljuk egy bizonyos értéken (azokat megkötésként vesszük az optimalizáció során), így kapva egy pontot a Pareto frontról. Több fix értéket megvizsgálva egy jó becslést kapunk a Pareto frontra. Az optimalizáló algoritmus, amellyel az egyetlen célfüggvényünket optimalizáljuk, tetszőlegesen megválasztható. Ebben a dolgozatban egy gradiens alapú optimalizáló algoritmust, a belső pont módszert (interior-point method) alkalmazzuk a célfüggvény optimalizálására. Továbbra is két célfüggvényünk van, amelyek szerint meg akarjuk határozni az optimális megoldásokat.

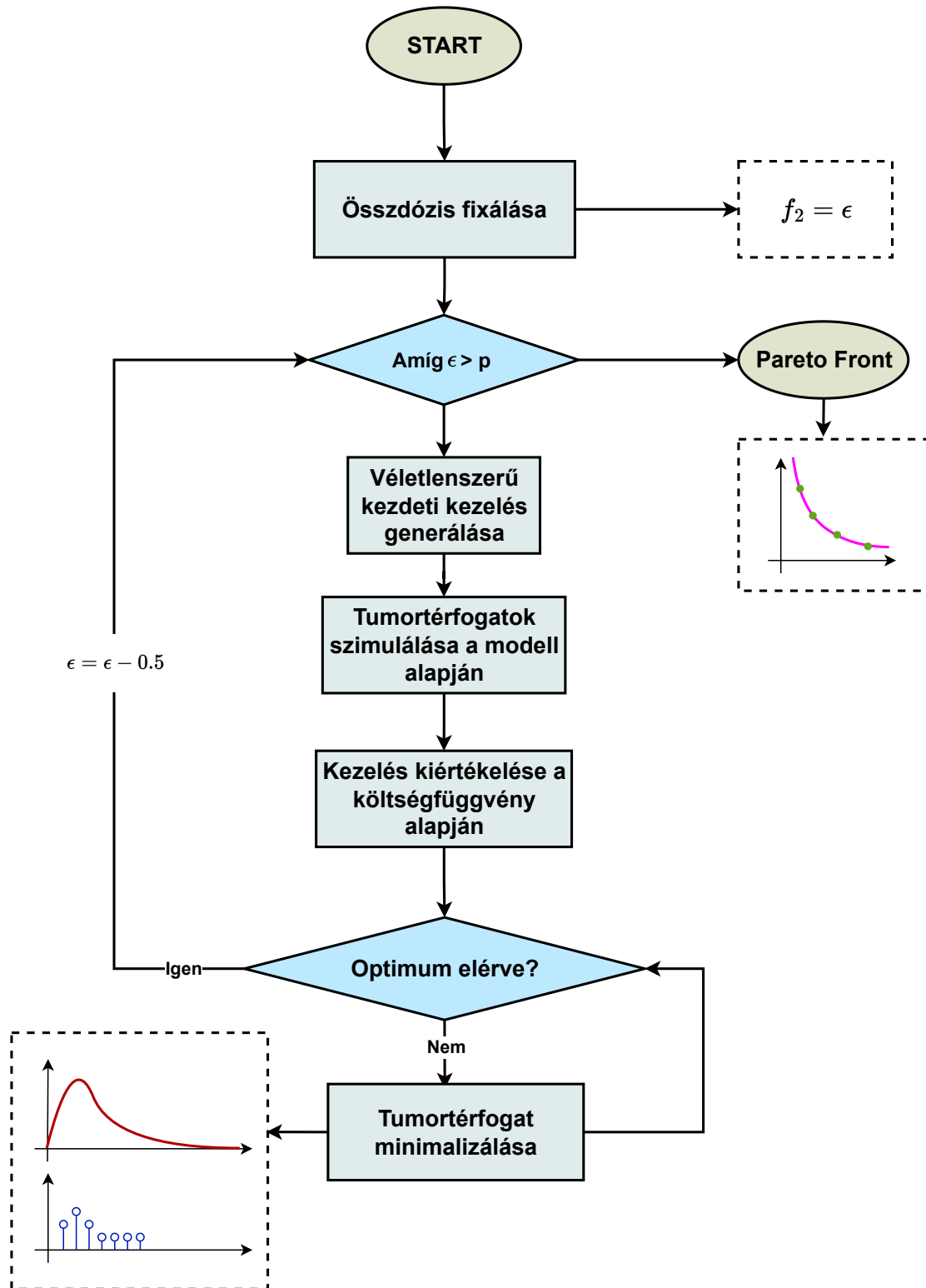
A két függvény közül a másodikat (2.27) fogjuk különböző fix értékeken megvizsgálni, és az elsőt (2.26) fogjuk minimalizálni. Tehát a probléma felírható

$$\begin{aligned} \min f_1(x), \\ f_2(x) = \epsilon, \\ lb \leq x \leq ub, \end{aligned}$$

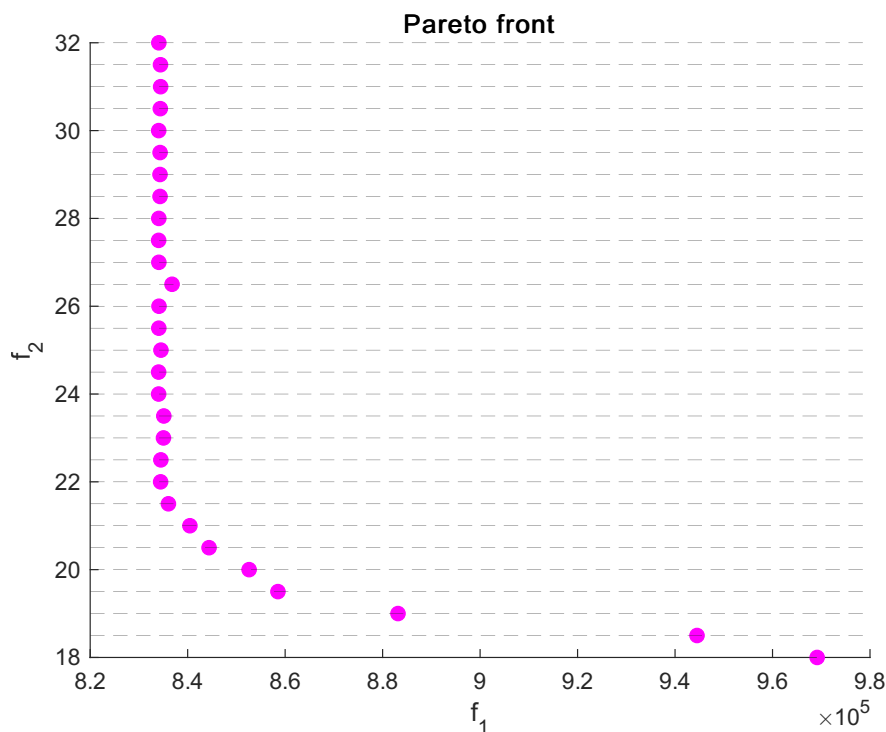
alakban, ahol lb és ub rendre az alsó és felső határa a dózisoknak és értékük rendre 0 és 8. A ϵ egy futó változó, aminek az értékeit 32-től indítjuk és 18-ig vizsgáljuk 0,5-ös lépésközzel.

A 3.3. ábrán látható az epszilon megkötés módszer folyamatábrája. Az algoritmus első lépése az egyik költségfüggvény fixálása. Ez a mi esetünkben az összdózisok fixálását jelenti egy adott ϵ értékre. Ezt követően belépünk a fő ciklusba, ami ezeken az ϵ értékeken fog iterálni. Az ϵ értékek 32-től 18-ig mozogtak, 0,5-ös lépésközzel. A felső határ azért lett 32, mivel a jelenleg alkalmazott klinikai eljárás során egy 105 napos kezelés alatt ennyi dózis kerül beadásra, és a kutatásunk elsődleges célja, hogy ezt a dózist csökkentsük. Az alsó határ az előzetes vizsgálatok alapján lett meghatározva, mivel ez volt az az érték, ami alá menve exponenciálisan elszállnak a tumortérfogatok [82]. Miután fixáltuk az összdózist, generálunk egy véletlenszerű kezelést, amelyet utána szimulálunk a tumormodell alapján, és kiértékeljük a költségfüggvény alapján (2.26). Ez után belépünk a belső ciklusba, amelyben a tényleges optimalizáció történik. Itt a MATLAB fmincon függvényét használjuk, amely a belső pont (interior-point) algoritmust valósítja meg [83]. Ez egy gradiens alapú keresést hajt végre, az egyes napokon beadott dózisokat változtatva. Amint megtaláltuk az optimális megoldást, befejeződik a belső ciklus, és ezzel megkaptunk egy pontot a Pareto frontról. Ezt megismételve többször, kapunk egy jó közelítést a teljes Pareto frontra.

A 3.4. ábrán látható egy példa a generált Pareto frontra. a fekete szaggatott vonalak jelölik a különböző ϵ értékeket. A vízszintes tengelyen a kumulált tumortérfogatok szerepelnek (2.26), míg a függőleges tengelyen az összdózisok. Látható, hogy 18 mg/kg-os összdózis körül már exponenciálisan növekedésnek indulnak a tumortérfogatok értékek, jelezve, hogy nem érdemes ez alá csökkenteni az összdózist. A 4. fejezetben tárgyalt és kiértékel kezelések hasonló Pareto frontról származnak. A jövőben ez referenciaként szolgálhat a döntéshozóknak az optimális kezelés megtalálásában.



3.3. ábra. Az epsilon megkötés módszer működését leíró folyamatábra.



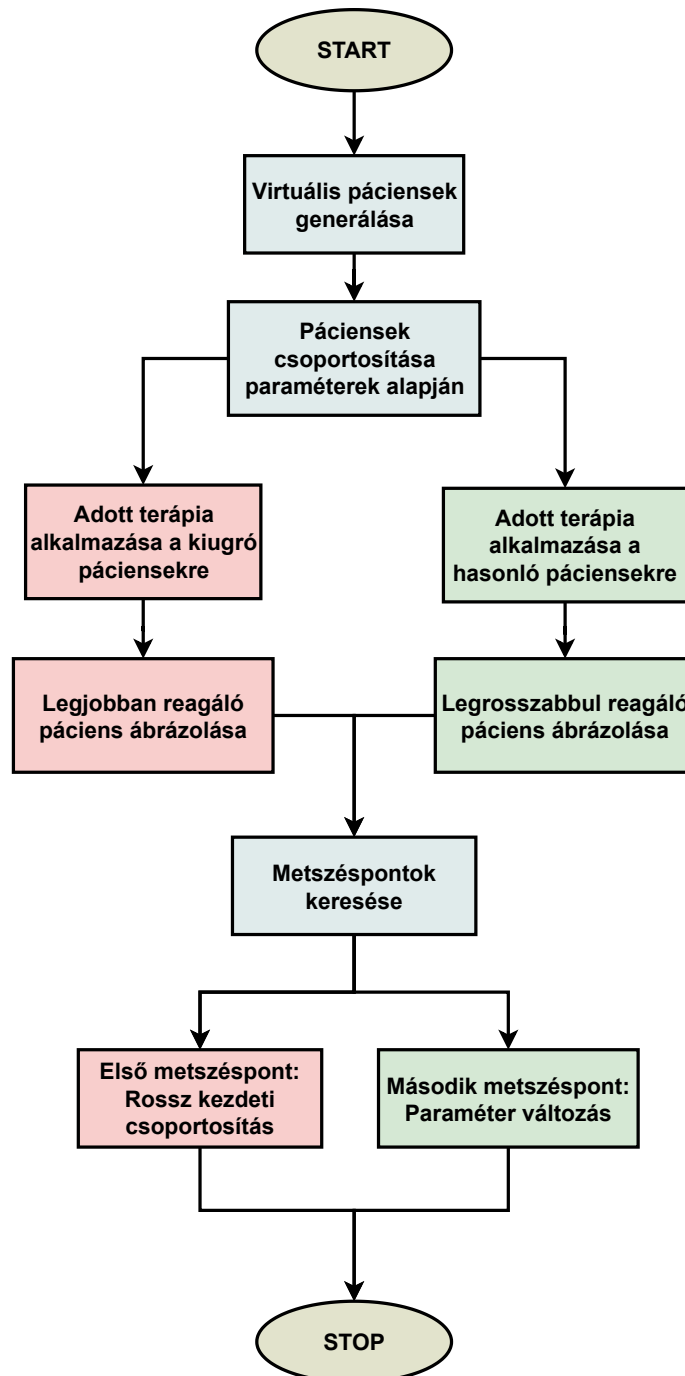
3.4. ábra. Az epsilon megkötés módszer által generált Pareto front.

3.3. Kritikus megfigyelési intervallumok meghatározása

Ebben a fejezetben egy (az előző éves munkám során készült [67, 21]) algoritmust mutatunk be, melynek eredményét a jelenlegi dolgozatban fel fogjuk használni a létrehozott terápiák költség-hatékonysági elemzésénél. A fejezetben bemutatott algoritmus különböző pácienshalmazokat hoz létre és meghatározza azokat az intervallumokat a kezelés során, ahol érdemes a halmazokban lévő pácienseknek kivizsgálásokon részt venni. A kutatás ezen szakaszában feltételezzük, hogy a rendelkezésünkre áll egy mesterséges hasnyálmirigyhez hasonló eszköz, amely képes a kórházon kívül is, akár a páciens otthonában adagolni a kemoterápiás szert.

A valóságban a betegek egy átlagra szabott terápiát kapnak és a kezdeti csoportosítás az orvosi vizsgálatok, kórelőzmények és egyéb fiziológiai tényezők alapján valósulhat meg. Ezután elkezdődik egy alap kezelés az egy csoportba tartozó páciensek számára. Mivel a páciensek paraméterei az orvos számára nem ismertek, ezért a kezelés kezdete után kiderülhet, hogy egyes páciensek rossz csoportba lettek sorolva. Az algoritmus célja az, hogy megállapítsa hol érdemes a halmazokban lévő pácienseket ellenőrizni a kezelés során, tehát annak a napnak és tumor térfogatnak a meghatározása, amelyiken a páciensnek vissza kell mennie egy kontroll vizsgálatra, és a tumor térfogatát megvizsgálva eldönthető, hogy az eddigi terápia hatékony volt-e vagy sem. A kísérletek alapján az feltételezhető, hogy a páciensek paraméterei nem konstansok, hanem időben változnak. Még hozzá azon a ponton változnak meg, mikor a tumor térfogata nagyot csökken, majd ezután újra növekedésnek indul. Az algoritmus egy másik célja ennek a paraméterváltozásnak a detektálása, hiszen a paraméterek megváltozása a terápia esetleges változtatását vonhatja maga után. Ha a tumor agresszívan indul növekedésnek, akkor előfordulhat, hogy egy magasabb dózisokat adagoló terápiát kell alkalmazni az adott betegen.

A 3.5. ábra szemlélteti a csoportosítás folyamatát. Mivel csupán 54 valódi egér paraméterei alkották a pácienshalmazunkat, ezért a csoportosítás megvalósítása érdekében első lépésként egy véletlen számokból álló adathalmazt generálunk, amely 10000 virtuális páciensből áll, megsokszorozva így a minták számát. A dolgozatban feltételezzük, hogy a páciensek paraméterei normál eloszlást követnek, így a virtuális páciensek paramétereit normál eloszlásból generált véletlen szá-



3.5. ábra. Folyamatábra az egyensúlyi pontok keresésének lépéseiről.

mok alkotják. A normál eloszláshoz szükséges szórást és az átlagot az eredeti, rendelkezésünkre álló mérésekből származó páciens paraméterek adják, amelyek a 3.1. táblázatban tekinthetők meg.

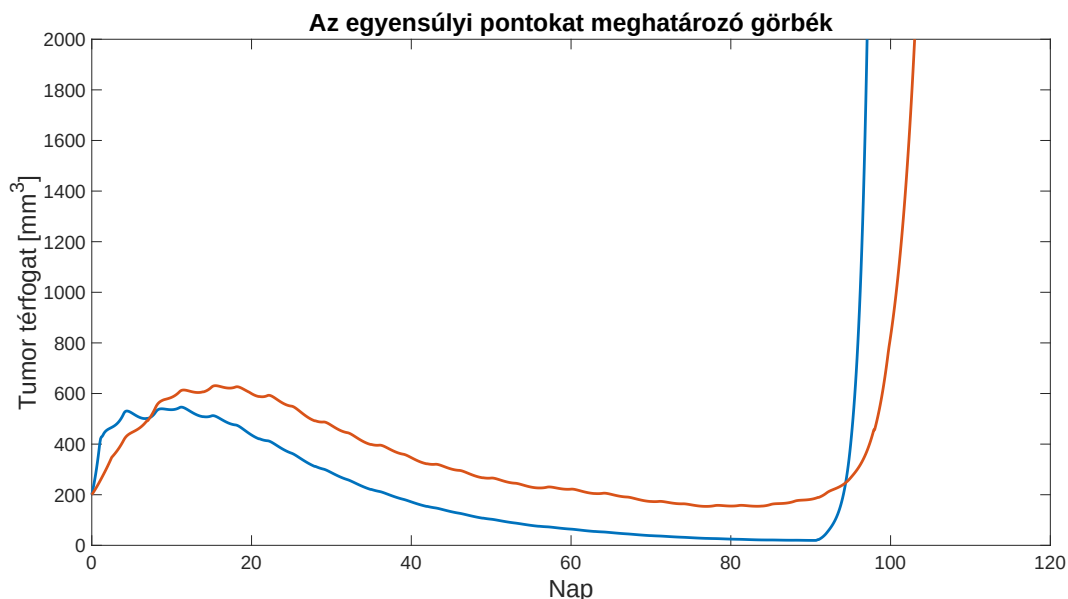
Paraméter	Minimális érték	Maximális érték	Átlag	Szórás
a	0,2380	0,6843	0.4580	0.1159
b	4,8851	30,0005	13.6583	5.8209
n	0,0099	0,0641	2.1338	0.0098
w	0,0699	0,1050	0.0848	0.0054
ED_{50}	1,8445	2,3411	2.1338	0.0666
c	1,8211			
k_1	14,008			
k_2	136,2781			

3.1. táblázat. A felhasznált páciens paraméterek minimális és maximális értékei, átlaguk és szórásuk. A c , k_1 és k_2 paraméterek konstans értékeket vesznek fel. A paraméterek értékei valódi mérésekből, paraméterillesztéssel kerültek meghatározásra.

Összesen 10000 virtuális pácienszt hoztunk létre. A virtuális adathalmaz generálása után a virtuális pácienseket két csoportra bontjuk a korábbi munkámban meghatározott módszer alapján [20], mely minimálisan továbbfejlesztésre került. A módszer a páciensek a (tumor növekedési ráta) és b (gyógyszer maximális hatása) paraméterüknek az arányát vizsgálja. Ez a két paraméter a legérzékenyebb a matematikai modellben és ők a legbefolyásolóbb tényezők a tumor térfogat csökkenése és növekedése szempontjából [84].

Két csoportra osztottuk a virtuális pácienseinket. Az A csoportban vannak azok a páciensek, akik jobban reagálnak majd a kezelésre, míg a B csoport tagjai kevésbé. Mindkét csoportból kiválasztottunk 100 pácienszt véletlenszerűen, akik reprezentálják a csoportot és velük számolunk későbbiekben. Adott egy terápia, amelyet egy hasonló páciensekből álló pácienshalmazra generáltunk, a 3.1. alfejezetben tárgyalt genetikus algoritmus segítségével. Az adott terápia alkalmazása után az A csoportra kapott tumor térfogat görbékből minden időpillanatra kiválasztjuk a maximális tumor térfogat értékeket, míg a B csoportból kiválasztjuk a minimális értékeket. Ezek két görbét fognak alkotni, amelyek a két csoport közti határt fogják jelölni.

A kapott görbék elhelyezkedésére egy példa a 3.6. ábrán látható. A két görbe metszéspontjai fogják indikálni azt a napot, amelyen érdemes a pácienszt újra megvizsgálni, hogy hatékonyan működik-e rá az eddig beadott terápia. Az első pont indikálja a kezdetben rosszul alkalmazott csoportosítást, míg a második pont jelzi a paraméter változást. Ez 100 darab metszéspontot fog adni, mind az első, mind a második ellenőrzés napjára. A kapott metszéspontok végül kijelölnek nekünk napokat és tumor térfogatokat. Ezek a pontok fogják jelölni, hogy hol érdemes a pácienshalmazokat ellenőrizni. Ezeknek a pontoknak a minimális és maximális értékét, átlagát, mediánját és szórását a 3.2. táblázat tartalmazza. A táblázat első sora mutatja a 100 darab első napra kapott egyensúlyi pontokhoz tartozó napok értékeit, amelyek a kezdeti rossz csoportosítást fogják indikálni. Az ezekhez a napokhoz tartozó kritikus tumortérfogat értékek adatai a második sorban találhatók. A harmadik sor tartalmazza a másik 100 darab egyensúlyi ponthoz tartozó napok adatait és a negyedik sor pedig a hozzájuk tartozó kritikus tumortérfogat értékek adatait. Először megvizsgáltuk, hogy milyen eredményt ad, ha a táblázatban lévő értékek átlagát válasszuk az intervallum



3.6. ábra. Az egyensúlyi pontokat megadó görbék, amelyek az *A* csoport görbéi közül minden napon vett maximum érték (kék görbe) és a *B* csoport görbéi közül minden napon vett minimális érték (piros görbe). Az egyensúlyi pontok adnak jelzést a kezdeti csoportosítás felülvizsgálására. (Ez egy szemléltető ábra, az egyensúlyi pontok megállapítása 100-100 mintából történt metszés-pontonként.)

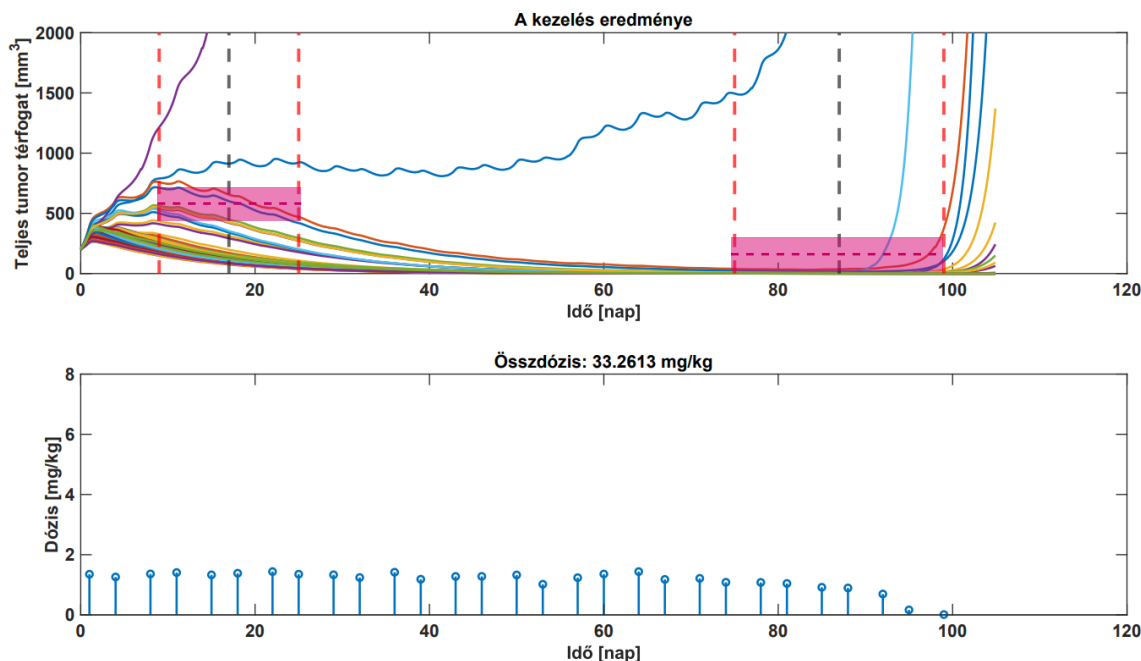
közepének, és az intervallum két szélét az átlag plusz, illetve mínusz a szórás adja. Ezt követően megvizsgáltuk a táblázatban jelölt pontok mediánjainak metszéspontját is.

Esetleges felülvizsgálat	Minimum	Maximum	Átlag	Medián	Szórás
Első nap	6	63	17	16	8
Első küszöb érték [mm ³]	202,33	647,97	528,79	535,37	72,27
Második nap	26	95	87	90	12
Második küszöb érték [mm ³]	7,65	583,38	158,99	119,07	139,76

3.2. táblázat. Táblázat az intervallumok minimumáról, maximumáról, átlagáról, szórásáról és mediánjáról. Az első két sor az első egyensúlyi pont adatait, a második két sor a második egyensúlyi pont adatait tartalmazza összesen 100 mintavétel alapján.

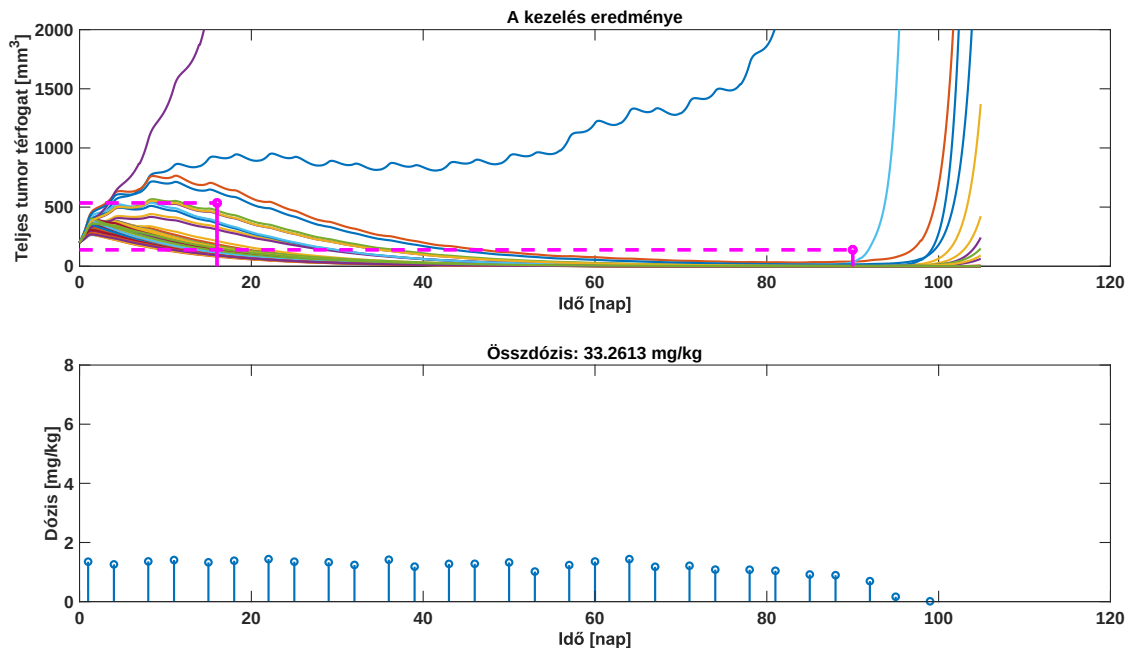
Ennek a folyamatnak az eredménye tekinthető meg a 3.7. és 3.8. ábrán. Ezeken az ábrákon a rendelkezésünkre álló 54 daganatos egér tumor térfogatmérésén szemléltetjük a megállapított egyensúlyi pontokat.

Az 3.7. ábrán a függőleges fekete szaggatott vonalak jelölik az egyensúlyi pontok helyének átlagát, míg a piros szaggatott vonalak az átlag körül egy szórásnyi intervallumot jelölnek ki, melyek a 3.2. táblázatban vannak összegezve. A magenta téglalapok jelzik a kritikus tumor térfogat intervallumot, amely a páciens csoportosítás felülvizsgálatának szükségességét jelöli. A téglalapokat a függőleges szaggatott vonalakhoz hasonló módon kapjuk meg. A téglalap közepén lévő bordó vízszintes szaggatott vonal jelzi az egyensúlyi pontokból kapott tumor térfogatok átlagát. A téglalap felső oldalát az átlaghoz hozzáadott szórás, az alsó oldalát pedig az átlagból kivont szórás



3.7. ábra. A felső ábra tartalmazza páciensek tumor térfogat szimulációit. A fekete függőleges vonal jelöli az egyensúlyi pontok napjainak az átlagát, a piros vonal pedig az átlagtól egy szórásnyi távolságot pozitív és negatív irányba. A magenta téglalapok jelölik azt a tumor térfogat intervallumot, amelyek jelzik, hogy rossz csoportba került a páciens. A téglalap közepén lévő szaggatott vonal a kritikus tumor térfogatok átlaga, a téglalap felső és alsó oldala az átlagtól szórásnnyival térnek el. A statisztikai mutatók összesen 100 minta alapján lettek meghatározva. Az alsó ábra az egyes napokon beadott dózisokat jelöli.

rás adja. Az első téglalap jelzi azt a helyzetet, amikor kezdetben is rossz csoportba helyezték a beteget. Amennyiben vesszük a téglalap közepén húzódó szaggatott vonal (kritikus tumor térfogatok átlaga) valamint a függőleges fekete szaggatott vonal metszéspontját, megkapunk egy átlagos napot és tumortérfogat értéket. Amennyiben a kritikus tumor térfogatok átlagának metszéspontját vesszük a kritikus napok átlagával és aznap vizsgáljuk meg a páciens, akkor négy páciens fogunk kivenni a halmazból. Ebből kettő viszont csökkenő tendenciát mutat, rájuk hatásos lenne a kezelés, így őket a valóságban nem feltétlenül szükséges kivenni a csoportból. Amennyiben a teljes intervallumot vizsgáljuk, az látható, hogy a *C* csoport pácienseinek elegendő a 9. naptól a 25. napig a kórházban megfigyelés alatt tartózkodni, és kiszűrhető a két páciens, akikre nem hat a terápia. A két intervallum között a pácienseknek nem kell a kórházban tartózkodniuk, amennyiben tudja folyamatosan adagolni a kezelést. A második intervallum fogja jelezni, amikor paraméter változás veszélye áll fent. Ha az átlagokkal megjelölt ponton próbáljuk szétválasztani a pácienseket, nem kapunk jó eredményt, és többen meghalnék a kezelés alatt. Viszont, ha a teljes intervallumot vizsgáljuk, a meglehetősen alacsony a tumortérfogati küszöb miatt, már látható, hogy paraméter-változás lépett fel, és kezelést kell váltani. A kezelés végén, 100 nap után látszik viszont, hogy több páciens tumortérfogata növekedésnek indul. Ezek egy része mivel már a kritikus intervallumokban elkezdene növekedni, megállíthatók. Viszont amelyek az intervallum vége után indulnak meg, őket nem találja meg a módszer. A végén rendkívüli növekedésnek induló tumortérfogatok



3.8. ábra. A felső ábra tartalmazza a C csoport pácienseinek tumor térfogat szimulációit. Az első magenta tüske jelöli az első egyensúlyi pontokra kapott értékek mediánját. A második magenta tüske pedig a második egyensúlyi pontokra kapott értékek mediánja. A statisztikai mutatók összesen 100 minta alapján lettek meghatározva. Az alsó ábra az egyes napokon beadott dózisokat jelöli.

egy része annak köszönhető, hogy a szimulált kezelés csak 100 napig tartott (de már a 99. napon már elhanyagolható a beadott dózis mennyisége), amelyet a genetikus algoritmus generált. A gyakorlatban érdemes a kezelés és a kritikus időszak után pácienseket tovább megfigyelés alatt tartani, hogy indokolt esetben tovább lehessen folytatni a kezelésüket.

A 3.8. ábra egy hasonló jelölést alkalmaz, viszont itt az előző módszerrel ellentétben, az átlag és a szórás helyett a kritikus napok mediánját, illetve a kritikus térfogatok mediánját jelölik a magenta tüskék (a pontos értékek szintén megtekinthetők a 3.2. táblázatban). Az egyik lehetséges eset pontosan a tüskékkel jelzett napokon behívni a pácienseket egy kontroll vizsgálatra. Amennyiben ezen a napon a megjelölt tumor térfogat felett van a tumor térfogata, őket át kell helyezni egy másik csoportba. Az ábrán a mediánok által meghatározott első napot nézve 4 páciens kerülne ki a halmazból. Közülük kettőnél nem szükséges az áthelyezés, ugyanis a kezelést folytatva lecsökkenne a tumor a referencia érték alá. A második napot vizsgálva szintén nem megfelelő az ottani ellenőrzés, mivel ezen a ponton még nem láthatók a paraméter változások hatásai a páciensek tumortérfogatán. A másik módszer, ami hatásosabb lehet az, hogy a magenta tüskéket egy-egy intervallum határaként kezeljük. A páciens a kezelés kezdetétől a megjelölt 16. napig maradna bent megfigyelésen. Ez idő alatt ki lehet szűrni azokat a pácienseket, amelyek nem illenek a csoportba, de a tumordinamikát nézve bent tarthatjuk azokat, akik csökkenő tendenciát mutatnak. A két tüske közötti intervallumon a beteget nem szükséges megfigyelni. A másik tüskénél, a 90. napon viszont újra be kell jönnie megfigyelésre, hogy ki lehessen szűrni a paraméterváltozás következtében agresszívan reagáló tumorokat.

Módszer	Eltávolítás a csoportból [db]	Intervallum hossza [nap]
Átlagok metszéspontját vizsgálva	4	2
Az átlag és a szórás által adott intervallumokat vizsgálva	7	40
Mediánok metszéspontját vizsgálva	4	2
Mediánokat, mint intervallum határokat vizsgálva	16	31

3.3. táblázat. A C csoport (54 db páciens) pácienseinek a szeparálását összesítő táblázat, amely az csoportból eltávolított páciensek számát, illetve a vizsgált intervallumok hosszát mutatja a meghatározott módszerenként.

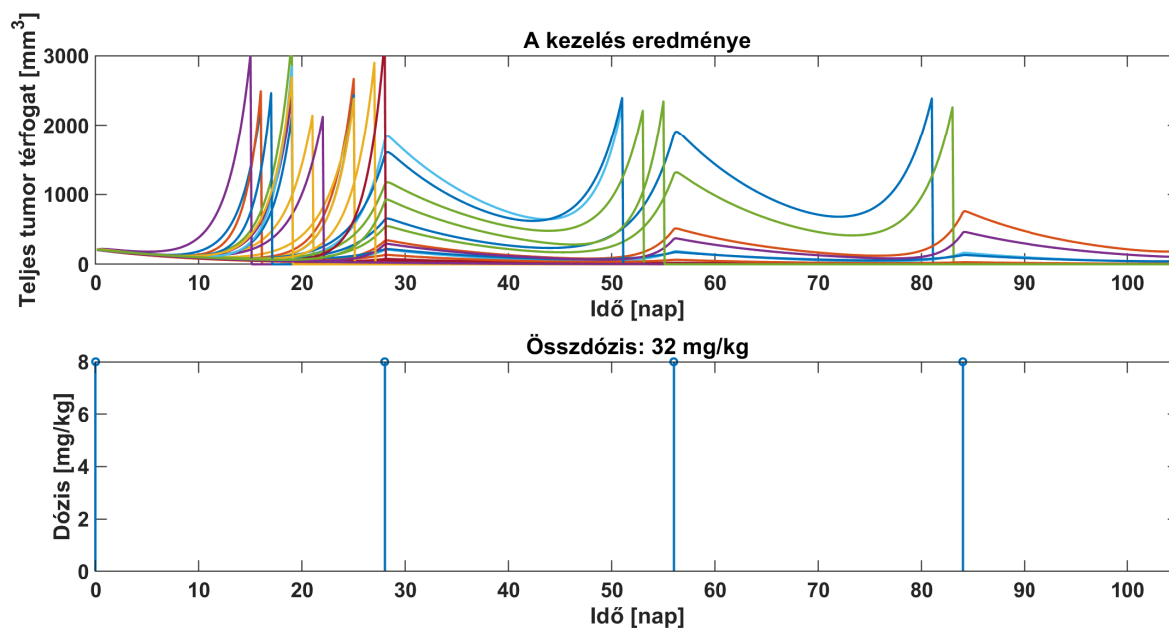
A 3.3. táblázat [21] tartalmazza a fentebb leírt csoportosítási adatokat összefoglalva. Az 54 egér adatait tartalmazó adathalmaz, ami rendelkezésünkre állt, a valódi egérkísérletekből származó mérésekből kapott paraméterek voltak. Ez 54 páciens jelent, amely meglehetősen kevés, viszont adhat egy képet a módszer használhatóságáról valódi páciens adatokon és nem áll rendelkezésünkre sajnos ennél több kísérletekből származó adat. A táblázat első sora mutatja az egyensúlyi pontok által kijelölt napok és tumortérfogatok átlagának metszéspontján átcsoportosított pácienseket. Mivel ez csak egy-egy napot jelent, amikor a csoportosítás történik, így a páciensnek csak kétszer kell vizsgálatra mennie, így az kórházban töltött intervallum hossza 2 nap. Ezzel a módszerrel 4 páciens helyezünk át másik csoportba, mindent az első ellenőrzési napon. Ez a 3.7. ábra szerint néhány esetben jó csoportosítást jelent, viszont néhány esetben olyanokat is átteszünk, akiknek nem feltétlen van erre szüksége. A második napot tekintve senkit nem tudunk átcsoportosítani, így ott ez módszer nem hatásos. A táblázat második sora az átlag és a szórás által kapott intervallumokat vizsgálja. Itt jóval hosszabb időt kell a páciensnek vizsgálatokkal töltenie (40 napot), viszont ez a módszer képes a kezelés végén lévő paraméter változás miatt fennálló relapszust (tumor kiújulását) lekezelnie. A hosszabb megfigyelési intervallum miatt továbbá észre tudjuk venni, ha a tumor csökkenő tendenciát mutat, és így ezeket a pácienseket nem kell átcsoportosítanunk. A táblázat harmadik sorában látható mediánok metszéspontját vizsgáló módszer az elsőhöz hasonló eredményt mutat. Szintén csak két napot kell vizsgálatokkal töltenie a betegnek, ugyanakkor a módszer nem alkalmas a paraméterváltozások észrevételére és rossz átcsoportosítás is előfordul az egyszeri vizsgálat miatt. A negyedik sor tartalmazza a legígéretesebb eredményt. Amikor a mediánokat intervallum határokként fogjuk fel a 105 napos kezelés alatt mindössze 31 napot kell a páciensnek kórházban, megfigyelés alatt töltenie. Ebben az időszakban viszont ki tudjuk szűrni a kezdeti csoportosítás miatti kiugró értékeket, valamint a paraméterváltozások miatt fennálló relapszust is. A jövőben akár a különböző módszerek egyesítése és egységes alkalmazása adhatja a legjobb indikátort az orvosnak, hogy mikor kell vizsgálni a pácienseket a csoportosítás és a kezelés módosítása szempontjából. Ebben a táblázatban összefoglalt adatokat használjuk fel a 4.2. alfejezetben.

4. fejezet

Eredmények

4.1. A terápiák összehasonlítása túlélés szempontjából

A 3. fejezetben tárgyalt epsilon megkötés módszerrel generált Pareto frontról kiválasztottunk két kezelést, egy 21 és egy 28 mg/kg összdózisút, valamint a genetikus algoritmussal is generáltunk egy kezelést. Ebben a fejezetben ezeket a kezeléseket mutatjuk be, majd hasonlítjuk össze a standard klinikailag használt kezeléssel.

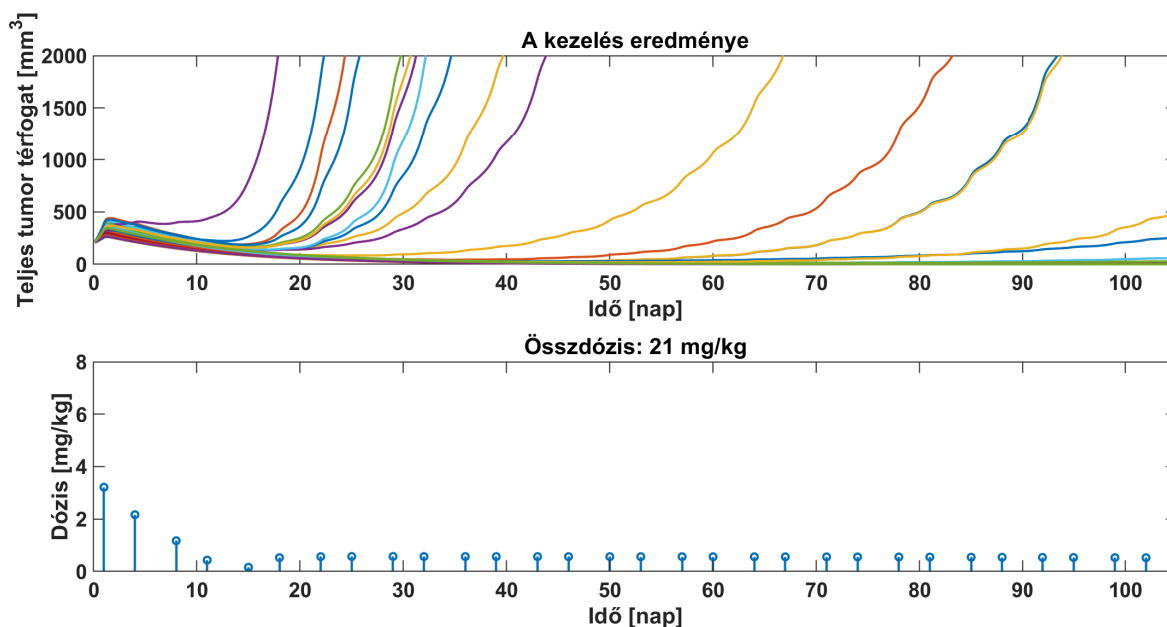


4.1. ábra. A standard kezelés szimulációja a pácienshalmazon. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.

A 4.1. ábrán a standard kezelés által javasolt terápia szimulációja látható. A protokoll szerint a páciensek 28 naponta kapják a maximálisan tolerálható 8 mg/kg-os dózist. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisokat, míg a felső ábra pedig a páciensek tumortérfogat szimulációját. Az állatkísérletek során amikor egy egér tumortérfogata eléri a 2000 mm³-t az állatot

fel kell áldozni állatvédelmi okokból. Ezt a jelenséget szemléltetik az ábrán a függőleges törések a tumortérfogat görbéken. Az algoritmus futása során az egyes szimulált napok végén került ellenőrzésre térfogat mértéke. A szimulációk alapján sok páciens tumortérfogata az első dózis beadását követően exponenciális növekedésnek indul, és a következő dózis előtt meghalnak. A következő dózis beadása néhány páciens esetében még hatásos, de sok páciens esetén nem hozza meg a kívánt hatást. A kezelés végére a túlélési arány nagyjából 55%-os.

A 4.2. ábra tartalmazza az Epsilon megkötés módszer által generált 21 mg/kg összdózist alkalmazó terápia hatását. A felső ábra tartalmazza a páciensek teljes tumortérfogatának dinamikáját az időben, az alsó ábra pedig az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét. Az algoritmus a kezelés elején nagyobb dózisokat adagol, amely gyorsan lecsökkenti a tumortérfogatot, majd a kezelés többi napján egy alacsony, szinten tartó dózist láthatunk, amely meggátolja, hogy újra növekedésnek induljon a tumor. Látható, hogy ez néhány páciensnél nem elegendő mennyiség, és nekik exponenciális növekedésnek indul a tumortérfogatuk.

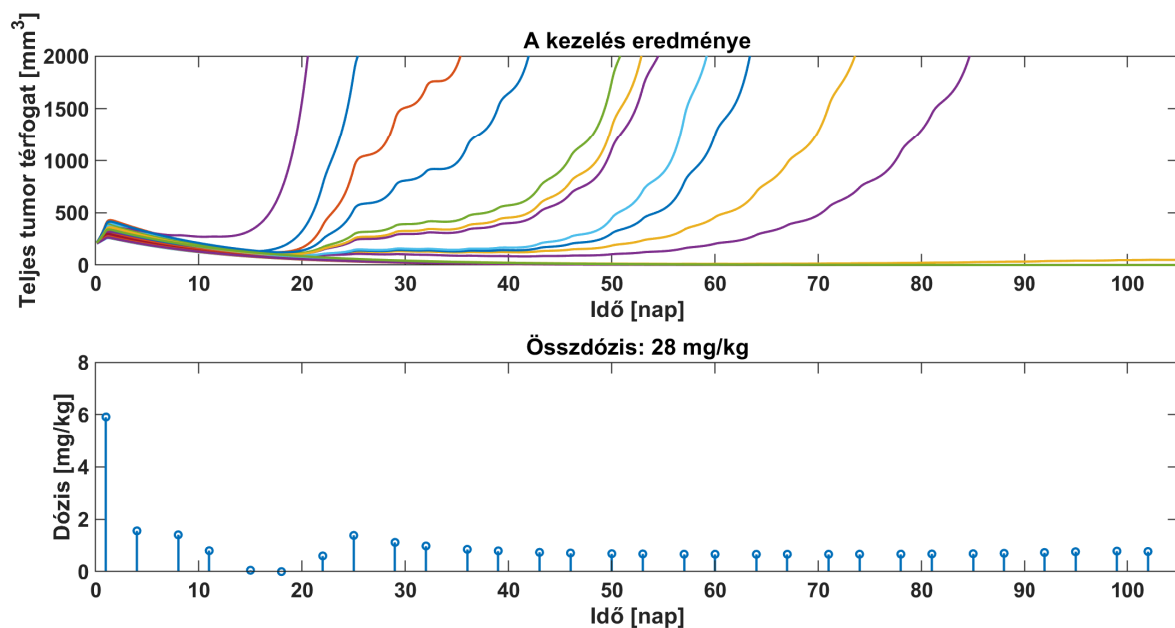


4.2. ábra. Az epsilon megkötés módszer által generált 21 mg/kg-os összdózisú kezelése. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.

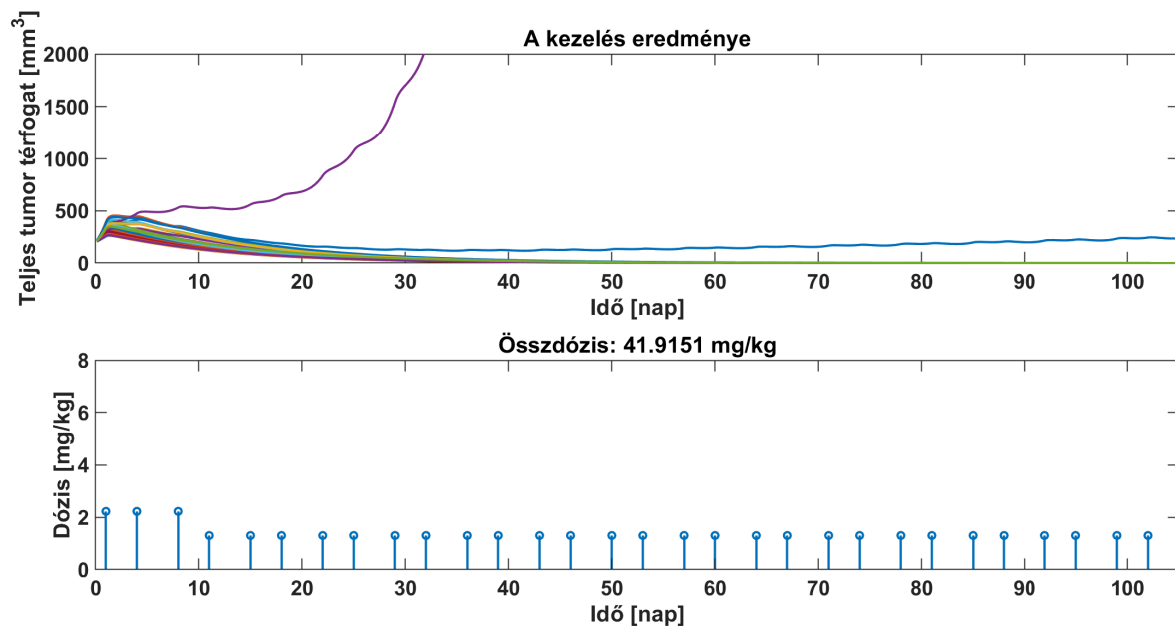
A 4.3. ábra tartalmazza az Epsilon megkötés által generált nagyobb, 28 mg/kg-os összdózisú kezelés eredményét. Hasonlóan, mint a 4.2. ábrán, itt is az elején nagyobb dózisokat adagol az algoritmus, majd egy alacsony metronómikus kezelésre áll be. Mivel itt az összdózis nagyobb volt, kevesebb páciens halt meg a kezelés során.

A 4.4. ábrán látható a genetikai algoritmus által generált terápia. Az algoritmus egy elég magas, 41,91 mg/kg-os összdózist javasol, amely a páciensek nagy részét sikeresen meggyógyítja a szimulációk során. Ez viszont jelentősen magasabb a standard protokoll által előírt kezelésnél. Az algoritmus eleinte magasabb dózisokat adagol, majd szintén egy alacsonyabb metronómikus adagolásra tér át.

A dolgozatban négy kezelést vizsgáltunk. A standard terápiát, az epsilon megkötés módszer

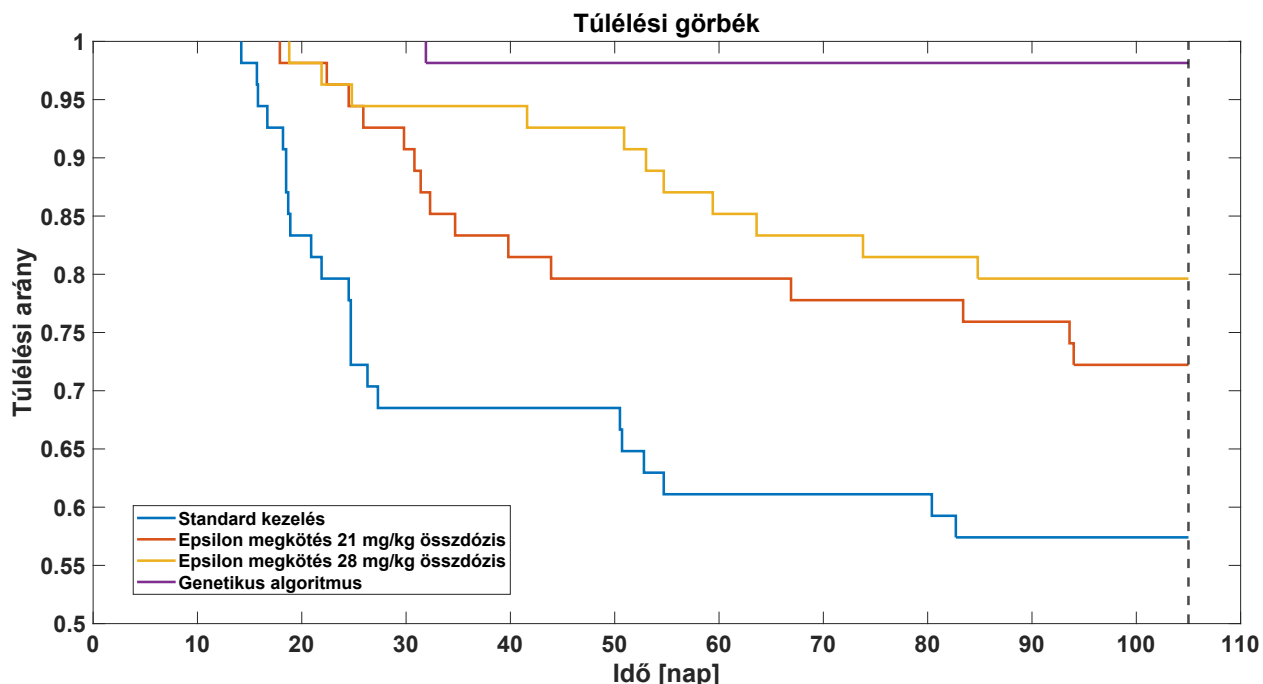


4.3. ábra. Az epsilon megkötés módszer által generált 28 mg/kg-os összdózisú kezelése. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.



4.4. ábra. A genetikus algoritmus által generált kezelés. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.

által adott 21 mg/kg-os összdózisú kezelést, ugyanezen algoritmus által adott 28 mg/kg-os kezelést, valamint a genetikus algoritmus által adott kezelést. A terápiákat először túlélés szempont-



4.5. ábra. Túlélési görbék a standard kezelés és az epsilon megkötés módszer által generált két kezelés összehasonlítására. A kék görbe a standard kezelést, a piros az epsilon megkötés módszer 21 mg/kg-os összdózisú kezelését, a sárga pedig az epsilon megkötés módszer 28 mg/kg-os összdózisú kezelését. Látható, hogy a standard kezelés során kisebb is a túlélési arány, és hamarabb is halnak meg a betegek, mint a másik három kezelés esetén.

jából vizsgáljuk. A 4.5. ábra tartalmazza a kezelések túlélési görbéit. Az ábra vízszintes tengelye a kezelés idejét jelenti napokban, a függőleges tengely pedig a túlélési arányt mutatja. Minden függőleges törés a görbén egy páciens halálát jelenti. A fekete szaggatott függőleges vonal jelöli a szimulált kezelések végét, azaz a 105. napot. Első ránézésre látható, hogy viszonylag hasonló módon mozognak a túlélési görbék. Kékkel a standard kezelés túlélési görbéje látható, pirossal az Epsilon megkötés módszer által generált 21 mg/kg-os összdózisú kezelés, míg sárgával ugyan ezen algoritmus 28 mg/kg-os kezelése látható. A nagyobb összdózisú kezeléssel átlagosan tovább éltek a páciensek. A standard kezelés során több páciens hal meg, és hamarabb is, ami a kezelés végére 0,55-ös túlélési arányt eredményez. A genetikus algoritmus által generált terápia során csak egy beteg hal meg, így ez adja a legjobb túlélési arányt, viszont ezt nagyon magas dózisok árán teszi.

A túlélési görbék jellemzésére egy gyakran használt mutató az átlagos túlélési idő (mean survival time - MST), amely azt mondja meg, hogy átlagosan mennyi ideig élnek a betegek az adott kezeléssel. Ezzel a mutatóval két görbét összehasonlítva megtudható, hogy mennyi többlet élettartamra lehet számítani egy adott kezeléshez képest. A következőképpen számítható:

$$MST = \int_0^{\infty} S(t)dt, \quad (4.1)$$

ahol az $S(t)$ az adott időpontban vett túlélés valószínűsége. Ez tulajdonképpen a görbe alatti területnek feleltethető meg. Viszont mivel a túlélési görbék a mi esetünkben cenzorálással végződnek (nem tartanak a nullába, mivel nem hal meg mindenki a 105 napos kezelés alatt), ezért ez a mutató

önmagában nem használható (a görbe alatti terület végtelen lenne). Helyette a korlátozott átlagos túlélési időt (Restricted mean survival time - RMST) használjuk, ami abban különbözik az MST-től, hogy szabunk egy intervallumot, ahol az integrált vizsgáljuk [85, 86]. Az RMST felírható:

$$\text{RMST} = \int_0^{\tau} S(t)dt, \quad (4.2)$$

ahol a $\tau = 105$, mivel minden generált kezelést a 105. napig szimuláltunk. Másik hasznos mutató a korlátozott átlagos idővesztesség (restricted mean time lost - RMTL), amely megmutatja, hogy átlagosan mennyi idővesztéssel jár az adott kezelés. Ez pontosan az előző mutató komplementere, így a vizuálisan a görbe feletti területet fogja adni. Az RMTL felírható

$$\text{RMTL} = \int_0^{\tau} (1 - S(t))dt, \quad (4.3)$$

vagy megkapható a $105 - \text{RMST}$ összefüggéssel.

A 4.1. táblázat tartalmazza a kezelésekre számolt RMST és RMTL értékeket a túlélési görbék alapján. A T_S a standard klinikai protokoll által előírt terápia, a $T_{\epsilon 21}$ az epsilon megkötés módszer által generált 21 mg/kg-os összdózisú kezelés, a $T_{\epsilon 28}$ az epsilon megkötés módszer által generált 28 mg/kg-os összdózisú kezelés, a T_{GA} pedig a genetikus algoritmus által generált kezelést jelöli. Látható, hogy a standard kezelés esetén érhető el a legkevesebb várható élettartam, míg a legnagyobb a genetikus algoritmus által generált kezelés esetén várható. A javulás oszlop tartalmazza a százalékos RMST növekedést a standard kezelés RMST-jéhez képest.

Kezelés	RMST [nap]	RMTL [nap]	Javulás [%]
T_S	72,88	32,12	-
$T_{\epsilon 21}$	87,39	17,61	19,91
$T_{\epsilon 28}$	92,96	12,04	27,54
T_{GA}	103,35	1,65	41,80

4.1. táblázat. Táblázat a kezelésekor korlátozott átlagos túlélési idejének (RMST) és korlátozott átlagos idővesztességének (RMTL) összehasonlítására. A javulás oszlop az egyes kezeléseket standard kezeléshez viszonyított RMST növekedését jelenti.

Az eredményekből egyértelműen látható, hogy etikai szempontból a genetikus algoritmus által generált terápiát kell választani, hiszen ez a terápia képes a legtöbb beteget meggyógyítani. Azonban a megnövekedett összdózis és emiatt megnövekedett kezelési költségek miatt ez gazdasági szempontból nem biztos, hogy megvalósítható. A következő alfejezetben ezt vizsgálom, és a terápiákat gazdasági mutatók alapján kiértékelem.

4.2. A terápiák kiértékelése különböző gazdasági mutatók alapján

A 2.3. alfejezet alapján kiértékelhetjük a terápiákat gazdasági mutatók segítségével. Az eddigi eredmények mind mg/kg-ban voltak megadva, mivel az állatkísérletek során ez az elterjedt mértékegység. Nagyon fontos kiemelni viszont, hogy emberre ez nem ültethető át egyből, mert az

valótlan eredményt adna. Embereknél testfelszínt használnak tömeg helyett, így a megfelelő mértékegység mg/m^2 . A humán ekvivalens dózis (HED) kiszámításához szükség van egy konverziós értékre, amely használatával áttérhetünk egérről emberre. Ezek az értékeket az FDA adatai szerint $K_m(\text{egér}) = 3$ és $K_m(\text{ember}) = 37$ [87, 88], amelyek alapján

$$\text{HED} [\text{mg}/\text{kg}] = \text{dózis} \cdot \frac{K_m(\text{egér})}{K_m(\text{ember})}, \quad (4.4)$$

tehát 0,08-cal kell szorozni az egérről kapott dózist, hogy emberre is megfelelő legyen.

Az első kiértékelés a kezelések ára szerint történik. A teljes kezelés ára paraméteresen felírható

$$C_{\text{kezelés}} = \text{HED} \cdot C_{\text{dózis}} \cdot W_{\text{avg}} + C_{\text{extra}} \quad (4.5)$$

ahol W_{avg} egy nő átlagos testtömege (mivel a mellrák férfiaknál nem jellemző, ezért női adatokkal számolunk), $C_{\text{dózis}}$ a dózis ára, HED a humán ekvivalens dózis, C_{extra} pedig az extra költségek ára.

Számszerűsítve tehát, a gyógyszer ára 10 ml-es kiszerelésben 146 393 Ft, 2 mg/ml-es koncentrációval, azaz 1 mg ára körülbelül 7300 Ft. Magyarországon egy átlagos nő testsúlya körülbelül 70 kg [89]. A standard kezelés 32 mg/kg dózist ír elő egy 105 napos kezelés alatt, ami HED-re átszámolva 2,56 mg/kg. Ez összesen egy 70 kg-os nő esetén 179 mg gyógyszert jelent. Ennek az ára 1 308 160 Ft. Ezen felül figyelembe kell venni az egyéb kórházi költségeket, ami a 2.3. fejezetben leírtak alapján számolható. A gyógyszer beadási ráta 1 mg/perc (vagy 60 perc, amelyik a nagyobb [73, 74]), így egy dózis beadása nagyjából 3 órát vesz igénybe. A gyógyszer beadásának az egyéb költségei 48 000 - 56 000 Ft/óra, aminek az átlagával (52 000 Ft/óra) fogunk számolni. A standard kezelés esetén négyszer történik injekció, ami 3 óra/injekcióval számolva 12 órát vesz igénybe, így az injekció beadása további 624 000 Ft ráfordítást igényel. Ez összesen 1 932 160 Ft.

Az epsilon megkötés módszer által generált $T_{\epsilon 21}$ kezelés 21 mg/kg-os összdózist javasol, aminek az ára 70 kg-os testtömeggel számolva 117,6 mg gyógyszert jelent, ami 858 480 Ft. Ez 34,3%-kal kevesebb gyógyszer standard kezeléshez képest. Az extra költségeket tekintve először is feltételezzük, hogy a páciens rendelkezésére áll az automatikus gyógyszeradagoló rendszer. Ezáltal a 3.3. alfejezet alapján a 105 napos kezelés alatt csupán 31 napot kell megfigyelés alatt töltenie a páciensnek, amely orvosi konzultációt, vérvételt, tumor térfogat méréseket jelent. Ez nagyjából (általános szűrővizsgálat körülbelüli idejével számolva) átlagosan napi fél órát vesz igénybe, így 31-szer fél óra, azaz 15,5 kórházban töltött órának felel meg. Ennek a költsége 832 000 Ft extra költséget jelent. Összesen a terápia költsége tehát 1 664 480 Ft, ami 13,86%-al kevesebb, mint a standard terápia költsége.

Az epsilon megkötés módszer által generált $T_{\epsilon 28}$ terápia 28 mg/kg-os összdózist írt elő, ami a szokásos átlagos testtömeggel számolva 156 mg gyógyszert jelent, ami 1 144 640 Ft költséget von maga után. Ez 12,85%-kal kevesebb a standard terápiához képest. Ebben az esetben az extra költségek megegyeznek az előző terápiával, ami 832 000 Ft volt. Ennek a terápiának a teljes költsége 1 950 640 Ft, ami 0,96%-al nagyobb, mint a standard terápia költsége.

Végül a genetikus algoritmus által adott terápia 41,91 mg/kg dózist javasol, ami 234,7 mg gyógyszert jelent. Ez 31,12%-al több gyógyszer, aminek a költsége 1 713 489 Ft. Az extra költségek összege továbbra is 832 000 Ft, így a teljes összeg 2 519 280 Ft, ami 30,38%-al nagyobb a standard terápiához képest.

A fent leírt adatok összefoglalását a 4.2. táblázat tartalmazza. A táblázatban szerepel az egyes terápiák során felhasznált gyógyszer költsége, az extra költségek és ezek összege, a teljes költség. A táblázat továbbá tartalmazza a 4.1. táblázat alapján számolt átlagos túlélési idő növekedését

Terápia	Gyógyszer költség	Extra költség	Teljes Költség	Δ RMST [nap]	ICER [Ft/nap]
T_S	1 308 160 Ft	624 000 Ft	1 932 160 Ft	-	-
T_{e21}	858 480 Ft	832 000 Ft	1 664 480 Ft	14.51	-18 448
T_{e28}	1 144 640 Ft	832 000 Ft	1 950 640 Ft	20.08	920
T_{GA}	1 713 489 Ft	832 000 Ft	2 519 280 Ft	30.47	19 269

4.2. táblázat. Összefoglaló táblázat a kezelések gazdasági mutatókkal történő kiértékelésére.

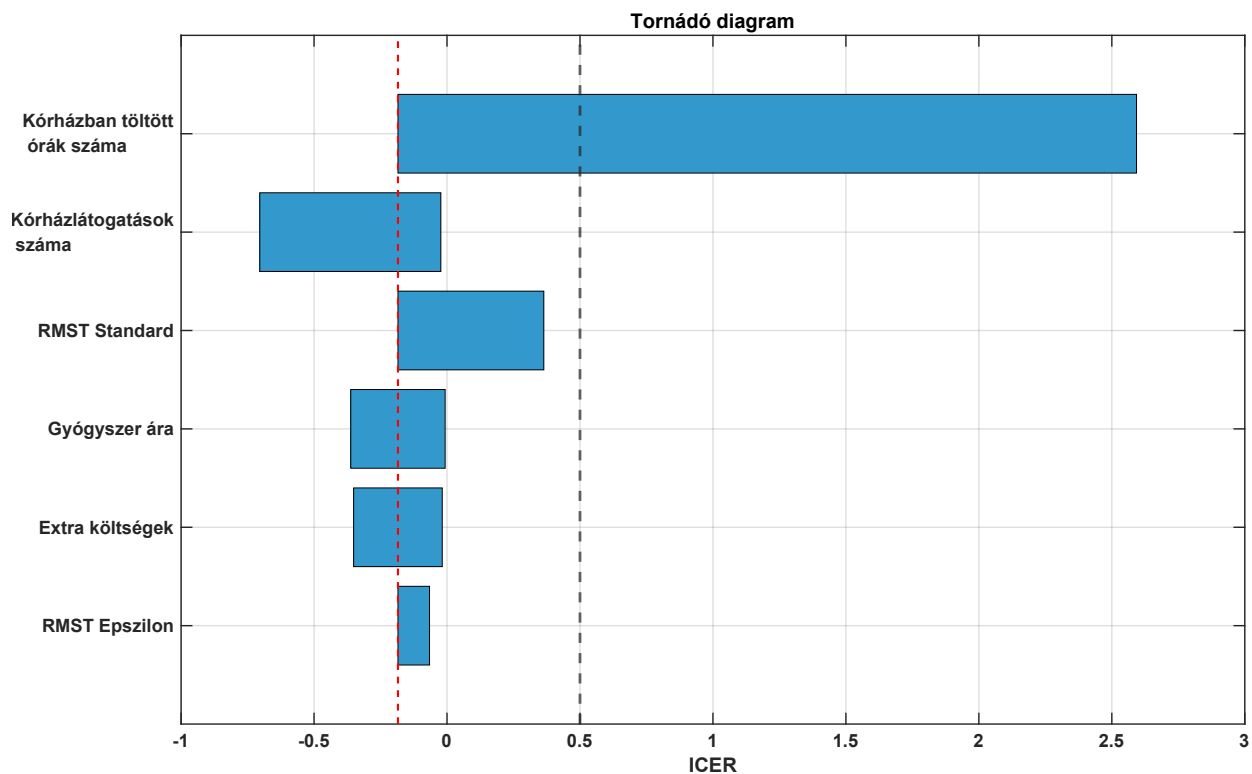
(RMST) a standard terápiához képest, valamint az egyes kezelések költséghatékonysági mutatóját (ICER). Az ICER alapján dönthető el, hogy melyik kezelést éri meg alkalmazni a klinikumban. Negatív ICER két esetben állhat elő: amennyiben a kezelés olcsóbb és jobb túlélési arányt produkál, vagy ha drágább és rosszabb túlélési arányt produkál. Látható, hogy nálunk csak az előbbi eset állt elő. Magyarországon az egy éves költséghatékonysági küszöb 18 331 809 Ft a 2.3. alfejezetben leírtak alapján, ami napra átszámítva körülbelül 50 000 Ft/nap, tehát az ez alatti ICER értékek alatt költséghatékonynak tekinthető a kezelés, vagyis a genetikus algoritmus által generált terápia megfizethető. Kiemelendő azonban, hogy a T_{e21} módszer jelentősen kisebb költséggel jár, mint a standard terápia, mégis hatékonyabb. Kedvezőtlen gazdasági körülmények között (például drágább gyógyszer, kisebb költséghatékonysági küszöb) előfordulhat, hogy a genetikus algoritmus által generált terápia nem megfizethető, ilyen esetben az epsilon módszer által generált terápiát célszerű alkalmazni a standard módszer helyett.

4.3. Gazdasági mutatók érzékenységvizsgálata

Mivel a 2.3. alfejezetben leírt mutatók elég nagy intervallumon mozognak és nagy fokú bizonytalansággal rendelkeznek, ezért elvégeztünk egy érzékenységvizsgálatot. Az érzékenységvizsgálat egy képet ad arról, hogy melyik paraméter hat leginkább a rendszerünk kimenetére. Az érzékenységvizsgálat első lépése, hogy meghatározzuk a vizsgálandó paraméterek esetén, hogy milyen intervallumon mozognak. A vizsgált tényezők a gyógyszer ára, a kórházban töltött órák száma, a kezelési napok száma, az extra költségek, a standard terápia RMST-je és a vizsgált terápia RMST-je.

A gyógyszer árához, az extra költségekhez, és az RMST értékekhez egy $\pm 30\%$ -os intervallumot társítunk. A kórházban töltött órák száma a 2.3. alfejezet alapján általában nem haladja meg a 3 órát, így a felső határt oda tesszük, az alsó határ pedig a 4.2. alfejezetben említett 30 perces érték. A kórházi látogatások számát a 3.3. alfejezet alapján 2 és 40 közé tesszük (ezek a legrövidebb és leghosszabb kritikus intervallumok).

A 4.6. ábrán látható egy tornádó diagram a T_{e21} -es kezelés során az egyes tényezők érzékenységről. Az említett paraméterek a függőleges tengelyen láthatók, a vízszintes tengelyen pedig a kimenetünk van, ami kezelés ICER értéke. A vizsgálat célja, hogy meghatározzuk, hogy a felsorolt paraméterek hogyan hatnak a költséghatékonysági arányra. Az ábrán piros szaggatott vonallal van jelölve a "baseline" ICER, amely a 4.2. alfejezetben számolt adatokból származó ICER értéket jelöli. Ez a viszonyítási alap a vizsgálat során. A fekete szaggatott vonal jelöli a 2.3. alfejezetben említett költséghatékonysági küszöbértéket (CET), azaz eddig a vonalig tekinthető költséghatékonynak a kezelés. Az ábrán az egyes téglalapok nagysága jelöli a bizonytalanság mértékét, csökkenő sorrendben. Az ábra alapján a legkritikusabb paraméter a kórházban töltött órák szá-

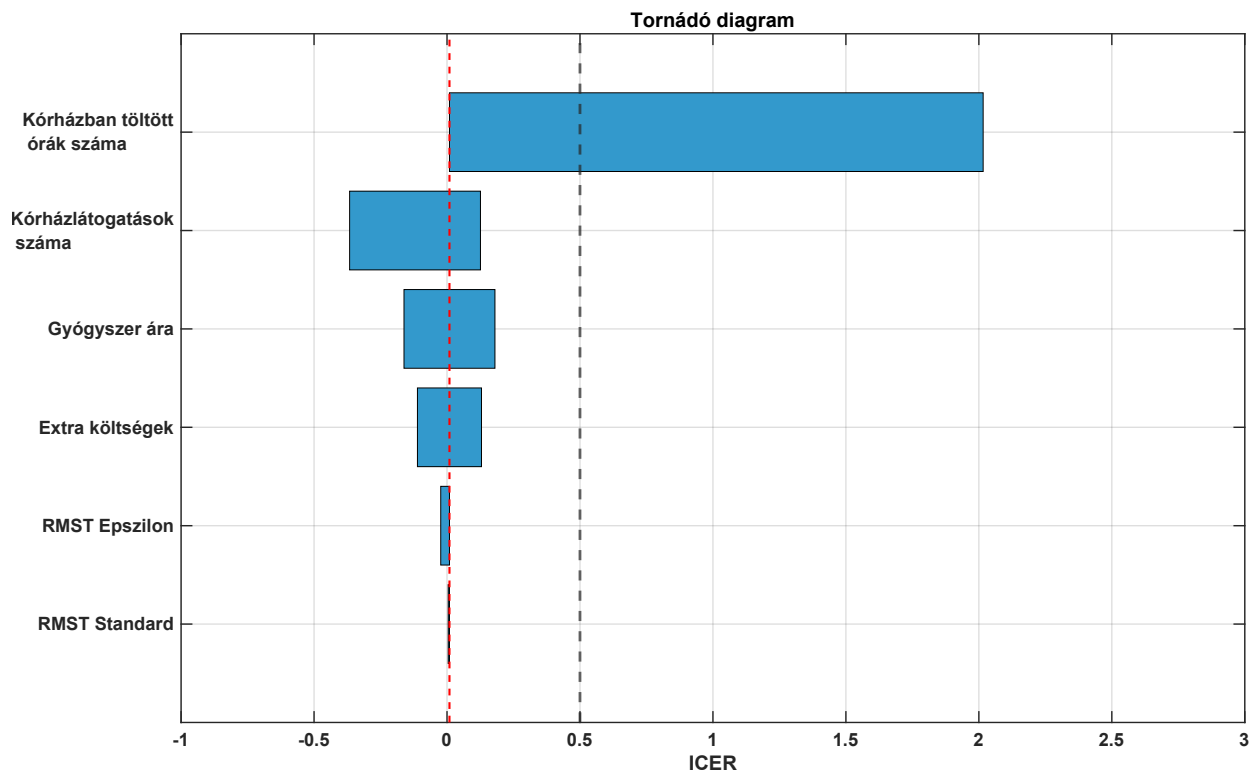


4.6. ábra. Tornádó diagram a $T_{\epsilon 21}$ -es kezelésről.

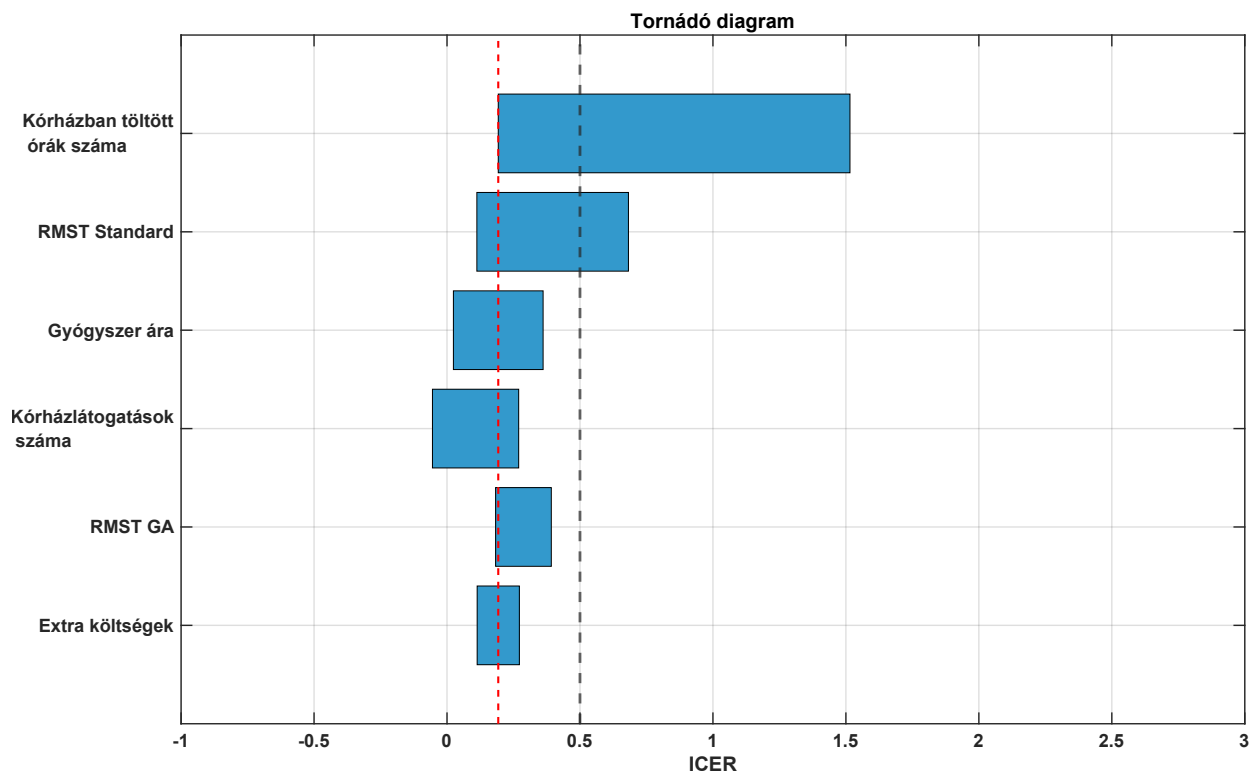
ma, ez ugyanis olyan mértékben meg tud növekedni, hogy többszörösére nő az ICER a CET-nek. A vizsgálat során az extra költség és az RMST volt a legkevésbé befolyásoló tényező az ICER-t tekintve.

A 4.7. ábrán hasonló a helyzet. Szintén a kórházban eltöltött idő a legbefolyásolóbb tényező és itt is át tudja lendíteni a terápiát a költséghatékonysági küszöbön. A 4.8. ábrán látható a genetikus algoritmus által generált kezelés tornádó diagramja. Az előzőekhez hasonlóan szintén a kórházban töltött órák száma van hatással leginkább a kimenetre, viszont itt a standard kezelés RMST-je is jelentősen kihat a költséghatékonyságra.

Összességében megállapítható, hogy a kórházban töltött órák száma a legmeghatározóbb tényező a költséghatékonyság szempontjából. Ebből következik, hogy ennek a minimalizálása különösen fontos.



4.7. ábra. Tornádó diagram a $T_{\epsilon 28}$ -as kezelésről.



4.8. ábra. Tornádó diagram a T_{GA} -es kezelésről.

5. fejezet

Konklúzió

Egy klinikai kísérletekkel alátámasztott matematikai modell (2.1. fejezet) és két népszerű optimalizáló algoritmus felhasználásával sikeresen generáltam terápiákat pácienshalmazokra és kiértékeltem ezeket a terápiákat egészségügyi közgazdaságtani szempontból. Az első algoritmus egy genetikusan alapuló algoritmus, amely egy virtuális populáció egyedeit tekinti lehetséges megoldásoknak, és a természetből vett folyamatok alapján "tenyészti ki" az optimális megoldásokat. Az algoritmus bázisfüggvények paramétereit hangolja, amelyek a valós klinikai protokollokon alapulnak, ezzel is növelve a terápia hatékonyságát.

A másik algoritmus egy többcélú optimalizálást hajt végre, amely során egy Pareto frontot készít. Ez a Pareto front tartalmazza az összes lehetséges megoldást a problémára. Az eljárás lebontja a problémát részfeladatokra, fixálva az egyik költségfüggvényt, így egy egycélú optimalizációvá alakítja a problémát. Ezt egy gradiens módszer segítségével optimalizálja. Az optimalizációhoz használt célfüggvények a tumor térfogatának minimalizálását és a beadott dózisok mennyiségének minimalizálását írják elő.

A kutatásom során feltételeztem, hogy alkalmazható egy automatikus gyógyszeradagoló rendszer, ami a kórházon kívül is képes adagolni a kemoterápiás szert. Megalkottam egy módszert, ami segítségével detektálni tudom azokat az időintervallumokat, amikor a pácienseket megfigyelés alá kell helyezni, vagyis amikor a páciensnek a kórházban kell tartózkodni. A módszer törekedik arra, hogy ezt az időt minimalizálja.

Az eredményeket gyakran használt statisztikai és közgazdaságtani mutatókkal kiértékeltem, hogy meghatározható legyen, hogy melyik terápiát érné meg a leginkább alkalmazni az egészségügy finanszírozóinak. Az eredmények a jövőben referenciaként szolgálhatnak az orvosoknak vagy a döntéshozóknak a megfelelő terápia kiválasztásában.

Az eredményeket először túlélés alapján értékeltem ki a 4.1. alfejezetben. Az eredmények alapján az epsilon megkötés módszer által generált egyik terápia kevesebb összdózissal képes jobb túlélési arányt elérni a standard klinikailag alkalmazott kezeléshez viszonyítva. A genetikusan alapuló algoritmus által generált terápia magasabb dózist alkalmaz, de cserébe majdnem 100%-os túlélési arányt ért el.

A kezelések gazdasági kiértékelésére az irodalomban megtalálható költségbecslések alapján kiszámolható volt a kezelések hozzávetőleges ára. Ezek alapján az epsilon megkötés módszer által generált első terápia olcsóbbnak bizonyult a standard kezeléshez képest és jobb túlélési arányt is biztosított, így egyértelműen megéri alkalmazni gazdasági szempontból. Etikai szempontból az egyértelmű választás a genetikusan alapuló algoritmus, mivel ennél a terápiánál érhető el a legnagyobb túl-

élés, azonban a költségek itt magasabbak a standart terápiához képest. Az epsilon megkötés módszer által generált másik kezelés és a genetikus algoritmus által generált kezelés is a magyarországi költséghatékonysági küszöb alatt helyezkedett el, így elméletileg alkalmazható lenne mindkettő a klinikumban. Mivel az irodalomkutatás során talált költségeket sok bizonytalanság övezi, ezért elvégeztem egy érzékenységvizsgálatot, amely segítségével megállapítható, hogy melyik az a paraméter, amelyik a leginkább hatással van a költséghatékonyságra. Ez a paraméter a kórházban töltött órák száma volt, ami csökkenthető lenne a jövőben olyan viselhető szenzorok vagy otthon is alkalmazható mérések segítségével, amikkel a tumor állapotára lehet következtetni.

Továbbfejlesztési lehetőségként ígéretes irányvonal lehet más optimalizáló algoritmusok kipróbálása, mint például az új és népszerű szürke farkas optimalizáló (grey wolf optimizer) [90], vagy a tűzijáték algoritmus [91]. A dolgozatban említett gyógyszeradagoló pumpák alkalmazása forradalmi változásokat hozna a daganatos betegségek kezelésében. A matematikai modell továbbfejlesztése is egy jelenleg is futó kutatás részét képezi [27]. A modell kiegészítése egy toxicitást leíró egyenlettel tovább növelné a megalkotott eljárások pontosságát és segíthetne a valósághoz közeli szimulációk megalkotásában. Az elkészült algoritmusokat is tovább lehet fejleszteni, például a genetikus algoritmus bázisfüggvényeinek további vizsgálata és ezeknek az algoritmus futására gyakorolt hatásai a jelenlegi kutatások részét képezik. Az epsilon megkötés módszer belsejében használt gradiens módszer helyett is más módszerek kipróbálása érdekes irányvonal lehet a jövőben. Ezenkívül az elkészült Pareto frontok felhasználásával el lehetne készíteni egy Markov modellt, amivel további gazdasági predikciókat lehetne eszközölni. A Markov modellt felhasználva egy Markov döntési folyamatot elkészítve tovább tudnánk optimalizálni a terápiákat. A páciensek szétválasztása és megfelelő csoportosítása elengedhetetlen, így annak a módszertani továbbfejlesztésére is szükség lesz a jövőben. A jelenlegi érzékenységvizsgálat sok feltételezésen alapszik, így a jövőben ezt is érdemes részletes elemzésnek alávetni.

Amennyiben lehetőség nyílik több erőforrás igénybevételére, akár több populáció egyidejű futtatása és ezek interakciója is egy érdekes kutatási téma lehet. Ezen kívül különböző neurális hálózatok implementálása a genetikus algoritmusba is érdekes eredményekhez vezethet [92]. A 2. fejezetben említett in vivo kísérletek során végrehajtott tumor térfogatának mérése tolómérővel történik, amely egy rendkívül zajos mérést eredményez. Ennek a zajnak a terápiagenerálásba való integrálása egy lépéssel közelebb vinné a valósághoz a szimulációkat, így ez egy elengedhetetlen fejlesztés lesz a közeljövőben [93].

A dolgozatom „A Kulturális és Innovációs Minisztérium 2024-2.1.1 kódszámú Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.”

Irodalomjegyzék

- [1] WHO: Cancer tomorrow: Estimated numbers from 2022 to 2050, males and females, age [0-85+]. https://gco.iarc.who.int/tomorrow/en/dataviz/trends?multiple_populations=1. Megtekintve: 2024/09/18.
- [2] KSH: Bejelentett új rosszindulatú daganatos megbetegedések. https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0025.html. Megtekintve: 2024/10/11.
- [3] Lam F Laversanne M Colombet M Mery L Piñeros M Znaor A Soerjomataram I Bray F Ferlay J, Ervik M. Global cancer observatory: Cancer today. lyon, france: International agency for research on cancer. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/348-hungary-fact-sheet.pdf>, 2024. (Megtekintve: 2024/11/02).
- [4] WCRF: Cancer survival statistics. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/cancer-survival-statistics>. Megtekintve: 2024/11/01.
- [5] Catherine de Martel, Damien Georges, Freddie Bray, Jacques Ferlay, and Gary M Clifford. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*, 8(2):e180–e190, 2019.
- [6] American Cancer Society: Types of cancer treatment. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types.html>. Megtekintve: 2024/11/04.
- [7] András Füredi, Kornélia Szabó, Szilárd Tóth, Mihály Cserepes, Lilla Hámori, Veronika Nagy, Edina Karai, Péter Vajdovich, Tímea Imre, Pál Szabó, Dávid Szüts, József Tóvári, and Gergely Szakács. Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer. *Journal of Controlled Release*, 261:287–296, 2017.
- [8] Irina Kareva, David J. Waxman, and Giannoula Lakka Klement. Metronomic chemotherapy: An attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. *Cancer Letters*, 358(2):100–106, 2015.
- [9] Nicolas André, Shripad Banavali, Yuliya Snihur, and Eddy Pasquier. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *The Lancet Oncology*, 14(6):e239–e248, 2013.

- [10] Adriana Romiti, M. Christina Cox, Ida Sarcina, Roberta Di Rocco, Chiara D’Antonio, Viola Barucca, and Paolo Marchetti. Metronomic chemotherapy for cancer treatment: a decade of clinical studies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 72(1):13–33, 2013.
- [11] Global oncology trends 2024: Outlook to 2028. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2024>, 2024. (Megtekintve: 2024/11/02).
- [12] William J. Irvin and Lisa A. Carey. What is triple-negative breast cancer? *European Journal of Cancer*, 44(18):2799–2805, 2008. Advances in translational research in breast cancer: bridge to future therapies.
- [13] Tamás Dániel Szűcs, Melánia Puskás, Dániel András Drexler, and Levente Kovács. Model predictive fuzzy control in chemotherapy optimization. In *2023 IEEE 17th International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, pages 103–108, 2023.
- [14] Lilla Kisbenedek, Melánia Puskás, Levente Kovács, and Dániel András Drexler. Indirect supervised fine-tuning of a tumor model parameter estimator neural network. In *2023 IEEE 17th International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, pages 000109–000116, 2023.
- [15] Melánia Puskás and Dániel András Drexler. Tumor model parameter estimation for therapy optimization using artificial neural networks. In *2021 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, pages 1254–1259, 2021.
- [16] Martin Ferenc Dömény, Melánia Puskás, Levente Kovács, and Dániel András Drexler. In silico chemotherapy optimization with genetic algorithm. In *2023 IEEE 17th International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, pages 97–102. IEEE, May 2023.
- [17] Martin Ferenc Dömény, Melánia Puskás, Levente Kovács, and Dániel András Drexler. Population-based chemotherapy optimization using genetic algorithm. In *2023 IEEE 21st International Symposium on Intelligent Systems and Informatics (SISY)*, pages 23–28. IEEE, September 2023.
- [18] Fruzsina Kulcsár, Dániel Békevári, György Eigner, Dániel András Drexler, Árpád V. Patai, Tamás Micsik, and Rita Fleiner. Development of machine learning based colorectal cancer subtype classifier. In *2021 IEEE 21st International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI)*, pages 000049–000053, 2021.
- [19] Dömény Martin Ferenc. Kemoterápiás kezelések in silico optimalizálása genetikus algorit-mussal I. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2022/23/1.
- [20] Dömény Martin Ferenc. Kemoterápiás kezelések in silico optimalizálása genetikus algorit-mussal II. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2022/23/2.

- [21] Martin Ferenc Dömény, Melánia Puskás, Levente Kovács, Thi Thoa Mac, and Dániel András Drexler. Detecting critical supervision intervals during in silico chemotherapy treatments. *Acta Polytechnica Hungarica*, 21(9):247–261, 2024.
- [22] S. J. Moon, I. Jung, and C.J. Park. Current advances of artificial pancreas systems : A comprehensive review of the clinical evidence. *Diabetes & Metabolism Journal*, 45(6):813–839, 2021.
- [23] Girish Katti, Syeda Arshiya Ara, and Ayesha Shireen. Magnetic resonance imaging (mri)—a review. *International journal of dental clinics*, 3(1):65–70, 2011.
- [24] PRIMETECH CORPORATION. The world’s first totally implantable, programmable micro infusion pump for mouse animal model infusion. <https://www.iprecio.com/products/tabid/234/Default.aspx>. Megtekintve: 2024/11/07.
- [25] A. Allegro and A. Cuccato. Unlocking opportunities in on-body delivery systems through a platform technology approach. *ONdrugDelivery*, Issue 164:42–45, September 2024.
- [26] C. Gross and M. Tunkel. Symbioze®: Large-volume on-body injector platform fostering patients’ experience. *ONdrugDelivery*, Issue 164:48–51, September 2024.
- [27] Dániel András Drexler, Tamás Ferenci, András Füredi, Gergely Szakács, and Levente Kovács. Experimental data-driven tumor modeling for chemotherapy. In *Proceedings of the 21st IFAC World Congress*, pages 16466–16471, 2020.
- [28] M. C. Tjørve, Kathleen and Even Tjørve. The use of Gompertz models in growth analyses, and new Gompertz-model approach: An addition to the unified-richards family. *PLOS ONE*, 12(6):1–17, 2017.
- [29] Cristina Vaghi, Anne Rodallec, Raphaëlle Fanciullino, Joseph Ciccolini, Jonathan P. Mochel, Michalis Matri, Clair Poignard, John M. L. Ebos, and Sébastien Benzekry. Population modeling of tumor growth curves and the reduced gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *PLOS Computational Biology*, 16(2):1–24, 2020.
- [30] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, and L. Hlatky. Tumor development under angiogenic signaling: A dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer Research*, 59:4770–4775, 1999.
- [31] Friberg LE, Bender BC, Schindler E. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response. *br j clin pharmacol. British Journal of Clinical Pharmacology*, 79:56–71, 2015.
- [32] Andrew Stein, Wenping Wang, Alison A Carter, Ovidiu Chiparus, Norbert Hollaender, Hye-won Kim, Robert J Motzer, and Celine Sarr. Dynamic tumor modeling of the dose–response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 RECORD-1 trial. *BMC Cancer*, 12(1), 2012.

- [33] Aziz Ouerdani, Stéphane Goutagny, Michel Kalamarides, Iñaki F. Trocóniz, and Benjamin Ribba. Mechanism-based modeling of the clinical effects of bevacizumab and everolimus on vestibular schwannomas of patients with neurofibromatosis type 2. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77(6):1263–1273, 2016.
- [34] B Meibohm and H Derendorf. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (pk/pd) modelling. *International Journal Of Clinical Pharmacology And Therapeutics*, 35:401–413, 1997.
- [35] Johanna Sápi, Levente Kovács, Dániel András Drexler, Pál Kocsis, Dávid Gajári, and Zoltán Sápi. Tumor volume estimation and quasi-continuous administration for most effective bevacizumab therapy. *PLOS ONE*, 10(11):e0142190, 2015.
- [36] Bence Czakó, Dániel András Drexler, and Levente Kovács. Time-varying parameter identification of a tumor growth model using moving horizon estimation. In *2022 IEEE 26th International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*, pages 73–78, 2022.
- [37] Anatolii Mikhailovich Samoilenko and NA Perestyuk. *Impulsive differential equations*. World Scientific, 1995.
- [38] Levente Kovács, Bence Czakó, Máté Siket, Tamás Ferenci, András Füredi, Balázs Gombos, Gergely Szakács, and Dániel András Drexler. Experimental closed-loop control of breast cancer in mice. *COMPLEXITY*, 2022.
- [39] Dániel András Drexler, Tamás Ferenci, Anna Lovrics, and Levente Kovács. Tumor dynamics modeling based on formal reaction kinetics. *Acta Polytechnica Hungarica*, 16:31–44, 2019.
- [40] David E. Goldberg and John H. Holland. Genetic algorithms and machine learning. *Machine Learning*, 3(2):95–99, 1988.
- [41] John H Holland. *Adaptation in natural and artificial systems: an introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence*. MIT press, 1992.
- [42] C.B. Lucasius and G. Kateman. Understanding and using genetic algorithms part 1. concepts, properties and context. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 19(1):1–33, 1993.
- [43] Dirk Thierens and David Goldberg. Convergence models of genetic algorithm selection schemes. In Yuval Davidor, Hans-Paul Schwefel, and Reinhard Männer, editors, *Parallel Problem Solving from Nature — PPSN III*, pages 119–129, Berlin, Heidelberg, 1994. Springer Berlin Heidelberg.
- [44] Krzysztof P. Samuel K., Tomaz J. Kozubowski. *A Revisit with Applications to Communications, Economics, Engineering, and Finance*. Birkhäuser Boston, MA, 2001.
- [45] K. Deep, K. Singh, M. Kansal, and C. Mohan. A real coded genetic algorithm for solving integer and mixed integer optimization problems. *Applied Mathematics and Computation*, 212:505–518, 06 2009.

- [46] Xinshun Ma. A new hybrid evolution genetic algorithm with laplace crossover and power mutation. In *2009 International Conference on Computational Intelligence and Security*, volume 2, pages 88–91, 2009.
- [47] Science Learning Hub: Don't it make your brown eyes blue?
<https://www.science.org/content/article/dont-it-make-your-brown-eyes-blue>.
 Megtekintve: 2024/10/12.
- [48] Science Learning Hub: Genes and lactose intolerance.
<https://www.sciencelearn.org.nz/resources/2016-genes-and-lactose-intolerance>.
 Megtekintve: 2024/10/12.
- [49] K. Deep and M. Thakur. A new mutation operator for real coded genetic algorithms. *Applied Mathematics and Computation*, 193:211–230, 10 2007.
- [50] Yogesh V. and Aaron C. Power-law distributions in binned empirical data. *The Annals of Applied Statistics*, 8(1):1–2, 2014.
- [51] Joseph A. Schumpeter. Vilfredo pareto (1848-1923). *The Quarterly Journal of Economics*, 63(2):147, May 1949.
- [52] Thomas E. Nisonger. The “80/20 rule” and core journals. *The Serials Librarian*, 55(1–2):62–84, July 2008.
- [53] Seyedeh Zahra Mirjalili, Stephan Chalup, Seyedali Mirjalili, and Nasimul Noman. Robust multi-objective optimization using conditional pareto optimal dominance. In *2020 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC)*. IEEE, July 2020.
- [54] Kalyanmoy Deb. Multi-objective optimisation using evolutionary algorithms: an introduction. In *Multi-objective evolutionary optimisation for product design and manufacturing*, pages 3–34. Springer, 2011.
- [55] Kalyanmoy Deb. *Multi-objective Optimisation Using Evolutionary Algorithms: An Introduction*, page 3–34. Springer London, 2011.
- [56] N. Srinivas and Kalyanmoy Deb. Multiobjective optimization using nondominated sorting in genetic algorithms. *Evolutionary Computation*, 2(3):221–248, 1994.
- [57] Kalyanmoy Deb, Samir Agrawal, Amrit Pratap, and T. Meyarivan. A fast elitist non-dominated sorting genetic algorithm for multi-objective optimization: Nsga-ii. In Marc Schoenauer, Kalyanmoy Deb, Günther Rudolph, Xin Yao, Evelyne Lutton, Juan Julian Merelo, and Hans-Paul Schwefel, editors, *Parallel Problem Solving from Nature PPSN VI*, pages 849–858, Berlin, Heidelberg, 2000. Springer Berlin Heidelberg.
- [58] Antonio J. Nebro, Jesús Galeano-Brajones, Francisco Luna, and Carlos A. Coello Coello. Is nsga-ii ready for large-scale multi-objective optimization? *Mathematical and Computational Applications*, 27(6), 2022.

- [59] Kalyanmoy Deb, Udaya N, and Karthik Sindhya. Dynamic multi-objective optimization and decision-making using modified nsga-ii: A case study on hydro-thermal power scheduling. pages 803–817, 05 2007.
- [60] Kalyanmoy Deb and Himanshu Jain. An evolutionary many-objective optimization algorithm using reference-point-based nondominated sorting approach, part i: Solving problems with box constraints. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 18(4):577–601, 2014.
- [61] Pranava Chaudhari, Amit K. Thakur, Rahul Kumar, Nilanjana Banerjee, and Amit Kumar. Comparison of nsga-iii with nsga-ii for multi objective optimization of adiabatic styrene reactor. *Materials Today: Proceedings*, 57:1509–1514, 2022. International Chemical Engineering Conference 2021 (100 Glorious Years of Chemical Engineering Technology).
- [62] J. Kennedy and R. Eberhart. Particle swarm optimization. In *Proceedings of ICNN'95 - International Conference on Neural Networks*, volume 4, pages 1942–1948 vol.4, 1995.
- [63] Mohamad Zihin bin Mohd Zain, Jeevan Kanesan, Joon Huang Chuah, Saroja Dhanapal, and Graham Kendall. A multi-objective particle swarm optimization algorithm based on dynamic boundary search for constrained optimization. *Applied Soft Computing*, 70:680–700, 2018.
- [64] C.A. Coello Coello and M.S. Lechuga. MOPSO: a proposal for multiple objective particle swarm optimization. In *Proceedings of the 2002 Congress on Evolutionary Computation. CEC'02 (Cat. No.02TH8600)*, volume 2, pages 1051–1056 vol.2, 2002.
- [65] Seyedali Mirjalili, Seyed Mohammad Mirjalili, and Andrew Lewis. Grey wolf optimizer. *Advances in Engineering Software*, 69:46–61, 2014.
- [66] Seyedali Mirjalili, Shahrzad Saremi, Seyed Mohammad Mirjalili, and Leandro dos S. Coelho. Multi-objective grey wolf optimizer: A novel algorithm for multi-criterion optimization. *Expert Systems with Applications*, 47:106–119, 2016.
- [67] Dömény Martin Ferenc. Kemoterápiás kezelések in silico optimalizálása genetikus algorit-mussal III. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2023/24/1.
- [68] George Mavrotas. Effective implementation of the ϵ -constraint method in multi-objective mathematical programming problems. *Applied Mathematics and Computation*, 213(2):455–465, 2009.
- [69] Mariana Mesquita-Cunha, José Rui Figueira, and Ana Paula Barbosa-Póvoa. New constraint methods for multi-objective integer linear programming: A pareto front representation approach. *European Journal of Operational Research*, 306(1):286–307, 2023.
- [70] Antonio López Jaimes, Saúl Zapotecas-Martínez, and Carlos Coello. *An Introduction to Multiobjective Optimization Techniques*, pages 29–57. 01 2011.
- [71] Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz. <https://www.pharmindex-online.hu/termekek/caelyx-pegylated-liposomal-2-mg-ml-koncentr-tum-oldatos-inf-zi-hoz-13886>. (Megtekintve: 2024/10/31).

- [72] Gursharan K. Sohi, Jordan Levy, Victoria Delibasic, Laura E. Davis, Alyson L. Mahar, Elmira Amirazodi, Craig C. Earle, Julie Hallet, Ahmed Hammad, Rajan Shah, Nicole Mittmann, and Natalie G. Coburn. The cost of chemotherapy administration: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Health Economics*, 22(4):605–620, March 2021.
- [73] Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride - caelyx® (gynae). <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/09/Caelyx-v2.pdf>. (Megtekintve: 2024/11/01).
- [74] Chemotherapy protocol - gynaecological cancer - liposomal doxorubicin (caelyx). <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Ovarian-cancer/Liposomaldoxorubicin.pdf>. (Megtekintve: 2024/11/01).
- [75] Luis Prieto and José A Sacristán. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (qalys). *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(1):80, 2003.
- [76] Louise Longworth, Yaling Yang, Tracey Young, Brendan Mulhern, Mónica Hernández Alava, Clara Mukuria, Donna Rowen, Jonathan Tosh, Aki Tsuchiya, Pippa Evans, Anju Devianee Keetharuth, and John Brazier. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in nice decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment*, 18(9), February 2014.
- [77] Emberi Erőforrások Minisztériuma. Az emberi erőforrások minisztériuma szakmai irányelve az egészségügyi technológia értékelés módszertanáról és ennek keretében költséghatékony-sági elemzések készítéséről. *Egészségügyi Közlöny*, 66(3):821–842, 2017.
- [78] Julia Earnshaw and Gavin Lewis. Nice guide to the methods of technology appraisal: Pharmaceutical industry perspective. *PharmacoEconomics*, 26(9):725–727, 2008.
- [79] Sándor Kovács, Bertalan Németh, Dalma Erdősi, Valentin Brodszky, Imre Boncz, Zoltán Kaló, and Antal Zemplényi. Should hungary pay more for a qaly gain than higher-income western european countries? *Applied Health Economics and Health Policy*, 20(3):291–303, January 2022.
- [80] Trading Economics. Hungary GDP per capita. <https://tradingeconomics.com/hungary/gdp-per-capita>. (Megtekintve: 2024/10/31).
- [81] D. Vrajitoru. *Large Population or Many Generations for Genetic Algorithms? Implications in Information Retrieval*, pages 199–222. Physica-Verlag HD, Heidelberg, 2000.
- [82] Dömény Martin Ferenc. Kemoterápiás kezelések in silico optimalizálása I. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2023/24/2.
- [83] Mathworks: Find minimum of constrained nonlinear multivariable function. <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>. Megtekintve: 2024/11/06.
- [84] M. Siket, Gy. Eigner, and L. Kovács. Sensitivity and identifiability analysis of a third-order tumor growth model. In *2020 IEEE 15th International Conference of System of Systems Engineering (SoSE)*, pages 417–422, 2020.

- [85] Ferenci tamás honlapja: Az orvosi megismerés módszertana (és az orvosi kutatások kritikus értékelése). <https://www.medstat.hu>. (Megtekintve: 2024/11/02).
- [86] Patrick Royston and Mahesh K. B. Parmar. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Statistics in Medicine*, 30(19):2409–2421, May 2011.
- [87] Shannon Reagan-Shaw, Minakshi Nihal, and Nihal Ahmad. Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*, 22(3):659–661, October 2007.
- [88] Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Technical report, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA, 2002.
- [89] Központi Statisztikai Hivatal. Egészségi állapot és egészségmagatartás 2016-2017 című felmérés, 2017. Megtekintés ideje: 2024-11-07.
- [90] Seyedali Mirjalili, Seyed Mohammad Mirjalili, and Andrew Lewis. Grey wolf optimizer. *Advances in Engineering Software*, 69:46–61, 2014.
- [91] Ying Tan and Yuanchun Zhu. Fireworks algorithm for optimization. In *Lecture Notes in Computer Science*, pages 355–364. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [92] Meiji Cui, Li Li, and MengChu Zhou. An autoencoder-embedded evolutionary optimization framework for high-dimensional problems. In *2020 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, pages 1046–1051, 2020.
- [93] Melánia Puskás, Borbála Gergics, Balázs Gombos, András Füredi, Gergely Szakács, Levente Kovács, and Dániel András Drexler. Noise modeling of tumor size measurements from animal experiments for virtual patient generation. In *2023 IEEE 27th International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*. IEEE, July 2023.

Ábrák jegyzéke

2.1.	Egy daganatos egeret reprezentáló ábra. Az egereket a farki vénáján keresztül kezeljük a kísérletek során.	9
2.2.	A Pareto front szemléltetése egy sematikus ábrán.	16
3.1.	A genetikus algoritmus működését leíró folyamatábra	20
3.2.	Sematikus ábra a bázisfüggvényekről.	21
3.3.	Az epsilon megkötés módszer működését leíró folyamatábra.	23
3.4.	Az epsilon megkötés módszer által generált Pareto front.	24
3.5.	Folyamatábra az egyensúlyi pontok keresésének lépéseiről.	25
3.6.	Az egyensúlyi pontokat megadó görbék, amelyek az A csoport görbéi közül minden napon vett maximum érték (kék görbe) és a B csoport görbéi közül minden napon vett minimális érték (piros görbe). Az egyensúlyi pontok adnak jelzést a kezdeti csoportosítás felülvizsgálására. (Ez egy szemléltető ábra, az egyensúlyi pontok megállapítása 100-100 mintából történt metszéspontonként.)	27
3.7.	A felső ábra tartalmazza páciensek tumor térfogat szimulációit. A fekete függőleges vonal jelöli az egyensúlyi pontok napjainak az átlagát, a piros vonal pedig az átlagtól egy szórásnyi távolságot pozitív és negatív irányba. A magenta téglalapok jelölik azt a tumor térfogat intervallumot, amelyek jelzik, hogy rossz csoportba került a páciens. A téglalap közepén lévő szaggatott vonal a kritikus tumor térfogatok átlaga, a téglalap felső és alsó oldala az átlagtól szórásnyival térnek el. A statisztikai mutatók összesen 100 minta alapján lettek meghatározva. Az alsó ábra az egyes napokon beadott dózisokat jelöli.	28
3.8.	A felső ábra tartalmazza a C csoport pácienseinek tumor térfogat szimulációit. Az első magenta tüske jelöli az első egyensúlyi pontokra kapott értékek mediánját. A második magenta tüske pedig a második egyensúlyi pontokra kapott értékek mediánja. A statisztikai mutatók összesen 100 minta alapján lettek meghatározva. Az alsó ábra az egyes napokon beadott dózisokat jelöli.	29
4.1.	A standard kezelés szimulációja a pácienshalmazon. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.	31
4.2.	Az epsilon megkötés módszer által generált 21 mg/kg-os összdózisú kezelése. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.	32

4.3.	Az epsilon megkötés módszer által generált 28 mg/kg-os összdózisú kezelése. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.	33
4.4.	A genetikus algoritmus által generált kezelés. Az ábra felső részén az egyes páciensek tumortérfogat görbéi láthatók. Minden egyes szín egy egyedet jelöl. Az alsó ábra tartalmazza az egyes napokon beadott dózisok mennyiségét.	33
4.5.	Túlélési görbék a standard kezelés és az epsilon megkötés módszer által generált két kezelés összehasonlítására. A kék görbe a standard kezelést, a piros az epsilon megkötés módszer 21 mg/kg-os összdózisú kezelését, a sárga pedig az epsilon megkötés módszer 28 mg/kg-os összdózisú kezelését. Látható, hogy a standard kezelés során kisebb is a túlélési arány, és hamarabb is halnak meg a betegek, mint a másik három kezelés esetén.	34
4.6.	Tornádó diagram a $T_{\epsilon 21}$ -es kezelésről.	38
4.7.	Tornádó diagram a $T_{\epsilon 28}$ -as kezelésről.	39
4.8.	Tornádó diagram a T_{GA} -es kezelésről.	39