

TDK-dolgozat



ÓBUDAI EGYETEM
NEUMANN JÁNOS INFORMATIKAI KAR
EGYETEMI KUTATÓ ÉS INNOVÁCIÓS KÖZPONT

Impulzív tumormodell paraméterváltozásainak vizsgálata

Nagy Erzsébet
1. ÉVFOLYAM

Konzulens:
DR. DREXLER DÁNIEL ANDRÁS (EGYETEMI DOCENS)

2022. november 10.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	2
2. Az alkalmazott matematikai háttér	6
2.1. A tumor növekedését és gyógyszer hatását leíró modell	6
2.2. Optimalizálási feladatok és módszerek	8
3. Tumormodell paraméter illesztés	11
3.1. Virtuális páciensek generálása	11
3.2. Paraméter illesztés	13
3.3. Paraméter illesztés eredmények virtuális páciensek felhasználásával (a, b)	17
3.4. Paraméter illesztés eredmények virtuális páciensek felhasználásával (a, b, ED_{50})	21
4. Konklúzió	31
Irodalomjegyzék	33
Ábrák jegyzéke	35

1. fejezet

Bevezetés

A világunk rohamos fejlődésben van, a különféle problémákra egyre újabb és hatékonyabb megoldásokat szolgáltatnak a tudomány és a technika különböző területei. Az egyik ilyen nagy technikai fejlődésben lévő tudomány terület az az orvostudomány. Egyre több betegséget képesek az orvosok gyógyítani, és egyre hatékonyabban. A rendelkezésre álló tudás rendkívül nagy mennyiségű, ennek ellenére még mindig vannak üres „fejezetek”, amikhez nagyon kevés a tudás és még mindig nagyon aktívan kutatott terület. Ilyen „fejezet” a rákos megbetegedés is. Noha viszonylag sokat tudunk róla, még mindig sok az ismeretlen.

Napjainkban is még sok áldozatot követelnek különféle rákos megbetegedések. Bármelyik népcsoportnál és nemnél kialakulhat kortól függetlenül. 2020-ban közel 19,3 millió új esetet regisztráltak világszerte, és majdnem 10 millió halálesetért felelős. Ezen belül az egyik legtöbb esetet okozó fajta az a mellrák: megközelítőleg 2,26 millióra tehető az áldozatok száma [1][2]. A világon a legtöbb halálesetet a kardiovaszkuláris betegségek után a rákos megbetegedések okozzák. Ahogy a tudomány fejlődik, egyre hatékonyabb diagnosztikai módszerek jelennek meg, ezek mellett újabb és újabb gyógyszereket és kezelési módszereket alkalmaznak az orvosok. Viszont a globális halálozási arányt nem tudja olyan nagy mértékben befolyásolni a tudomány fejlődés. Ennek az az oka, hogy az elmaradottabb térségekbe, mint például az afrikai országokba már lehet ezek a módszerek nem jutnak el, mivel költségesek. Így később tudják diagnosztizálni a betegséget, és minél később kezdik el felvenni a rák elleni harcot, annál kisebb az esély a túlélésre. A megfelelő kezelések sem lehet, hogy rendelkezésre állnak, valamint a kórházak kapacitása sem mindig megfelelő a nagy mennyiségű betegek ellátására [3][4]. Ebből kifolyólag egy hatékony kezelés megalkotása mellett, az is lenne a cél, hogy minél szélesebb körben elérhető legyen.

Napjainkban számos gyógyszer közül választhatnak az orvosok a kezelése során [4]. A gyógyszeres kezelések hatékonysága nagyban függ a gyógyszerek adagolásától. Ha túl alacsony dózist alkalmaznak, akkor lehet a kezelés csak kis mértékben vagy egyáltalán nem lesz hatásos, ha pedig nagyobb dózist alkalmaznak, mint amekkora szükséges, akkor a növekvő toxicitással kell szembesülni, így amellett, hogy megszüntetik az eredeti problémát, gyakran súlyos mellékhatásokkal is meg kell küzdeni. Sok rákellenes szer káros hatással van a szívre és érrendszerre is, így nagyban rontják a páciens életminőségét [5].

Rákos megbetegedés akkor jelenik meg a szervezetben, ha a sejtek nem megfelelően kezdenek el működni. A sejtek az életciklusuk során genetikai információkat (DNS) sokszorozítanak [6]. Ez a sejtciklus szigorú szabályrendszerrel rendelkezik, és folyamatos ellenőrzés alatt megy végbe. A kezdeti fázisban ellenőrzi, hogy a sokszorozítani kívánt DNS nem sérült, van elég hely, és van elég

tápanyag a sejtosztódáshoz. Miután végbement az osztódás megint ellenőrzésre kerül sor, hogy ismétlenül sértetlen maradt minden információ. Ha valamelyik ellenőrzési ponton hibát észlelt a sejt, akkor megpróbálja kijavítani azt, ha viszont ez nem lehetséges, akkor nem folytatja tovább a sokszorosítás folyamatát, hanem elindítja az apoptózist, vagyis a sejtelhalást. A folyamatok irányítását és az ellenőrzéseket különböző fehérjék végzik. Ezeknek a fehérjéknek a szerkezete külső hatásra megváltozhat, amely hatására a sejtciklus is megváltozik és abnormális viselkedésbe kezdhet. Amikor ezek a hibás sejtek nem kerülnek ki a szervezetből és tovább osztódnak, beszélhetünk daganatos megbetegedésről. Kétféle daganat típus jöhet létre, lehet rosszindulatú vagy jóindulatú. A jóindulatú daganatok nem tesznek kárt a szervezet többi egészséges sejtjeiben, csupán egy másfajta sejtcsoportosulást hoznak létre. A rosszindulatú daganatok esetében már a környező sejtek is károsodhatnak, mivel gyors osztódású sejtcsoportosulás, amely nem vesz tudomást a környezetéről. A rosszindulatú daganatok képesek saját érhalózatot növesztetni, ezáltal is megnövelve a tumorsejtek tápanyagfelvételét és osztódási sebességét. A rákos sejtek kialakulását nem egy mutáció hozza létre, hanem egyszerre több különbözőnek kell végbe menni [6]. A kezelések során többféle módszert is alkalmaznak általában. Használhatnak gyógyszeres kezelést, sugárterápiát, és műtéti beavatkozást. A műtéti beavatkozás során fizikailag távolítják el a daganatot a szervezetből, amely segít abban, hogy az emellett még alkalmazott terápiás kezelések hatékonyabbak legyenek, azáltal, hogy kevesebb rákos sejtre kell kifejteni a hatásukat. A sugárterápia során valamilyen besugárzást használnak, amellyel közvetlen a beteg területre céloznak, ezzel csökkentve a távolabb lévő szövetek károsodását. Lehet külső sugárterápia vagy belső radioizotópos terápia. A sugárterápia célja, hogy roncsolja a rákos szöveteket, azáltal, hogy károsítja a DNS-ét. Mind a sugárterápia, mind a műtéti beavatkozás akkor hatékony, ha a daganat a szervezet egy bizonyos részére korlátozódik [7].

A kemoterápiás kezelések során gyógyszeres kezeléseket alkalmaznak. Ezek a gyorsan osztódó sejteket célozzák meg és elindítják az apoptózist, így hatékonyan lépnek fel a rákos sejtekkel szemben. Viszot a szervezetben jelen vannak más gyors osztódással rendelkező sejtek is, amelyek szintén károsodást szenvednek [8]. A kemoterápiás kezeléseknak számos mellékhatása van, amelyek maradandók is lehetnek. Van olyan szer, mely az érépződést gátolva hat a tumorra, ennek hatására nem fog tudni nagyobb tápanyagmennyiséget felvenni és a sejtek elhalnak. Ennek az a mellékhatása, hogy a szervezet többi részében is gátolja az angiogenezist. Az egyik legkárosabb mellékhatás a kognitív képességekre gyakorolt hatás, amely maradandó is lehet [9][10]. A kezelése során nem csak az egészséges szövetek károsodásának veszélye áll fenn. Komolyabb problémát jelent a tumorban a gyógyszerrezisztencia kialakulásának a kockázata, amellyel az orvosok a mai napig küzdenek [11]. Ilyenkor a tumor már nem reagál a kezelésekre. A rezisztencia kérdését legtöbb esetben úgy oldják meg, hogy elkezdnek más típusú gyógyszert alkalmazni vagy már eleve többféle gyógyszer alkalmazásával kezdik a terápiákat. Sajnos ez a módszer sem nyújt hatékony megoldást, a rezisztencia kialakulása még mindig fennáll.

A standard klinikai kezelések során az orvosok a maximálisan tolerálható dózist (MTD) alkalmazzák, ami azt jelenti, hogy a kemoterápiás szer mennyisége akkora, amekkorát még éppen elbír a páciens szervezete és még nem hal bele [12]. Ahogy növelik a gyógyszer mennyiségét, úgy nő a toxicitás, és növekszik a gyógyszerrezisztencia kialakulásának az esélye is. Ezzel szemben megjelent egy olyan módszer, amely során kisebb dózisokat adnak pácienseknek, de rövidebb és rendszeres időközönként. A kisebb dózisokkal csökken a toxicitás, ezáltal a páciens életszínvonala sem fog jelentős romlást mutatni, és szintén nem egy elhanyagolható szempont, hogy csökken a gyógyszerrel szembeni rezisztencia kialakulásának az esélye [12]. Az anyagi vonzata is kedvezőbb ennek a terápia formának, mivel kevesebb dózis szükséges, így olcsóbb is igénybe venni, mint az

MTD stratégiával működő terápiákat. Az LDM terápiák akár évekig is eltarthatnak a kisebb dózisok miatt. Ennél a módszernél nem tudjuk olyan egyszerűen meghatározni a dózisok mértékét, mint az MTD esetében, hogy a maximálisat adjuk be. Valamit az is fontos, hogy milyen időközönként kvégezzük el a kezeléseket. Erre nyújthat megoldást egy megfelelő matematikai modell, amely leírja a tumor viselkedését, amely alapján terápiát lehet tervezni. Már 1984-ben is tettek kísérletet a rák modellezésére [13], ahol is főként a cél a gyógyszerrezisztencia modellezése volt. Ez a modell figyelembe veszi a tumornak a méretét és a rezisztencia kialakulásának az esélyét. Megadja, hogy mekkora a valószínűsége annak, hogy az osztódás során gyógyszerrezisztens sejtek alakulnak ki, amely főként a tumor méretétől függ. Ezután mások is tettek próbálkozásokat tumor viselkedésének a modellezésére. Ilyen volt például a Hahnfeldt-modell [14], vagy a HIV rákos megbetegedésre megalkotott modell [15].

Lehetőségem adódott becsatlakozni egy kutatásba, amely során célunk kifejleszteni egy olyan módszert, amely segítségével elérhetővé válna számunkra, egyedi, személyre szabott és optimális terápia létrehozása a rákterápiák során. A jelenleg alkalmazott terápiák az emberek átlagára vannak tervezve és az orvosok nem tudják figyelembe venni a páciensek egyedi tulajdonságait. Ahhoz, hogy a terápia személyre szabható legyen szükség van egy megbízható matematikai modellre. Az általunk használt tumormodell leírja a tumor viselkedését és a gyógyszer hatását (farmakodinamika). Hogy egyedi terápiát tudjunk tervezni szükségünk van a páciensek egyedi paramétereire. Ezeket csak nagyon nehezen, vagy egyáltalán nem tudjuk mérés útján meghatározni. Ezért kell egy módszer, amellyel meg tudjuk határozni a rendelkezésünkre álló adatokból a páciensek egyedi paramétereit. Ha megvannak az egyedi paraméterek, akkor a tumormodell segítségével terápiát generálunk, amely során az a célunk, hogy meg tudjuk határozni azokat a gyógyszer mennyiségeket, amelyek a rákos sejtekre még roncsoló hatással vannak, de az egészséges sejteket nem károsítják, vagyis a toxicitás minimális, így a páciens életszínvonala sem romlik. Ezzel együtt az is a célunk, hogy minél kisebb legyen a kockázata a gyógyszerrezisztencia kialakulásának. Mivel kevesebb a gyógyszer mennyisége, ezért gazdasági szempontból is kedvezőbb, így a szegényebb rétegekhez is eljuthat a módszer.

Az én feladatom a tumormodell paramétereinek a viselkedésének a vizsgálata. Azért szükséges számunkra, mert vannak különböző neurális hálózatok, amelyek pararaméterbecslést, vagy terápia optimalizálást végeznek. Ezek az algoritmusok akkor működnek jól, ha sok adaton lettek betanítva. Nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat valódi kísérletekből, ezért azt az adathalmazt virtuálisan generált páciensekkel kell létrehozunk. Ahhoz, hogy a valóságnak megfeleltethető páciens adatokat tudjunk generálni, tudnunk kell, hogy a paraméterek hogyan viselkednek a tumor növekedése során. Az előző munkámban valódi egérkísérletekből származó adatokra illeszttem paramétereket [16]. Azt láttuk, hogy az általam használt paraméter illesztési stratégiával lehet találni olyan paraméterhalmazokat, amelyek leírják az adott egér tumorparamétereit. Az is kiderült, hogy az illesztés akkor hatékonyabb, ha szakaszonként végezzük az illesztést, mivel a tumor a növekedése során mutálódhat, amely következtében megváltoznak a paraméter értékek. Különböző stratégiákat próbáltam ki az egyes szakaszokban használt kezdeti paramétereknek. Látjuk, hogy képesek vagyunk lekövetni a tumor növekedését az illesztett paraméterekkel, viszont az a kérdés, hogy ezek valóban a helyes paraméterek-e. A mostani munkám során a feladatom, hogy validáljam az előző munkámat. Mivel a paraméterek pontos meghatározására nincs lehetőségünk, virtuális pácienseken vizsgálom meg, hogy a paraméter illesztési eljárás, amit használok az hogyan teljesít különböző kezdeti paraméterek esetén.

A 2.1. fejezetben bemutatom az általam használt matematikai modellt, majd a 2.2. fejezetben az

optimalizálási módszert ismertetem. A virtuális pácienseknek a generálásának a folyamatát a 3.1. fejezetben mutatom be, ezután a 3.2 fejezetben a paraméter illesztési eljárást részletezem. A 3.3. és a 3.4. fejezetben bemutatom kétféle paraméter illesztést és ismertetem azok eredményeit. Majd a 4. fejezetben olvashatjuk a dolgozat konklúzióját.

2. fejezet

Az alkalmazott matematikai háttér

2.1. A tumor növekedését és gyógyszer hatását leíró modell

Az általunk használt tumor modell leírja a tumor dinamikáját és a gyógyszer áramlását a szervezetben. Ez egy négy állapotváltozós közönséges differenciálegyenletekkel leírt egyenletrendszer, amely többnyire lineáris tagokból épül fel [17]:

$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} \quad (2.1)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} - wx_2 \quad (2.2)$$

$$\dot{x}_3 = -(c + k_1)x_3 + k_2 x_4 - b_k \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} \quad (2.3)$$

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

Az x_1 és x_2 állapot változók írják le a tumor térfogatát mm^3 -ben. Az x_1 az élő tumor térfogat időfüggvénye, az x_2 pedig a halott tumor térfogat időfüggvénye. Az x_3 és x_4 a gyógyszer szinteket adják meg mg/kg^{-1} -ben. Az x_3 időfüggvény a gyógyszer szint a vérben, az x_4 időfüggvény pedig a szövetekben lévő gyógyszer szintet írja le. A rendszernek egy impulzív bemenete van, amikor is a szervezetbe bekerül a dózis, ami szakadásként van modellezve x_3 -ban [17]:

$$x_3(t_k^+) = x_3(t_k^-) + \kappa u_k, \quad (2.5)$$

ahol a t_k , a $k = 1, 2, \dots, n$ az injekciók időpillanatai, az u_k pedig a $k = 1, 2, \dots, n$ időpillanatokban beadott injekció mennyisége, mg/kg -ban megadva. A κ paraméter segítségével lehet a dózist szérumszintre átváltani. Ez a paraméter is páciensenként különböző.

Egy tumor élő és halott tumorsejtekből áll. Annak meghatározása, hogy mennyi élő és mennyi halott van jelen a tumor mérése során, az a kísérletek alatt rendelkezésre álló tolómérő segítségével lehetetlen. Mivel az élő és halott tumor térfogatot tudunk egyszerre mérni, ezért a modell kimenete is ezek összege lesz. Vagyis:

$$y = x_1 + x_2. \quad (2.6)$$

A mérések során erre még ráakódik zaj is, amit a későbbiekben majd figyelembe kell vennünk. A modellből a b_k paraméter elhagyható, mivel a modell előzetes vizsgálataiból kiderült, ez közel nulla. Vagyis az x_3 időfüggvénye a következő képpen fog módosulni:

$$\dot{x}_3 = -(c + k_1)x_3 + k_2x_4 \quad (2.7)$$

A modellben használt paraméterek jelentését és mértékegységeit a 2.1. táblázat összesíti [18].

Paraméter	Leírás	Mértékegység
a	Tumor növekedési ráta	1/nap
b	Inhibíciós ráta	1/nap
b_k	Módosított inhibíciós ráta	ng/ml/nap/mm ³
c	Módosított klírens	1/nap
ED_{50}	Medián effektív dózis	ng/ml
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

A 2.1-2.4 differenciál egyenleteket felírhatjuk kémiai analógiával, amelyből egyértelműen látszik, hogy az egyes tagok hogyan hatnak egymásra (2.8-2.13) [16]. Az X_1 , X_2 , X_3 és X_4 fiktív anyagfajták. Az X_1 az élő tumor sejtet reprezentálja, az X_2 a halott tumorsejtet, az X_3 a vérben lévő gyógyszer szintet, az X_4 pedig a szövetekben lévő gyógyszer szintet.



Az első reakcióegyenletben szereplő (2.8.) a paraméter a tumor növekedési ráta, ez határozza meg az élő tumorsejtek osztódási sebességét [16]. A 2.9. reakcióegyenlet írja le, hogy az élő tumor sejtekből milyen sebességgel lesznek halott tumor sejtek, amelyet az n nekrotikus ráta határoz meg. Az n paraméter azt az elhalást határozza meg, amely nem a gyógyszer hatására következik be, hanem például az immunrendszer váltja ki. A 2.10. egyenlet szemlélteti a farmakokinetikát, amely a gyógyszer hatása a tumorsejtekre. Itt a b inhibíciós ráta befolyásolja azt, hogy a gyógyszer hatására milyen gyorsan lesznek az élő tumorsejtekből halott tumorsejtek. A b egy maximális

sebességet ad meg. A 2.11. egy kétkompartment modell. Ez írja le a gyógyszer áramlását a testben, amely a vér és a szövetek között jön létre. A kompartmentek közötti áramlás sebességeket a k_1 és k_2 együtthatók határozzák meg. A 2.12. reakcióegyenlet mutatja a gyógyszer kiürülését a szervezetből, ami c együttható sebességgel megy végbe. Az utolsó egyenlet (2.13.) fejezi ki a halott tumorsejteknek a szervezetből való kimosódását, amelyet a w sebességi együttható határoz meg.

2.2. Optimalizálási feladatok és módszerek

A feladatom elsősorban, hogy a paraméterek viselkedését vizsgáljam a tumor növekedése során. Ehhez az első lépés az, hogy megtaláljuk az egyedi modell paramétereit, amelyek leírják a tumor növekedését. Ez egy optimalizálási probléma.

Optimalizálási feladatok sok helyen megjelennek: gazdaság, pénzügy, ipar, informatika, gépészet, mezőgazdaság, stb [19]. Használjuk a profit maximalizálás, a költségminimalizálás és a gyártás megtervezése során is. Például az autógyártásnál az üzemanyag fogyasztás optimalizálására, a környezet szennyezés minimalizálására, vagy az autó légellenállásának a csökkentésére is használják [20]. Érdekesség, hogy a természetben már előfordulnak olyan dolgok, amelyek optimalizálva vannak, például, a méhsejteknek optimalizálva van az alakja, mivel, ezt a szerkezetet használva a méhek minimalizálni tudják a sejtenként átlagosan felhasznált fal anyag mennyiségét, és ezt a méhek mindenféle matematikai modell, valamint optimalizálási eljárás nélkül valósították meg. Számunkra az optimalizáláshoz elsősorban egy modellre van szükségünk, amely leírja az adott problémát, célt és a korlátokat. Korlátozás esetén meghatározzuk olyan dolgokat, mint hogy a költségek nem haladhatnak meg egy bizonyos összeget, vagy a térfogat nem lehet negatív [21][22]. Egy nemlineáris optimalizálási feladatot általánosítva a következő képpen tudunk felírni:

$$\begin{aligned} \min_x f(x) \\ g(x) &\leq 0 \\ h(x) &= 0 \end{aligned} \tag{2.14}$$

Legyen $f(x)$ függvény a célfüggvény, amit minimalizálni vagy maximalizálni szeretnénk, $g(x)$ függvény tartalmazza az egyenlőtlenség típusú, a $h(x)$ pedig az egyenlőség típusú megszorításokat. Az x ebben az esetben egy vektor, amely a tervezési változók vektora. A tervezési változók azok a paraméterek, amelyek változtatásával szeretnénk elérni a kívánt minimumot vagy maximumot. Ezek egy előre meghatározott halmazból vehetnek fel értékeket. Sokféle optimalizálási probléma létezik [19]. Az optimalizálási probléma lehet korlátos vagy nem korlátos, lehet diszkrét vagy folytonos idejű, lehet lineáris vagy nem lineáris, egyetlen céllal vagy több céllal rendelkező, egy, vagy több minimummal rendelkező, determinisztikus vagy nem determinisztikus, egyszerű vagy összetett.

Ha a célfüggvény, az egyenlőtlenség vagy az egyenlőség típusú megszorítás lineáris, akkor lineáris programozási (LP) problémának nevezzük, ha bármelyik tartalmaz nemlineáris tagot, akkor már nemlineáris programozási (NP) probléma lesz. Ha egy NP problémával állunk szemben, akkor némileg nehezebb dolgunk van, mint egy lineáris esetében. Valamint minél nagyobb a probléma dimenziója, annál tovább nehezedik az optimalizálási feladat. A probléma dimenzióját a tervezési változók száma határozza meg. Ha az optimalizálás során használunk megszorításokat, akkor korlátos optimalizálásról beszélünk. Nem korlátos optimalizálást csak nagyon ritka esetekben

használunk. Diszkrét optimalizálási problémánk van, ha bármelyik tervezési változó diszkrét. Ha több optimuma van a problémának, akkor globális optimalizálásnak nevezzük, ezeket nehezebben tudjuk kezelni, mint az egy optimummal rendelkezőket. Sokszor több célú problémánk van, ami azt jelenti, hogy egyszerre akarunk kielégíteni több tulajdonságot is, például, ha egy alkatrészt az autóban minél könnyebbre és minél erősebbre akarunk megtervezni, akkor csak úgy lehetséges, ha kompromisszumot kötünk, ezt nevezzük multikritériumú optimalizálásnak. Annak érdekében, hogy egyszerűsítsük a problémát, a több célt át tudjuk fogalmazni egyetlen céllá is.

A problémák megoldására többféle megközelítést is alkalmazhatunk, ezek az analitikus optimalizálás, a numerikus vagy algoritmikus, a kísérleti és a grafikus optimalizálás [19]. Az analitikus megoldás során rendelkezésünkre áll a rendszer teljesítményét leíró matematikai függvény, amelyet minimalizálni szeretnénk. Ha ennek a függvénynek egy optimuma van, akkor ha deriváljuk a függvényt és meghatározzuk azt a pontot, ahol ez nulla, akkor megtaláltuk az optimumot. Ezután, ha vesszük a második deriváltat, már meg tudjuk határozni azt is, hogy az a pont minimum vagy maximum pont, annak alapján, hogy negatív, vagy pozitív számot kaptunk. Minimumunk van, ha a második derivált pozitív, maximumunk van, ha negatív. Sok esetben a probléma megoldása ilyen módon sokkal bonyolultabb, és ezért választjuk inkább a numerikus optimalizálást. Egyes numerikus megoldók ugyanezen az elven működnek, lokálisan kvadratikus függvénnyel közelítik az optimalizálandó függvényt, és annak keresik a szélsőértékét [19].

A numerikus optimalizálás során algoritmusokat használunk fel a kívánt optimum meghatározása érdekében. Az algoritmusok próbálgatással határozzák meg a megfelelő tervezési változó értékeket, viszont ezeket a próbálgatásokat nem random értékekkel végzik, hanem különféle logika alapján határozzák meg. Az adott optimumot az algoritmus több iteráción keresztül adja meg [19].

Kísérleti optimalizálás alkalmazásánál elkészítjük a rendszert, majd teszteljük, hogy elfogadható-e a teljesítménye, és ha nem elfogadható, akkor visszanyúlunk az elkészítési fázishoz, mely során megnézzük, hogy milyen változtatások lennének hasznosak a kívánt cél elérése érdekében, majd megint teszteljük, és ezt addig folytatjuk, ameddig nem lesz elfogadható a rendszer. Ezzel az a probléma, hogy rendkívül időigényes, nem költséghatékony és rendkívül nagy tapasztalat kell a témában ahhoz, hogy a kívánt minőséget elérjük.

A másik lehetőség a grafikus optimalizálás, amikor koordinátarendszerbe rajzoljuk a megoldandó problémát és a kényszereket. Ezt a módszert két változós optimalizáláshoz érdemes választani, mert nagyobb változószámnál már nem biztos, hogy alkalmazható [19].

Mi az optimalizáláshoz a leggyakrabban használt numerikus optimalizálás egyik fajtáját, a belsőpontok módszerét használjuk fel Matlab környezetben [23]. Ezt a módszert használják lineáris és nemlineáris optimalizálásra egyaránt. Ha nemlineáris optimalizálást végzünk, akkor át tudjuk alakítani lineáris egyenlőtlenséggé és nem lineáris egyenlőséggé a fent említett 2.14. egyenletrendszert az s bevezetésével:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{x}, \mathbf{s}} f(\mathbf{x}) \\ g(\mathbf{x}) + \mathbf{s} &= 0 \\ h(\mathbf{x}) &= 0 \\ \mathbf{s} &\geq 0. \end{aligned} \tag{2.15}$$

A következő lépésben az egyenlőtlenségi korlátokat alakítjuk át barrier-módszerré, melynek lényege, hogy a korlátos problémát közelítések sorozatával oldjuk meg [21]:

$$\begin{aligned}
\min_{\mathbf{x}, \mathbf{s}} f_\mu(\mathbf{x}, \mathbf{s}) &= \min_{\mathbf{x}, \mathbf{s}} f(\mathbf{x}, \mathbf{s}) - \mu \sum_{i=1}^N \ln(s_i) \\
g(\mathbf{x}) + \mathbf{s} &= 0 \\
h(\mathbf{x}) &= 0 \\
\mathbf{s} &\geq 0 \\
\mu &\longrightarrow 0.
\end{aligned} \tag{2.16}$$

Annyi s_i változónk van, ahány egyenlőtlenségi korlátunk. Az s_i csak pozitív lehet, amely lehetővé teszi, hogy az úgynevezett megvalósíthatósági régió belül maradjunk. A μ -t folyamatosan csökkentjük egészen nulláig, és mikor elérte a nullát az f_μ minimuma megközelítőleg el kell, hogy érje az f minimumát. A logaritmikus függvény képezi az akadályfüggvényünket [23]. A közelítésnek a problémájának a megoldására két fő eljárást használ az iterációkban, vagyis két fázisból áll. Az egyik a közvetlen léptetése az (x, s) -nek, ez a fő fázis, amelyben az optimum keresés zajlik. A másik fázis a megvalósíthatósági fázis, a konjugált gradiens lépés, amely során a megvalósíthatóság javítása a cél és felhasználja a megbízhatósági régiót. Először az algoritmus egy közvetlen lépést kísérel megtenni, majd ha ez nem vált be, akkor próbálkozik a konjugált gradiens lépéssel. Az algoritmus belső pontos megközelítéssel lépéses dekompozíciót használ (2.16). Egy lépés a normál és érintő komponensek összegéből áll. A normál komponensek segítségével hozza meg a döntést, hogy át kell-e lépni a fő fázisból a megvalósíthatósági fázisba. A megvalósíthatóság vizsgálatára a következő kerül bevezetésre.

$$w(x) = \begin{bmatrix} g(x)^+ \\ h(x) \end{bmatrix} \tag{2.17}$$

$$g(x)^+ = \max\{g(x), 0\}. \tag{2.18}$$

Így a $w(x)$ a megvalósíthatóságnak a mérésére szolgálhat. A közvetlen lépés a következő képpen néz ki:

$$H = \nabla^2 f(x) + \sum_{i=1} \lambda_i \nabla^2 g_i(x) + \sum_{j=1} y_j \nabla^2 h_j(x), \tag{2.19}$$

ahol a H Hessian mátrix a f_μ mátrixa [23]. Azt hogy mikor melyik fázisba vált az algoritmus a következő képpen van eldöntve [23]: Ha a fő fázisban van, és a

$$\|g(x) + s + A_g(x)d_x + d_x\| + \|h(x) + A_h(x)d_x\| \geq \delta \|c(x, s)\| \tag{2.20}$$

feltétel teljesül, átlép a megvalósíthatósági fázisba. Ha pedig a megvalósíthatósági fázisban van a következő feltétel, ha teljesül visszalép a fő fázisba:

$$\|g(x) + s + A_g(x)d_x + d_x\| + \|h(x) + A_h(x)d_x\| \leq \bar{\delta} \|c(x, s)\|. \tag{2.21}$$

A $g(x)$ és $h(x)$ megszorítások, az A_g és A_h a $g(x)$ és $h(x)$ függvények Jacobian mátrixa, a d_x értékeket mi választjuk meg, és d_s az előre kiszámított lépésköz. A δ és $\bar{\delta}$ értékeket pedig mi határozzuk meg.

3. fejezet

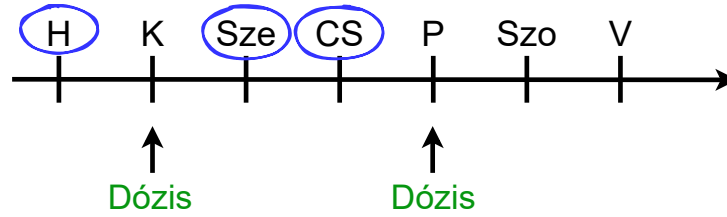
Tumormodell paraméter illesztés

Rendelkezésünkre áll egy matematikai modell, amely leírja a tumor viselkedését. A modell lehetővé teszi, hogy a pácienseknek egyedi, személyre szabott és optimális terápiát hozzunk létre. Minden tumornak megvannak az egyedi tulajdonságai, mint például, hogy milyen gyorsan osztódik, milyen gyorsan halnak el benne a rákos sejtek, azok milyen gyorsan mosódnak ki, stb. Attól lesz személyre szabott a terápia, hogy meghatározzuk ezeket az egyedi paramétereket és ezek alapján tervezzük a terápiát. Ha például a modellből azt látjuk, hogy az élő tumor kicsi, akkor nem adunk a páciensnek feleslegesen nagy dózisokat, mert az csak a toxicitást növelné. A hatékony terápia létrehozásában fontos szerepet játszanak a megfelelő tumor paraméter értékek. Mivel a paramétereket nagyon nehezen vagy egyáltalán nem tudjuk mérésrel meghatározni, létre kell hoznunk egy olyan eljárást, amely képes viszonylag jól meghatározni a paramétereket a rendelkezésre álló adathalmazból. A paraméter illesztés soha nem lesz pontos, mivel a mérések zajosak. Tehát az első lépés a valódi tumornövekedésekhez tartozó paraméterek meghatározása, majd ennek validálása. A második lépés a paraméterek viselkedésének meghatározása. A harmadik lépésben a paraméterek viselkedési mintájának megfelelően virtuális páciensek létrehozása. A negyedik lépésben a terápiageneráló, valamint a paraméterbecslő algoritmusok betanítása a virtuális páciensek felhasználásával.

Előző munkám során valódi mérésekre illesztettem paramétereket, és megnéztem azok viselkedését [16][24]. A mostani feladatom a paraméterillesztés validálása, annak meghatározása, hogy mekkora a valószínűsége annak, hogy a kapott paraméterek közel állnak a valósághoz. Először virtuális pácienseket hozunk létre, majd csak az a és b paramétereit illesztjük (3.3. fejezet), ezután hozzávesszük az ED_{50} paramétert is és megnézzük, hogy hogyan befolyásolja a plussz egy paraméter a becslést (3.4. fejezet). Ebben a fejezetben a virtuális páciensek generálását és a paraméter illesztéseket részletezem.

3.1. Virtuális páciensek generálása

Virtuális páciensek paramétereinek a becslését végezzük el. Ennek az az előnye, hogy tudjuk a paraméterek értékeit és meg tudjuk állapítani, hogy mennyire pontos a becslési eljárásunk. Rendelkezésünkre áll valódi kísérleti adatokra illesztett paraméterhalmaz, amelyek egy része mérés alapján lett meghatározva, másik része pedig kevert hatású modell illesztésből származik. Ez összesen 54 paraméterhalmazt jelent. Ezekhez a paraméterhalmazokhoz generálunk kezdeti tumor térfogatot,



3.1. ábra. Virtuális páciensek generálásának folyamatábrája.

valamint méréseket és terápiát. Az alkalmazott protokoll a 3.1. ábrán látható elrendezés szerint folyik. Tumor térfogatméréseket hétfőn, szerdán és csütörtökön végzünk. Dózisokat, ha szükséges kedden és pénteken adunk be. Hétfőn nincs se mérés, se dózis.

A 3.2. ábrán láthatjuk a virtuális páciensek generálásának algoritmusát, ennek implementálását MATLAB-ban végeztem. Először inicializáljuk a generáláshoz szükséges változókat. 54 virtuális egeret, vagy páciens generálunk, ezért az *egerekSzama* változónak 54 lesz az értéke. A *maxMéret* változót 2000-re hozzuk létre, ez azt jelenti, hogy ha a tumor mérete eléri a 2000 mm^3 -t, akkor azt az egeret feláldozzuk, mivel a tumor mérete túl nagy lett. A *minMéret* azt határozza meg, hogy mekkora tumortérfogattól alkalmazunk kezelést. Ha a tumor térfogat meghaladja a 20 mm^3 -t, akkor adhatunk be dózist. A *protokoll* változóban tároljuk, hogy egy héten melyik nap van injekció és melyik nap van mérés. Ha az adott nap értéke egy, akkor tumor térfogatmérést végzünk, ha kettő, akkor dózist adunk be, és ha nulla, akkor pedig egyik műveletet sem hajtjuk végre. Ahogy az a 3.2. ábrán is látható, egerenként végezzük el a szimulációt, ez a külső ciklus. Először beolvassuk az adott egér paramétereit ($a, b, n, w, ED_{50}, c, k_1, k_2$) a megadott fájlból az *egerParameterei* nevű változóba, és beállítjuk a tumor kezdeti értékeit. Az élő tumor térfogatát, vagyis az $X_1(0)$ -t random generáljuk, 150 és 250 mm^3 között. A halott tumor térfogatát, a gyógyszer szintjét a vérben és a gyógyszer szintjét a szövetekben 0-ra állítjuk, mivel úgy vesszük, hogy a kezelés megkezdésekor nincs halott tumor még, és mivel nem adtunk be dózist így nem lehet gyógyszer sem a vérben, sem a szövetekben. Amikor ezek megvannak elindítjuk a belső ciklust. Itt végig megyünk a napokon. A *nap* változóban tároljuk, hogy a hét hányadik napjánál tartunk aktuálisan. Ebben valójában csak a nap indexét tároljuk, amely nullával kezdődik és minden iterációban megnöveljük eggyel, majd miután elértük a hatot nullázzuk. Ezzel a *nap*-nevű változóval indexeljük a *protokoll* tömböt. Ha a *protokoll* tömb *nap*-edik eleme egy, akkor tumor térfogatmérést végzünk, ami annyit takar, hogy az élő és halott tumor térfogatának az összegét elmentjük ($X_1 + X_2$). Ha *protokoll* adott indexű eleme kettő, és a tumor mérete/térfogata, ami a *méret* nevű változóban van eltárolva, nagyobb, mint a *minMéret*, akkor dózist generálunk és hozzáadjuk a vérben lévő gyógyszer szinthez a mennyiséget, amely az $X_3(0)$, majd ezt az értéket elmentjük. A dózist véletlenszerűen generáljuk exponenciálisan nulla és 8 között, ami annyit tesz, hogy nagyobb valószínűséggel ad vissza a függvény nagyobb dózist.

Ezután szimulációt végzünk a tumornövekedésre az *ode45* függvéymegoldó segítségével [25]. Az *ode45*-nek át kell adnunk a tumormodellt, az egér paramétereit, a szimulálni kívánt pontokat, amely esetünkben nullától egyig történik 0,1-es felosztásban, valamint az állapotváltozók kezdeti értékeit is át kell adnunk. A függvény visszaadja az állapotváltozók értékét az adott pontokban, amely az X_1, X_2, X_3 és X_4 vektorok lesznek. Az injekciós gyógyszeres input miatt, amely impulzív, a tumor modellünk is impulzív lesz. A dózis a vérbe fog kerülni, ami esetünkben annyit jelent, hogy az x_3 állapotváltozóhoz hozzá kell adnunk a dózis mennyiségét. Ezért az *ode45*-öt is

minimum annyiszor kell lefuttatnunk, ahány dózis van, és a futtatás előtt hozzá kell adnunk azokat. Ha még nem ment végig a szimuláció a 300 napon, akkor folytatja a belső ciklus, viszont csak abban az esetben, ha a **méret** ($X_1 + X_2$), kisebb, mint a megengedett maximális tumorméret (**max-Méret**). Ha kész egy egér teljes szimulációja, akkor elmentjük a szükséges adatokat. Menteni kell mérési pontokat és azok idejét, a dózisokat és azok idejét. Vizualizációs célból mentem a 0,1-es felosztással készített szimulációs vektorokat is.

A 3.3. ábrán egy in-silico módon létrehozott páciens tumor térfogat növekedésének az ábráját láthatjuk. Az x-tengelyen látható az idő napokban kifejezve. Az y-tengely a felső ábrán a tumor teljes térfogata mm^3 -ben, amely az élő és halott tumor térfogatának az összege ($x_1 + x_2$), az alsó ábrán pedig a dózisok $mg \cdot kg^{-1}$ -ban kifejezve. Az ábrán a kék görbe jeleníti meg a tumor térfogat folytonos növekedését. A piros csillagok jelölik a mérési pontokat, amely hétfő, szerda vagy csütörtöki napok lehetnek. A sárga oszlopok, pedig a beadott dózisok, amely keddi vagy pénteki napon volt. Az alkalmazott dózis nem függ a tumor térfogatától, ezért ez egy nem megtervezett terápia. A mi feladatunk nem a terápia optimalizálásáról szól, ezért ez a stratégia elégséges. A feladatunk a paraméterek illesztése és vizsgálata, amelyhez a tumor térfogat méréseket (piros csillag), és a beadott dózisok mennyiségét használjuk fel, valamint mindezek időpontjai szükségesek.

3.2. Paraméter illesztés

A létrehozott virtuális páciensekre végzünk paraméter illesztést. Az illesztéshez csak azokat az adatokat használjuk fel, amelyek a valóságban is a rendelkezésünkre állnak. Tudjuk mérni tolmérővel a tumor teljes térfogatát, tudjuk a mérési időpontokat, továbbá tudjuk, hogy mikor mennyi dózist kapott a kísérletek során az egér. A feladatunk, hogy ezeket az adatokat felhasználva megtaláljuk a megfelelő paramétereket, amelyek leírják a tumor viselkedését. Többféle képpen vizsgáljuk meg a paraméter illesztési képességet. Az első esetben feltesszük, hogy az a és b paramétereken kívül minden más paraméter érték ismert. A második esetben pedig, hogy az a és b mellett az ED_{50} paraméter is ismeretlen. Ahogy az már említve volt, egy optimalizálási problémánk van. Vagyis meg kell találnunk azokat a paraméter értékeket, amelyekkel a tumor növekedését, ha le-szimuláljuk, akkor a páciens valódi tumor térfogat méréseitől minimális eltérést kapunk. Vagyis, minimalizálnunk kell a hiba értékét. Erre használjuk a legkisebb négyzetek módszerét, amely az esetünkben a következő képpen néz ki [26]:

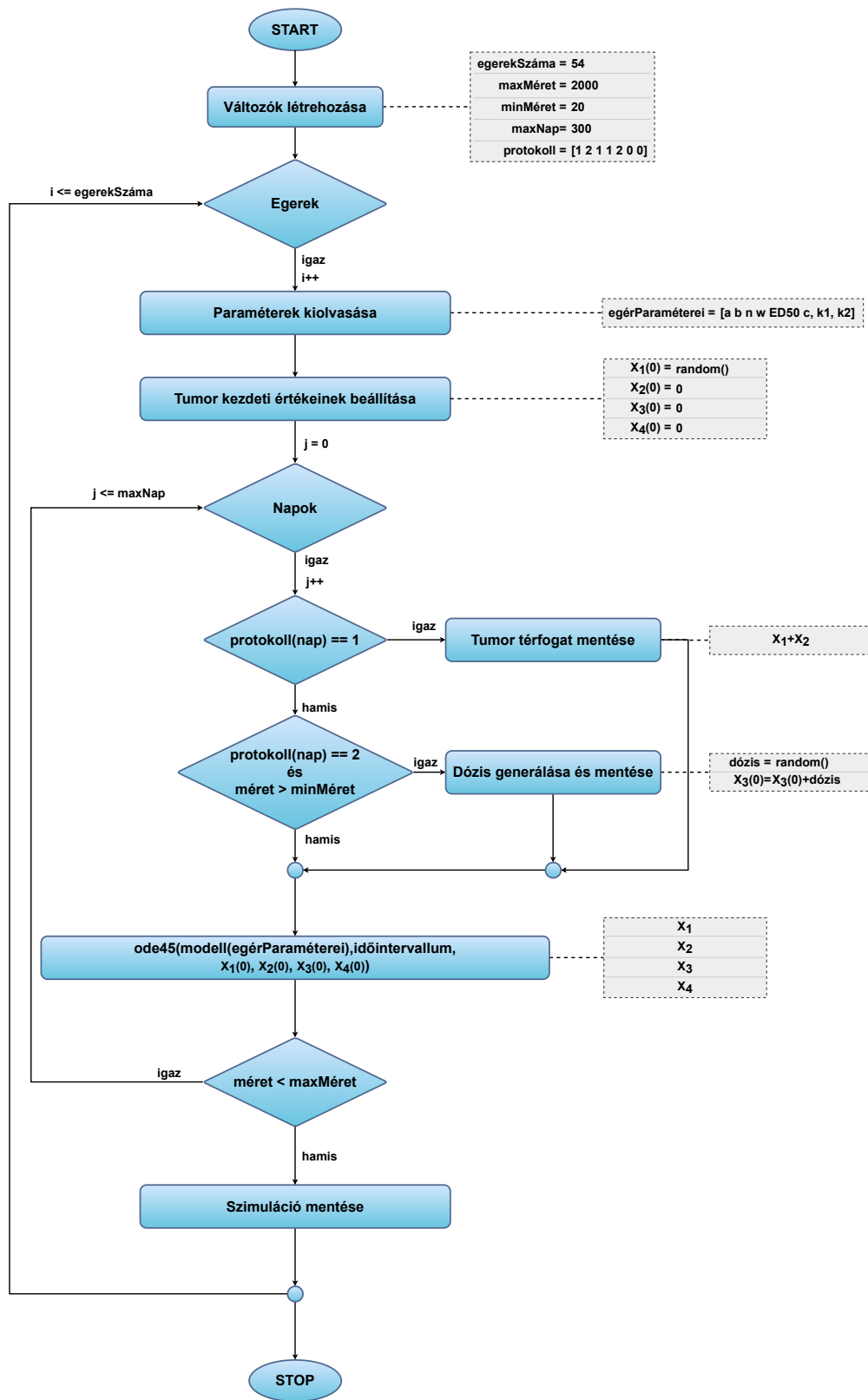
$$\min_{\mathbf{p}} J(\mathbf{p}) := \sum_{i=1}^N (y_i(\mathbf{p}) - \hat{y}_i)^2 \quad (3.1)$$

$$\mathbf{p} \in [\underline{\mathbf{p}}, \bar{\mathbf{p}}] \quad (3.2)$$

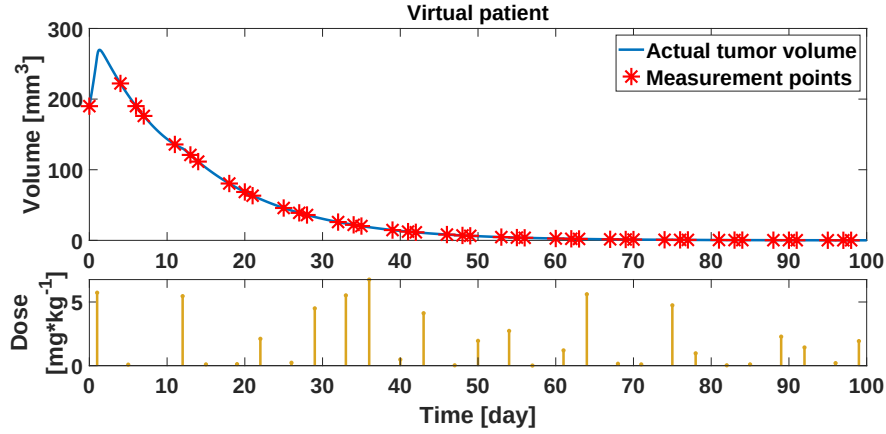
$$\underline{\mathbf{p}} = \mathbf{p}_r * 0.001 \quad (3.3)$$

$$\bar{\mathbf{p}} = \mathbf{p}_r * 2 \quad (3.4)$$

ahol a $\mathbf{p}$ mátrix tartalmazza az illeszteni kívánt paramétereket, az $\hat{y}_i$ az i -edik mért teljes tumor térfogat, az $y_i(\mathbf{p})$ az adott paraméter halmazzal szimulált i -edik mérési pont, és az i végigmegy az N darab mérési ponton. A paramétereknek megadjuk az alsó ($\underline{\mathbf{p}}$) és felső határát is ($\bar{\mathbf{p}}$). A $\mathbf{p}_r$ a paraméterek valódi értékei, amit módosítunk és felhasználjuk, mint kezdeti paraméter. Ha ennek a függvénynek megtaláljuk a minimumát, akkor megtaláltuk az eredeti paramétereket.



3.2. ábra. Virtuális páciensek generálásának folyamatábrája.



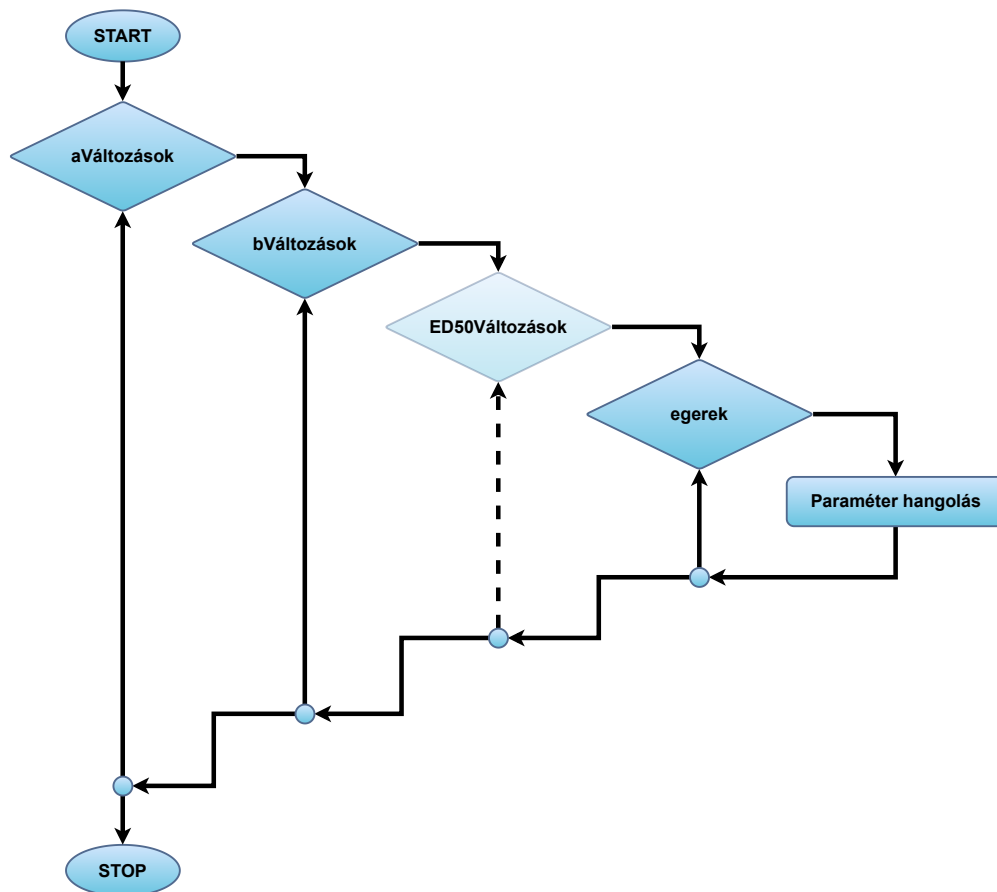
3.3. ábra. Egy generált virtuális páciens a kapott paraméter halmazzal, véletlen kezdeti tumor térfogattal és véletlen kezeléssel. A kék görbe a tumor térfogat folytonos görbéje, a piros csillag a mérési pontokat jelöli, a sárga oszlopok pedig a dózisok mennyiségét mutatja. Az x-tengely az időtengely, az y-tengely a felső ábrán a teljes tumor térfogat mm^3 -ben ($x_1 + x_2$), az alsó ábrán a dózis mennyisége $mg \cdot kg^{-1}$ -ben.

A paraméter illesztésnek a fő folyamatábrája a 3.4. ábrán látható. Végig megyünk az összes hangolni kívánt paraméteren és az összes egeren, ami az esetünkben virtuális páciensek. Az első változatban, amelyet a 3.3. fejezetben tárgyalunk, csak az a és b paramétereket hangoljuk. A második változatban már hangoljuk az ED_{50} paramétert is, erről a 3.4. fejezetben olvashatunk. A paraméterek hangolását MATLAB környezetben végezzük el az **fmincon** nem lineáris optimalizáló segítségével [27]. Az **fmincon** különböző megkötéseknek eleget téve függvény minimumot keres:

$$\min_x f(x) \begin{cases} c(x) \leq 0 \\ ceq(x) = 0 \\ A \cdot x \leq b \\ Aeq \cdot x = beq \\ lb \leq x \leq ub. \end{cases} \quad (3.5)$$

A c és az $ceq(x)$ nemlineáris egyenlőtlenségi korlátok. Az A mátrix egy $M \times N$ -es mátrix, ahol M az egyenlőtlenségek, N pedig a változók száma, a lineáris egyenlőtlenségi kényszereket ennek segítségével tudjuk megadni. Az x az N darab változó oszlopvektora. A b szintén oszlopvektor, amely elemeinek száma M . Az Aeq segítségével tudunk megadni lineáris egyenlőségi megszorításokat, ez is $M \times N$ nagyságú mátrix, a beq pedig az Aeq -hoz tartozó N hosszúságú oszlopvektor, amely az egyenlőségek eredményét tartalmazza. Az lb és ub segítségével tudunk meghatározni alsó és felső határokat az optimalizálónak [27].

Az optimalizálónak át kell adnunk a hangolni kívánt paramétereket, és azok kezdeti értékét, hogy honnan indítsa az optimalizálást. A kezdeti paramétereket mi határozzuk meg százalékban, kiszámoljuk a kezdeti paramétert mielőtt az optimalizálást elvégeznénk. Az a , b és ED_{50} paraméter a $[-90\% \ 300\%]$ intervallumon változik. Továbbá átadjuk a függvénynek a minimum és maximum paraméter értékeket, és a költségfüggvényt. A költségfüggvényünk a legkisebb négyzetek módszerrel kiszámolt hiba értékét adja vissza, amely a páciens vagy virtuális eger méréseinek és az



3.4. ábra. Paraméter hangolás fő folyamatábrája. A paraméter hangolást futtatjuk minden egéren és minden a és b kezdeti paraméter változáson (3.3. fejezet), majd az algoritmusba beiktatjuk az ED_{50} paramétert is (3.4. fejezet). Az ED_{50} azért halványabb, és azért van szaggatott nyíllal jelölve, mert az csak a második változatban jelenik meg.

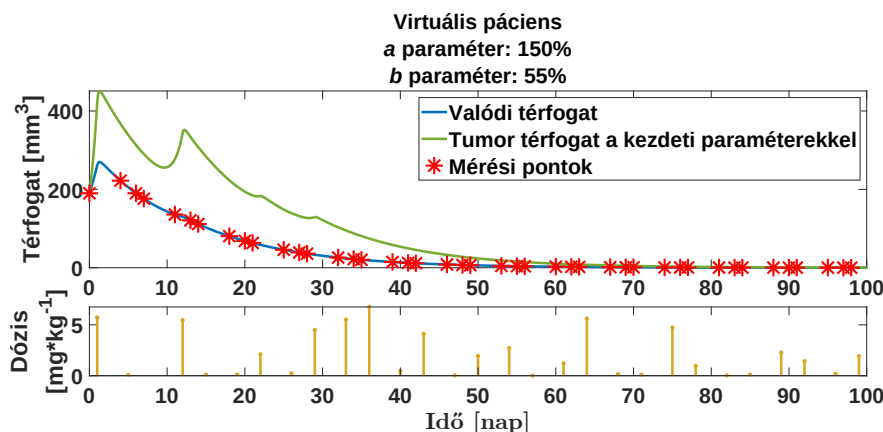
adott paraméterekkel szimulált mérési pontok különbségének az átlagának a négyzete, ahogy azt fentebb tárgyaltuk a 3.1. egyenletben.

Az előző munkám során kiderült, hogy a paraméterek a tumor növekedése során nem konstans értékűek, mivel a tumor sejtek folyamatosan mutálódhatnak [24]. Amikor egy tumor a remisszió után elkezd visszanőni vagyis a relapszus szakaszába lép, akkor nagy eséllyel már új mutálódott tumorsejtek fognak osztódásnak indulni, és ennek az újfajta sejtszaporulatnak a viselkedését már nem tudják leírni az aktuális paraméterek. Ilyenkor újra kell illeszteniünk a tumormodell paramétereit. A mostani munkám során is alkalmazom azt a technikát, hogy nem a teljes tumor növekedését használom fel a paraméterek illesztésére, hanem csak egy részét. A növekedés első szakaszát csak addig veszem figyelembe, amíg a teljes tumor térfogat meghaladja a 20 mm^3 -t.

Az algoritmus kritikus pontja, amely a legtöbb időbe telik az egyenletrendszer megoldása az ode45-ben. Egy illesztés során nagyjából több százszor is meghívhatja az fmincon az ode45-öt. Néhány illesztés a futtatás során 5-10 percet is igénybe vett. Van 54 virtuális egerünk, amelyekre többféle kezdeti paraméterről indítunk illesztést, ez akkora számítási igényű volt, hogy a futás több napot vett igénybe. Annak érdekében, hogy felgyorsítsam a folyamatot egy illesztési kom-

binációk belül az egerek illesztését párhuzamosan, parallel módon futtattam. Mivel nincs közöttük dependencia, így egyszerre többet is lehet futtatni. A párhuzamosítással nyertünk egy pár napot a futási időben.

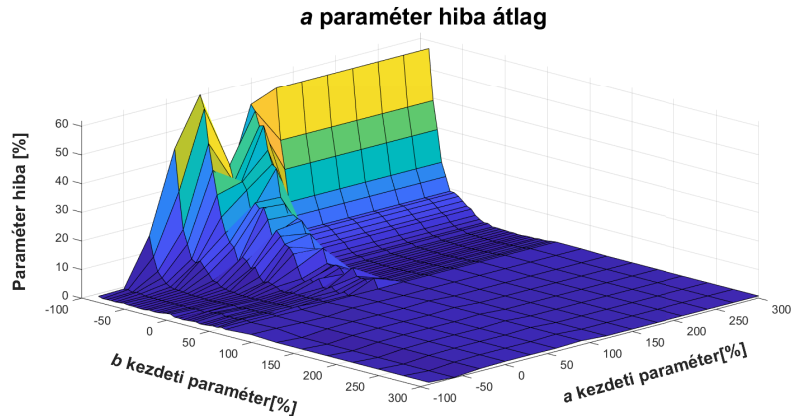
3.3. Paraméter illesztés eredmények virtuális páciensek felhasználásával (a , b)



3.5. ábra. Egy generált virtuális páciens a kapott paraméter halmazzal, véletlen kezdeti tumor térfogattal és véletlen kezeléssel. A kék görbe a tumor térfogat folytonos görbéje, a piros csillag a mérési pontokat jelöli, a sárga oszlopok pedig a dózisok mennyiségét mutatja. A zöld görbe a tumor növekedés szimulációja 150%-os a paraméterrel és 55%-os b paraméterrel. Az x-tengely az időtengely, az y-tengely a felső ábrán a teljes tumor térfogat mm^3 -ben ($x_1 + x_2$), az alsó ábrán a dózis mennyisége $mg \cdot kg^{-1}$ -ben.

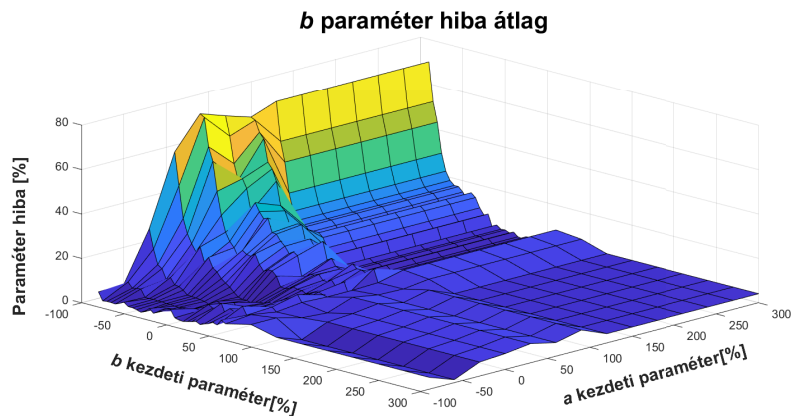
A generált virtuális páciensek tumornövekedési adataira illesztünk paramétereket, ezután megvizsgáljuk, hogy a kapott paraméterek milyen mértékben térnek el az eredeti paraméterektől. Először csak kettőt illesztünk egyszerre, amely az a és b paraméter [26], majd hozzávesszük az ED_{50} paramétert is. Különböző kezdeti értékeket állítunk be -90% és 300% között. A 3.5. ábrán láthatjuk, hogy a tumor növekedése hogyan néz ki az adott kezdeti paraméterekkel szimulálva, ez lesz a zöld színű görbe. Az a paraméter 150%-kal, a b paraméter pedig 55%-kal nagyobb, mint a kezdeti paraméter. Az illesztéshez vesszük a tumor térfogat méréseket, a dózisokat és ezeknek az időpontjait. Azt láthatjuk, hogy mivel az a paraméter, vagyis az osztódási ráta 150%-kal nagyobb, mint az eredeti paraméter, így nagyobb lesz az élő tumor térfogata. A b paraméter, az inhibíciós ráta 55%-kal nőtt, emiatt az injekciókra a tumor látványosabban reagál. Vagyis zöld görbe a injekció után megugrik, majd csökkenni kezd. Látszólag a tumor maga nő, viszont az élő tumor mellett megjelenik a halott tumor is, amely tovább növeli a térfogatot, és mivel a kimosódási ráta nem elég nagy, hogy lépést tartson az elhalással, így egy ugrás tapasztalható a teljes térfogatban.

A célunk az, hogy a különböző kezdeti értékekről megtaláljuk azokat a paramétereket, amellyel a szimulált tumornövekedés fedi a virtuális páciens tumornövekedését. Ebben a fejezetben csak az a és b paramétereket illesztjük. Az illesztések eredményeit a 3.6-3.12. ábrák összesítik. A paraméterek százalékos eltérését használjuk fel. Az eredeti koncepció szerint a kezdeti paraméterek



3.6. ábra. Az a paraméter hiba átlaga. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.

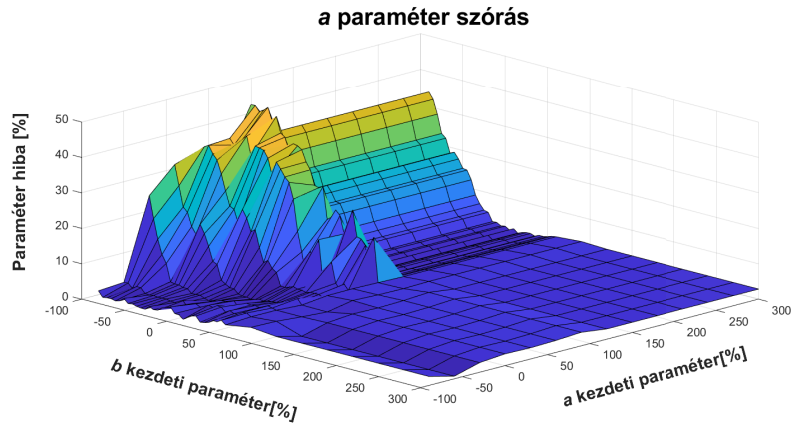
–90%-tól mennek 300%-ig és –50%-tól 50%-ig változnak. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változásai, az y-tengelyen pedig az a paraméter kezdeti változásai találhatók százalékosan kifejezve. A z-tengelyen az illesztett paraméter valamilyen összesítő értéke található (átlag, szórás, minimum, maximum). Mind az a és mind a b paraméter esetében vizsgáljuk az átlagot, a szórást, a minimumot és maximumot.



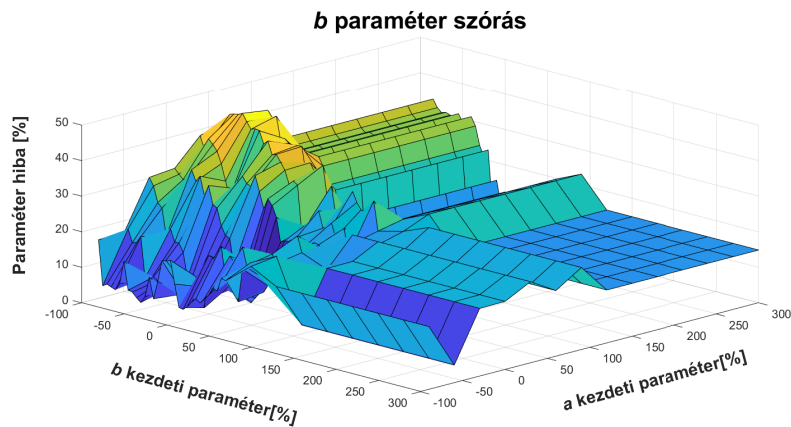
3.7. ábra. A b paraméter hiba átlaga. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban.

Egy ponthoz az ábrán tartozik egy a paraméter kezdeti érték eltérés és egy b paraméter kezdeti érték eltérés, valamint egy adathalmaz, amely az adott kezdeti értékekkel kapott paraméter eltéréseket tartalmazza. Minden pontban ezeknek az adathalmazoknak egy tulajdonságát emeljük ki, amely a már említett: átlag, szórás, minimum és maximum. A 3.6. ábrán az a paraméter hibáinak az átlaga található. A 3.7. ábra a b paraméter illesztési hibáinak az átlagát mutatja. Mindkét esetben azt vesszük észre, hogy ha az illesztést magasabb értékről indítjuk, mint az eredeti paraméter, akkor átlagosan jobban teljesít az illesztő, vagyis az illesztett paraméterek közelebb esnek a valódiakhoz. A kritikus terület a b paraméternél –90% és 60% között található, ezért ezen az intervallumon sűrűbb felosztást alkalmazunk. Így a b paramétert –90% és 60% között 5%-os felosztásban illesztjük

az alaposabb vizsgálat érdekében. Az ábrákon még az is látható, hogy az a paramétert átlagosan jobban illeszti, mint a b paramétert.



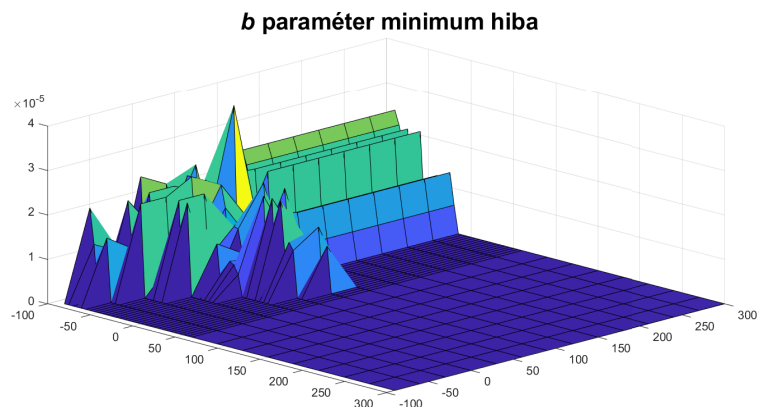
3.8. ábra. Az a paraméter hiba szórása. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.



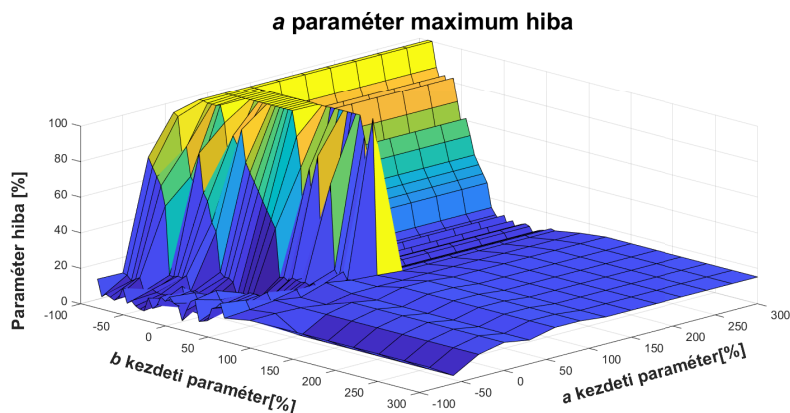
3.9. ábra. A b paraméter hiba szórása. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.

A 3.8. és 3.9. ábra a paraméterek szórását ábrázolja. Az a paraméterre ebben az esetben is jobb eredményeket kapunk, összességében kisebb szórásértékeket tartalmaz. A 3.10. ábra a b paraméterek minimum eltérését ábrázolja. A magasabb kezdeti értékekhez itt is alacsonyabb paraméter eltérések tartoznak, amelyek többsége nulla. Az a paraméterhez nem tartozik minimum eltéréseket ábrázoló függvény, mivel ott minden helyen a minimum százalékos eltérés nulla, így csak egy síkfelületet kapunk $z = 0$ helyen. Ez azt jelenti, hogy minden kezdeti értékpár esetén volt olyan egyed, amelyiknél az optimalizálás megtalálta az eredeti a paramétert. A b illesztett paraméter minimum hibái (3.10. ábra) már nem mindenhol nulla, viszont így is kisebbek mint $4 \cdot 10^{-5}\%$, amely egy igen alacsony eltérést jelent, már-már elhanyagolható és kijelenthetjük, hogy a b paraméter minimum hibái közelítenek nullához. A maximum hibák mind a két paraméternél elérik a 100%-ot. Az a paraméternél (3.11. ábra) 100%-os hibák csak az alacsonyabb kezdeti értékű régiókban fordulnak elő, ebből is látszik, hogy ha az illesztést nagyobb b paraméter értékről indítjuk

közelebb kerülünk a valódi paraméterekhez, könnyebben megtaláljuk azt. A b paraméternél ez nem figyelhető meg (3.12. ábra). A teljes felületen található 100%-os hibaérték.

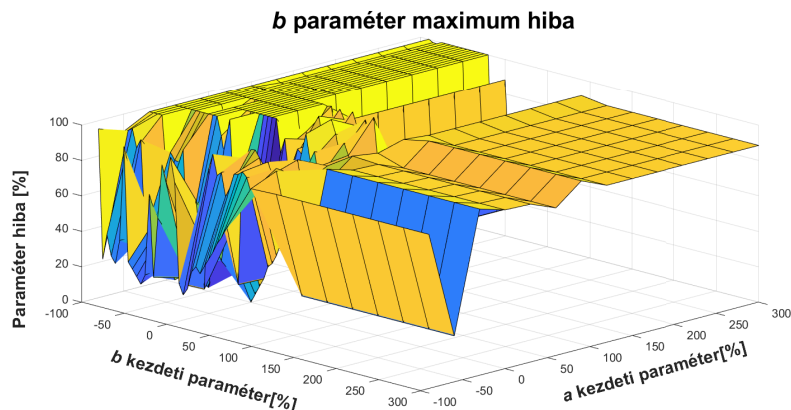


3.10. ábra. A b paraméter hiba minimuma. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.



3.11. ábra. Az a paraméter hiba maximuma. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.

A 3.1. táblázat tartalmazza a 3.6-3.12. ábrák összesített információit. Az első oszlopban található, hogy melyik sorban melyik paraméter értékei vannak összesítve. A második oszlop tartalmazza azt, hogy az adott paraméter melyik tulajdonságához tartozik a harmadik oszlopban lévő átlag, a negyedik oszlopban lévő maximum és az utolsó oszlopban lévő minimum értékek. A táblázat megerősíti azt a megítélésünket, hogy az a paramétert jobban képes illeszteni az algoritmus, mint a b paramétert egy kivétellel kisebb vagy azonos átlagokat, minimumokat és maximumokat tartalmaz.



3.12. ábra. A b paraméter hiba maximuma. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.

Paraméter	Tulajdonság	Átlag	Maximum	Minimum
a	Átlag	5.7485%	61.8460%	0%
	Szórás	8.6263%	44.1726%	0%
	Minimum	0%	0%	0%
	Maximum	33.4694%	100%	0%
b	Átlag	11.2206%	73.1424%	0%
	Szórás	18.8944%	45.1874%	0%
	Minimum	3.7683e-06%	3.6700e-05%	0%
	Maximum	75.2238%	100%	0%

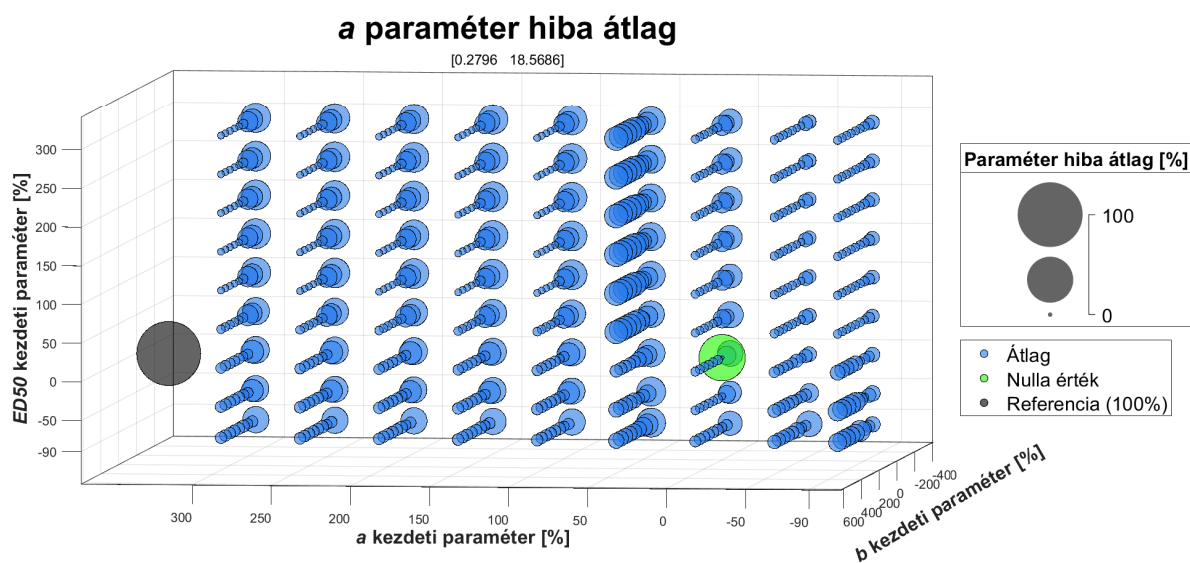
3.1. táblázat. Az a és b paraméterek becslése során kapott hibák átlagának, szórásának, minimumának és maximumának az átlaga, minimuma és maximuma százalékosan kifejezve.

3.4. Paraméter illesztés eredmények virtuális páciensek felhasználásával (a , b , ED_{50})

Ahogy az kiderült az előző fejezetből (3.3. fejezet), amikor két paramétert illesztünk (a , b) és a többi paraméter értékét ismerjük, akkor hatékonyan tudunk paramétert illeszteni, főképp akkor, ha magasabb paraméter értékről indítjuk az illesztéseket. Ebben a fejezetben megvizsgáljuk azt, hogy a paraméterek illesztése mennyire hatékony, ha több, pontosabban három paramétert illesztünk egyszerre. Innentől kezdve az ED_{50} paramétert is átvesszük az illesztendő paraméterek közé. Ez a medián effektív dózis, amely meghatározza, hogy a gyógyszer által kifejtett maximális hatás mekkora. Minél nagyobb dózist adunk be a páciensnek, annál nagyobb lesz a hatása a gyógyszernek, viszont ennek vannak felső korlátai, mivel a szervezet sem tudja végtelen gyorsan kimosni a halott tumort. Ebben a fejezetben a paraméterek, mind az a , b és ED_{50} kezdeti paraméterei -90 , -50% -tól 300% -ig 50% -os léptékben változtak.

A 3.13-3.24. ábrák összesítve mutatják be az illesztés eredményét. Az x-tengelyen az a paraméter, az y-tengelyen a b paraméter, és a z-tengelyen pedig az ED_{50} paraméter kezdeti változásait láthatjuk százalékosan megadva. A gömbök reprezentálják a paraméter hibahalmaz valamelyik tu-

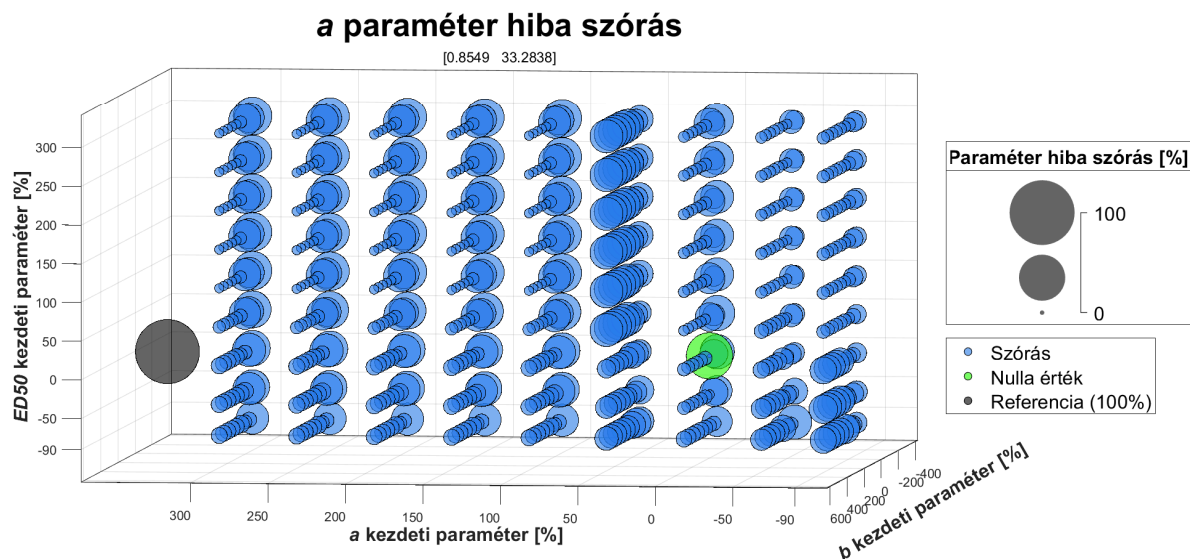
lajdonságát (átlag, szórás, minimum, maximum) százalékban megadva. A gömbök mérete arányos az adott pontban lévő százalékos értékkel. Az ábrák címe alatt láthatjuk az adott minimumokat és maximumokat. A zöld gömb jelzi, hogy az adott helyen nulla százalék szerepel. Továbbá az ábrákon látható egy szürke gömb is, amely a 100%-os referenciát hivatott mutatni. A 3.13. ábra az a paraméter hibáinak az átlagait tartalmazza. Azt vehetjük rajta észre, hogy nulla százalékos hibaátlagot csak triviális esetben kapunk, vagyis akkor, amikor mindegyik paraméter kezdeti érték változása nulla százalék. A többi esetben szembeötlő, hogy a referenciaponthoz képest (mely a szürke gömb és a 100%-ot ábrázolja) jóval kisebbek. Ha megnézzük a cím alatt feltüntetett hibaátlag intervallumot, akkor látjuk, hogy van olyan eset, amikor mindössze 0,2796%, amely egy elhanyagolható nagyságrendbeli különbség. A legnagyobb átlagos a paraméterbeli eltérések is csupán 18,6%, ezek a nagyobb eltérések többnyire a b paraméter negatív százalékos eltérésénél figyelhető meg. Vagyis, ha a becslés során a b paramétert kisebb értékről indítottuk, akkor az illesztés során az a paraméter messzebb került az eredeti értéktől. Ebből azt láthatjuk, hogy az a paramétert átlagosan kis hibával tudjuk illeszteni három paraméter esetén is.



3.13. ábra. Az a paraméter hibáinak az átlaga. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százalékértékkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.

A 3.14. ábrán az a paraméter szórását láthatjuk az egyes kezdeti paraméterekről indított illesztés során. Itt is a zöld gömb a nulla százalékos kezdeti változásnál található. Ami elsőre itt is látszik, hogy a referencia gömb méretét, amely a 100%-ot ábrázolja, egyik kék gömb mérete sem közelíti. A cím alatt itt is látszik az intervallumon, hogy a legnagyobb hibaszórás csupán 33,3%-ot jelent. A minimális szórás pedig 0,8549%. Nem meglepő módon a kritikus terület az a paraméter szórásánál is akkor figyelhető meg, ha a b paraméter előjeles százalékos eltérése negatív tartományban van.

Az a paraméter minimum százalékos eltéréseit a 3.15. ábrán láthatjuk. A zöld gömb a nulla százalékos eltérést, vagyis a tökéletes egyezést jelöli. Azt láthatjuk, hogy minden halmazban volt



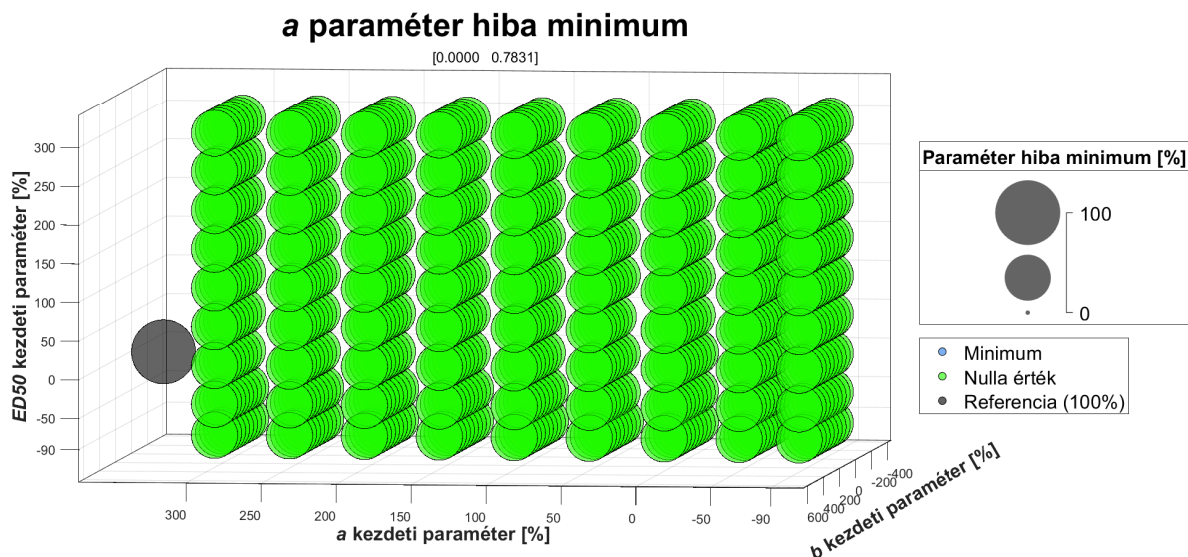
3.14. ábra. Az a paraméter hibáinak a szórása. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérrel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.

legalább egy olyan egyed, amelyiknek a paraméterét tökéletesen visszaadta az optimalizáló eljárás. Viszont az intervallumon (a cím alatt látható értékek) azt láthatjuk, hogy van olyan halmaz, ahol az a paraméter százalékos eltérése nem nulla. Ez azt jelenti, hogy az adott kezdeti paraméter beállításokkal az eredeti a paramétert az optimalizáló egyik virtuális egérnél sem találta meg. Viszont az ábrán ez a régió nem látható, mivel a leghátsó sávban helyezkednek el, amely megint csak a b paraméter negatív százalékos eltérése. A legnagyobb minimális eltérés az a paraméternek csupán 0,7831%, amely valójában elhanyagolható különbség, és ha így vesszük, akkor mindenhol volt olyan egyed, amelyiknek az optimalizáló az eredeti a paraméterét vissza tudta adni.

A következő 3.16. ábra az a paraméter maximális eltéréseit ábrázolja. Ezen azt látjuk, hogy sok helyen megközelíti az a paraméter a 100%-ot. A kritikusabb terület szintén a b paraméter negatív százalékos eltéréseinél található. Viszont érdekes, hogy amikor az a paraméter 50%-os kezdeti értékről indul, akkor szinte mindegyiknél a maximális százalékos eltérés közelít a 100%-hoz. A legkisebb maximális a paraméterbeli eltérés csupán 4,46%-s eltérést jelent az eredeti a paramétertől.

A 3.17. ábrától kezdve a b paraméter jellemzői következnek. A 3.17. ábra a b paraméter hibáinak az átlagát ábrázolja. Ezen azt látjuk, hogy már vannak olyan értékek, amelyek megközelítik a 100%-os referenciaértéket. Ahogy azt az intervallumon látjuk a legnagyobb átlaggal rendelkező halmaz átlagértéke 85,43%, mi elég nagy átlagos eltérést jelent. Ha megfigyeljük, akkor ezek a nagy átlagértékek ugyancsak a b paraméter negatív százalékos eltérése esetén jelentkeznek. A legkisebb átlag mindössze 3,94%. Azt már látjuk, hogy az eredeti b paramétert az optimalizáló már nem tudja olyan pontosan megtalálni, mint az a paraméter esetében.

A b paraméter hibáinak a szórása a 3.18. ábrán található. Ezen azt látjuk, hogy a 100%-ot egyik



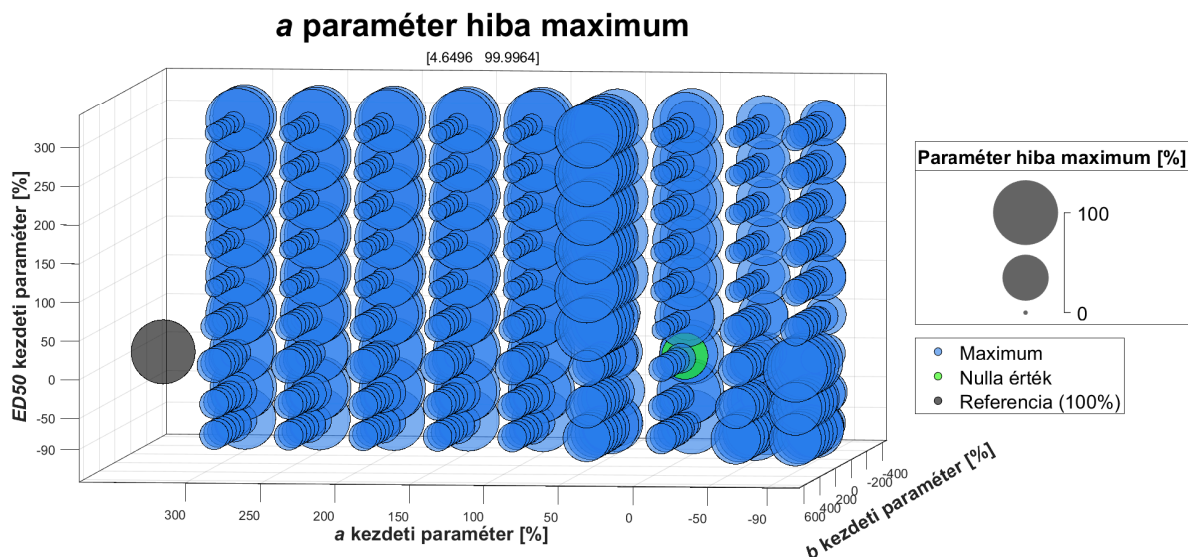
3.15. ábra. Az a paraméter hibáinak a minimuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktértekkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.

helyen sem közelíti meg és a maximális szórásérték csak kicsivel nagyobb, mint az a paraméter esetében volt. Az a paraméter maximális hiba szórás értéke 33,39%, a b paraméter maximális hibaszórása pedig 36,34%. A minimum hiba szórás értéke 6,25%, ami nagyobb, mint az a paraméter minimum hiba szórása, amely 0,8549%. Valamit a b paraméternél több nagyobb szórásérték van, amiből látszik, hogy már több a kritikus szakaszunk, de összességében, akkor volt jobb az illesztés, amikor a b paraméter pozitív százalékos eltérésben van az eredeti paraméterhez képest kezdetben.

A 3.19. ábrán találhatjuk a b paraméter hibáinak a minimumát. Azt látjuk, hogy csak néhány esetben volt olyan egyed az illesztési halmazban, hogy a b paramétert az optimalizáló megtalálta. A nulla százalékos eltérést a zöld gömbök mutatják. A maximális hibája a paraméternek 53,8%, amely akkor keletkezett, amikor a b paraméter illesztése -90% -ról, az a paraméteré pedig 50% -ról indult. Az ED_{50} paraméter változására kisebb érzékenységet mutat. A minimum hiba intervallumon a b paraméter már megközelítőleg sem teljesített olyan jól, mint az a paraméter.

A b paraméter maximum hibáit a 3.20. ábrán vizsgálhatjuk meg. Azt vesszük észre, hogy nagyon sok esetben a maximális hiba közel van a 100% -hoz. Az intervallum értékeken pedig látszik is, hogy van olyan maximális b paraméter hiba, amely elérte a 100% -ot. A legkisebb maximum is $26,4\%$ -os hibát mutat. Itt azt figyelhetjük meg, hogy a kevésbé kritikus régió ott található, ahol az a , b és ED_{50} paraméterek illesztése magasabb kezdeti értékről indul.

A 3.21. ábrán már az ED_{50} paraméter hibáinak az átlagát találjuk. Hasonlóan alakultak, mint a b paraméter illesztése esetén. Az intervallumok is közel vannak a b paraméter átlagos hibaintervallumaihoz. A b paraméter átlag hibaintervalluma: $[3,94\% \ 85,43\%]$. Az ED_{50} paraméter átlag hibaintervalluma: $[5,11\% \ 94,48\%]$. Azt láthatjuk az ábrán, hogy az ED_{50} paraméter nem érzékeny a saját kezdeti értékére, leginkább ez is a b paraméter mértékétől függ, vagyis ha nagyon kicsi a b



3.16. ábra. Az a paraméter hibáinak a maximuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktértekkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.

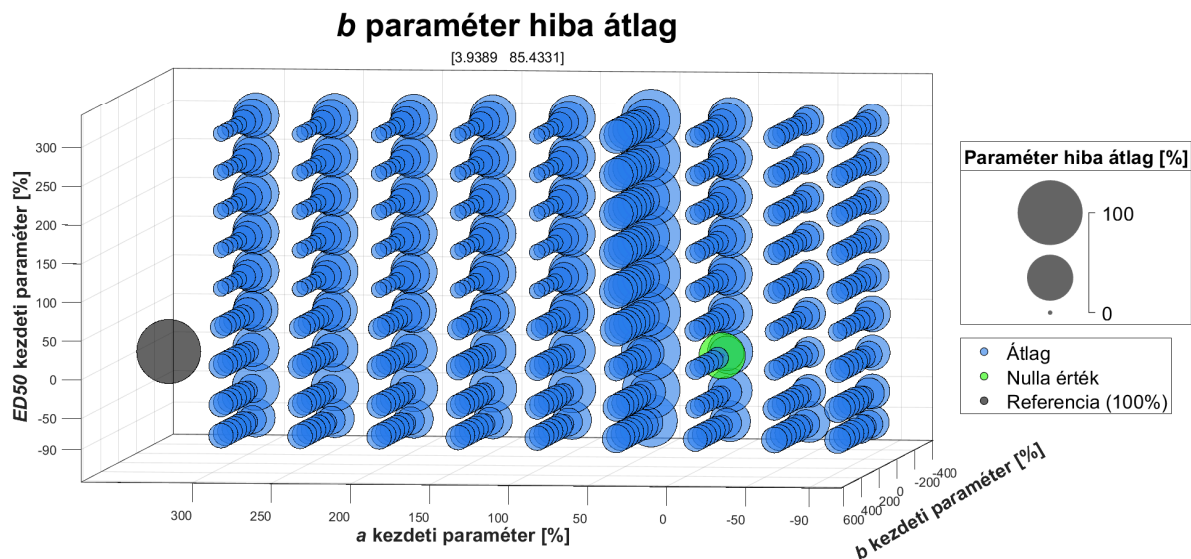
paraméter kezdeti értéke, akkor az ED_{50} illesztése is nehezebb.

A 3.22. ábrán az ED_{50} paraméter illesztési hibáinak a szórása látható. Az ED_{50} paraméter szórásai is eggyel rosszabbul teljesítettek, mint a b paraméteré. Annyira nem szembeötlő a különbség, csupán a paraméter hiba szórás intervallumain lehet észre venni a különbséget, mivel az ED_{50} paraméter szórása [8,78% 40,63%], és a b paraméternek pedig [6,25% 36,34%].

Az ED_{50} paraméter hibáinak a minimuma a 3.23. ábrán látható. Csak két helyen feltűnően nagyok ezek az értékek. Az összes többi pont mérete egész kicsi, ami azt mutatja, hogy a legtöbb esetben az optimalizáló a valódi ED_{50} paraméter értékhez közeli értéket talált. Láthatunk az ábrán egy pár olyan pontot is, ahol a pontos ED_{50} értéket sikerült megtalálni, ezeket jelzik a zöld gömbök. Az ED_{50} paraméter hiba minimumainak az intervalluma [0% 54,97%], ez nagyon közel van a b paraméter hiba minimumainak az intervallumához, ami a [0% 53,76%].

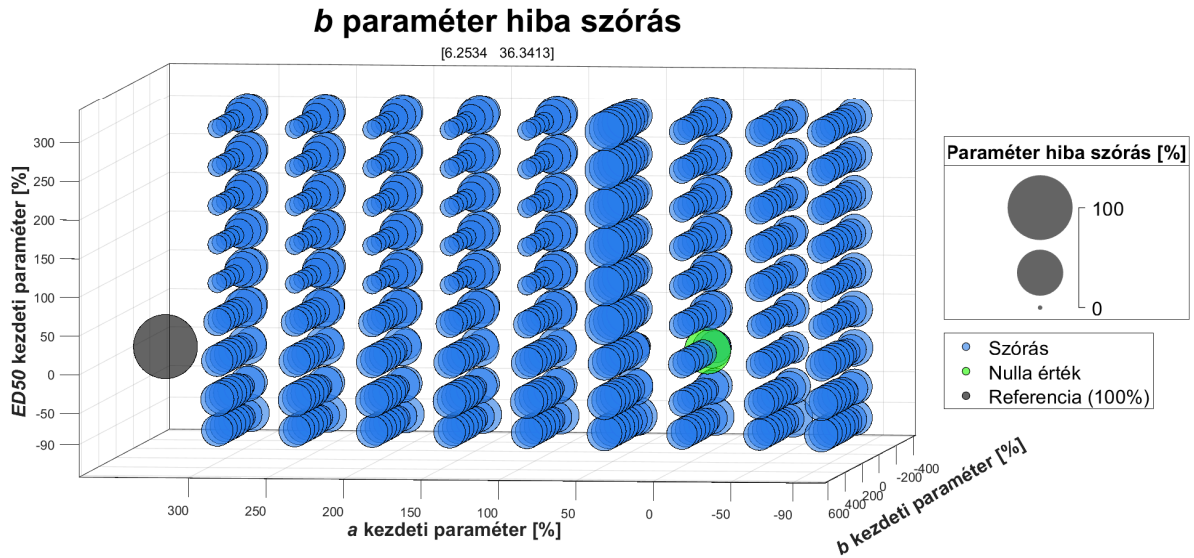
A hibáknak a maximuma is nagyon hasonló a b paraméter esetéhez. Az ED_{50} paraméter hibáinak a maximumait a 3.24. ábra mutatja. Sok a 100%-hoz közeli hiba, és sok eléri a 100%-ot is. Vagyis majdnem minden illesztési halmazban van olyan egyed, amelyiknek nem sikerült illesztéssel megtalálni az ED_{50} paraméterét. Akkor kaptunk kisebb hibamaximumokat, amikor egész magas értékekről indítottuk az illesztéseket. Az ED_{50} maximum hibaintervalluma [36% 100%].

Összességében ebből a fejezetből kiderült, hogy abban az esetben, ha egyszerre három paramétert illesztünk, amely az a , b és ED_{50} és a többi paramétert ismertnek tekintjük, akkor az optimalizáló képes megtalálni az a paraméter eredeti értékét, vagy annak egy közelítését. A legjobban az a paraméter illesztése teljesített, majd ezután a b paraméter illesztése, és végül csak kis eltéréssel az ED_{50} paraméter. Kiderült, hogy az illesztés a b paraméter kezdeti értékére érzékenyebb. Ez onnan látszódt, hogy mindegyik paraméter esetében a hibák nagyobbak voltak, amikor a b paraméter

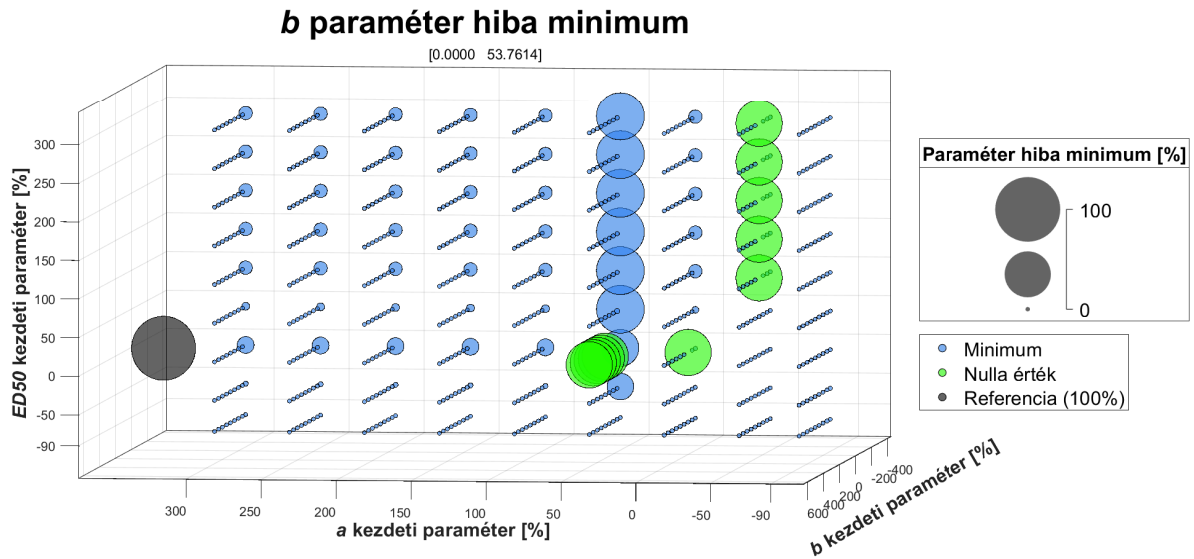


3.17. ábra. A b paraméter hibáinak az átlaga. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százalékvértékkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.

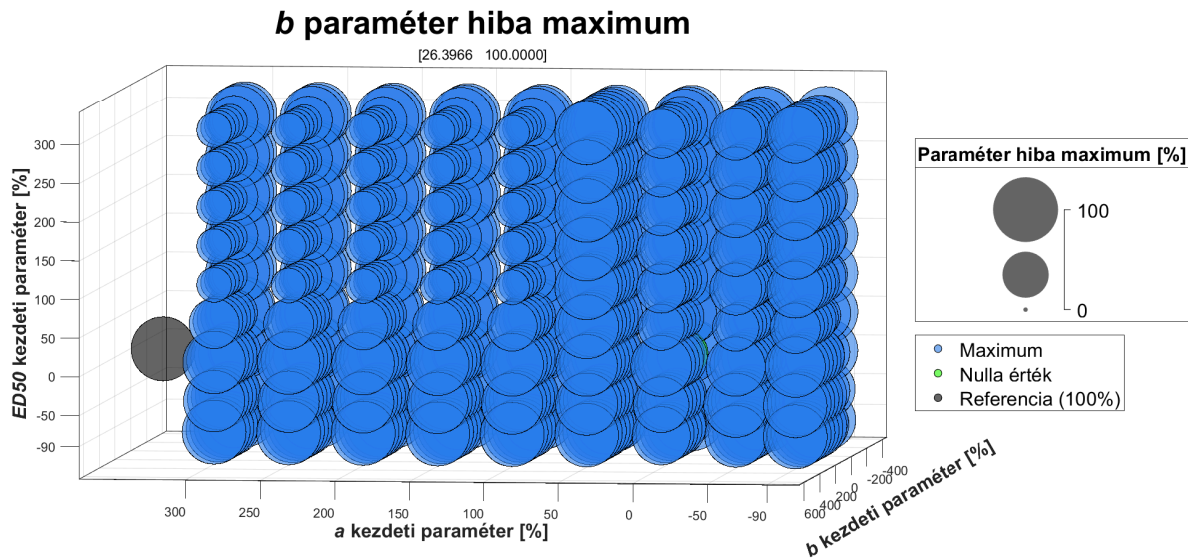
negatív százalékos eltérésről indult, vagyis kicsi volt a kezdeti értéke. Tehát a jövőben valószínűleg érdemes lesz inkább nagyobb kezdeti értékről indítani a b paramétert az illesztés során. Az ED_{50} paraméterre azt láttuk, hogy nem volt érzékeny az illesztés, mert a legtöbb esetben az azonos oszlopban lévő hibák megközelítőleg azonos nagyságrendűek voltak.



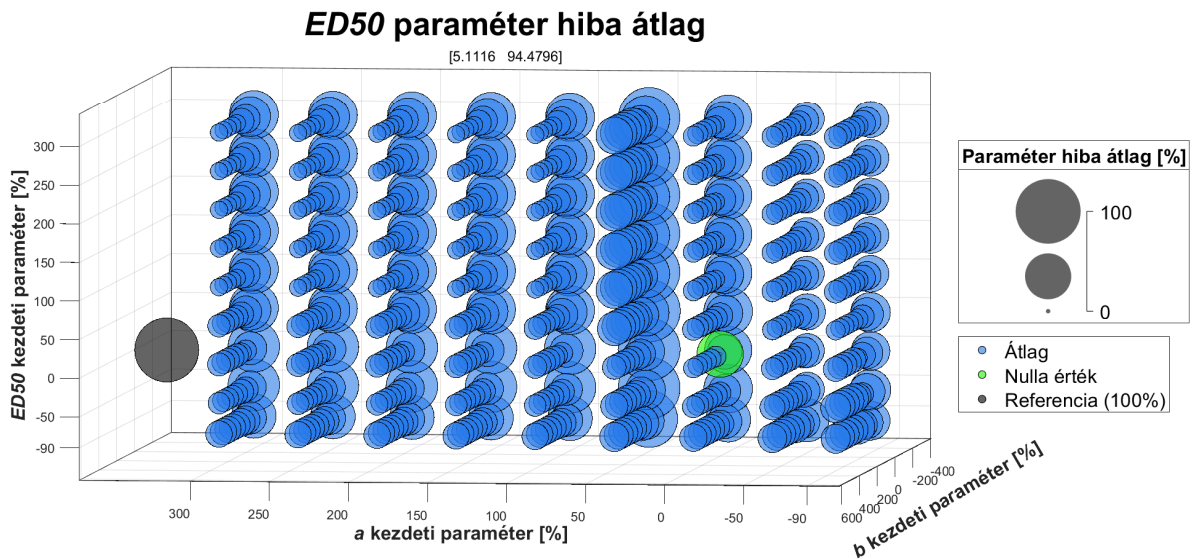
3.18. ábra. A b paraméter hibáinak a szórása. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérrel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.



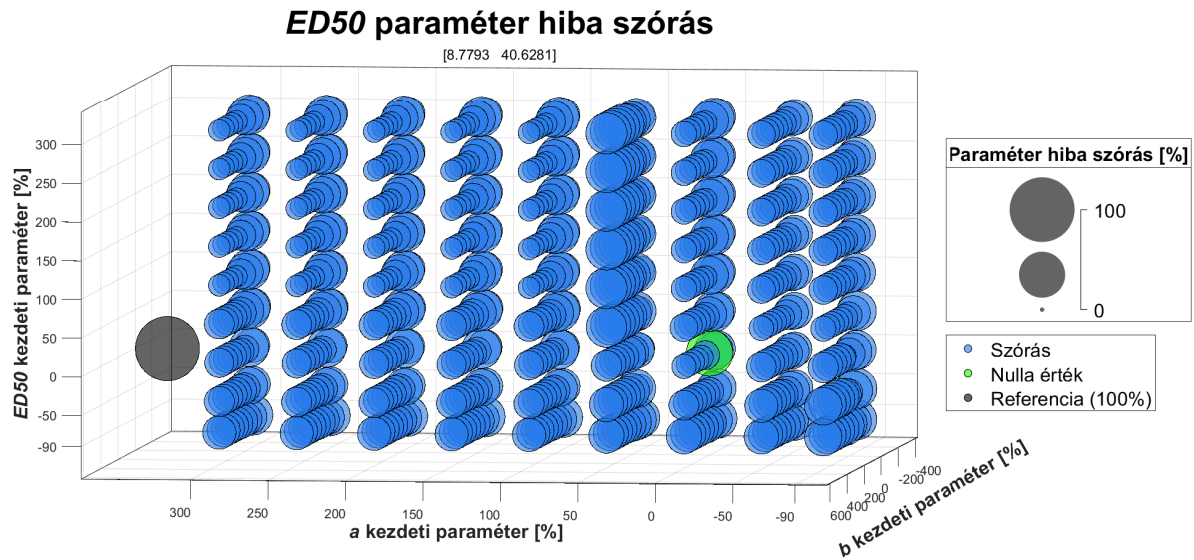
3.19. ábra. A b paraméter hibáinak a minimuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérrel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.



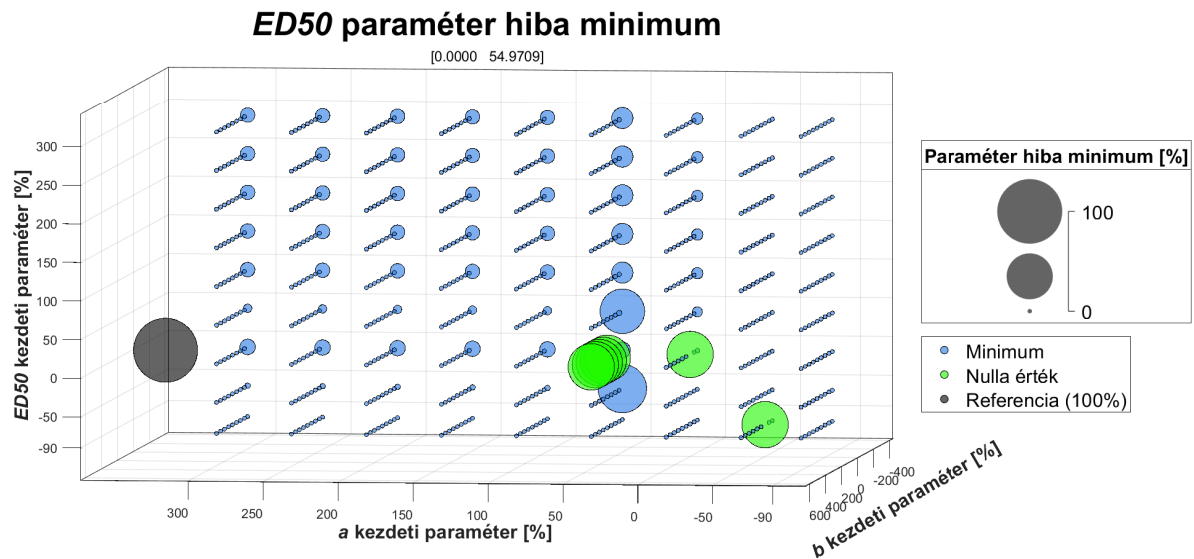
3.20. ábra. A b paraméter hibáinak a maximuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktértekkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.



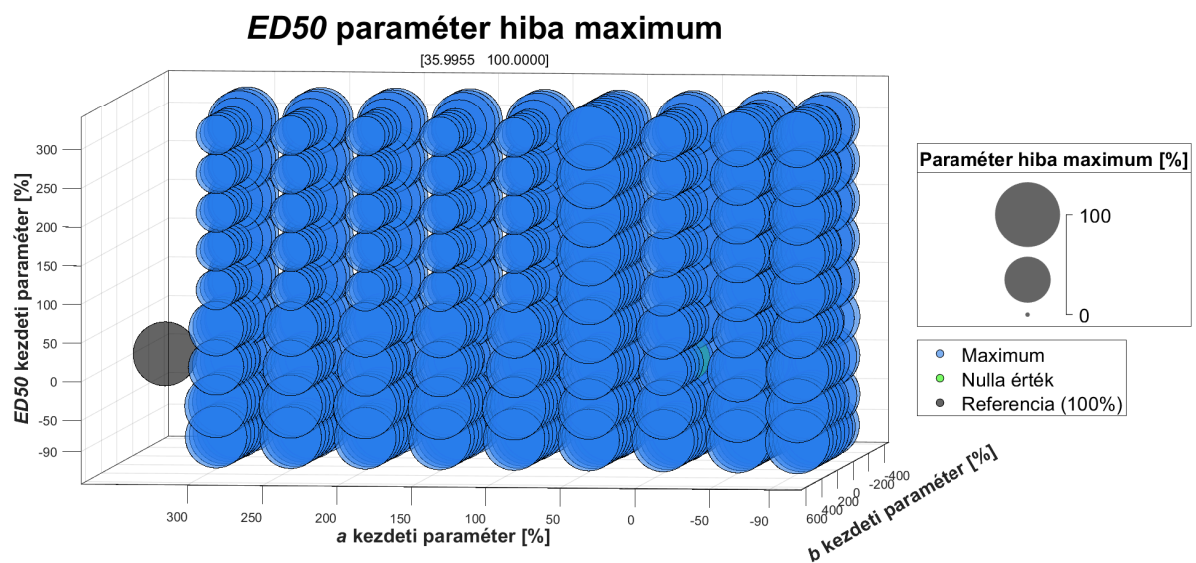
3.21. ábra. Az ED_{50} paraméter hibáinak az átlaga. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktértekkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.



3.22. ábra. Az ED_{50} paraméter hibáinak a szórása. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérrel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.



3.23. ábra. Az ED_{50} paraméter hibáinak a minimuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérrel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.



3.24. ábra. Az ED_{50} paraméter hibáinak a maximuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétértől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százalékvértékkel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.

4. fejezet

Konklúzió

A feladatom az általunk használt tumormodell paramétereinek a vizsgálata. Az előző munkámban [24][16] a valódi egérkísérletekből származó tumor térfogatmérésekre illesztettem paramétereket. Matlab környezetben az **fmincon** függvényoptimalizálót használtam erre a célra. Sikertelenül az illesztett paraméterekkel lekövetni a tumor növekedését, és azt is megállapítottuk, hogy a tumor növekedése során a paraméterek nem konstans értékekkel rendelkeznek, hanem a mutálódás miatt azok a tumor visszanövekedése során megváltoznak. Ebből kifolyólag szakaszonként végeztem az illesztéseket. Több stratégiát is kipróbáltam. Végeztem egy kezdetleges zajszűrés, meghatároztam köztes pontokat is, így több pontot is fel tudtam használni a paraméter illesztésre, nem korlátozott a megoldásom csak a valódi mérésekre. Az összes paramétert felhasználtam az illesztés során, vagyis nem határoztam meg konstans paramétereket.

A mostani feladatom az, hogy az előző eredményeimet valamilyen módszerrel validáljam, hogy a kapott paraméterértékek megfelelnek a valóságnak. Mivel a tumormodell paramétereit csak nagyon nehezen vagy egyáltalán nem tudjuk mérések útján meghatározni, ez egy igen nehéz feladat. Jelen dolgozatban eljutottam addig, hogy megvizsgáltam, hogy ha vannak virtuális pácienseim, amelyeknek minden paraméterét pontosan ismerem, az illesztési eljárásom meg tudja-e határozni a virtuális pácienseim valódi paramétereit, és annak mekkora környezetében képes erre, ha csak kettő, illetve három paraméter ismeretlen számomra. A feladatom elvégzéséhez létrehoztam 54 virtuális páciens. A páciensek generálásához valódi kísérletekből származó tumor mérésekre illesztett paramétereket használtam fel, random dózis adagolással. Majd először az a és b paramétereket illesztettem különböző kezdeti értékektől indítva ($p_0 = [-90 \dots 300]$). Ezután az ED_{50} paramétert is ismeretlennek vettem. Arra ez eredményre jutottam, hogy az a paraméter illesztését pontosabban el tudom végezni, mint a b és ED_{50} paraméterekét. Valamint, a b paraméter kezdeti értékére érzékenyebben reagál az eljárás, mivel a nagyon alacsony b paraméter értékről indított illesztés során nem kaptunk olyan pontos eredményeket, mint amikor a b paraméter nagyobb értékről lett indítva. Le tudjuk vonni ebből azt a következtetést, hogy a b paraméter illesztését érdemesebb nagyobb értékről indítani a pontosabb eredmények érdekében. Az illesztés már kevésbé volt érzékeny az a és ED_{50} paraméter kezdeti értékére.

A jövőben folytatom a munkámat több változó paraméter bevezetésével. Ha már a szükséges információk rendelkezésemre állnak az illesztésekből, akkor olyan illesztéseket végzek, amelyeknél a felhasznált tumortérfogat mérésekre már zaj is van téve. Ezután várhatóan meg tudom határozni, a valódi mérésekre készített paraméterillesztések jóságát, és ha szükséges új illesztési stratégiát tudok alkalmazni. Ha az illesztések után rendelkezésemre állnak már a megfelelően

validált paraméter értékek, akkor újabb paraméter viselkedési vizsgálatot végzek, amelyek felhasználásával realisztikusabb virtuális pácienseket tudunk készíteni a különböző tanításon alapuló terápiaoptimalizáló algoritmus számára.

Irodalomjegyzék

- [1] Jacques Ferlay, Murielle Colombet, Isabelle Soerjomataram, Donald M Parkin, Marion Piñeros, Ariana Znaor, and Freddie Bray. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer*, 149(4):778–789, apr 2021.
- [2] WHO: Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Megtekintve: 2022-04-07.
- [3] Bhupender S. Chhikara and Keykavous Parang. Global cancer statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1):451, Nov. 2022.
- [4] Dama B. Vale, Julio C. Teixeira, Joana F. Bragança, Sophie Derchain, Luis O. Sarian, and Luiz C. Zeferino. Elimination of cervical cancer in low and middleincome countries: Inequality of access and fragile healthcare systems. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 152(1):7–11, January 2021.
- [5] Thomas M. Suter and Michael S. Ewer. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal*, 34(15):1102–1111, 07 2012.
- [6] E.D. Israels and L.G. Israels. The Cell Cycle. *The Oncologist*, 5(6):510–513, 12 2000.
- [7] Xi Yang, Ling Gao, Qing Guo, Yongjiang Li, Yue Ma, Ju Yang, Changyang Gong, and Cheng Yi. Nanomaterials for radiotherapeutics-based multimodal synergistic cancer therapy. *Nano Research*, 13(10):2579–2594, Oct 2020.
- [8] Belal Al-Husein, Maha Abdalla, Morgan Trepte, David L. DeRemer, and Payaningal R. Somanath. Antiangiogenic therapy for cancer: An update. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 32(12):1095–1111, 2012.
- [9] Omar Cauli. Oxidative stress and cognitive alterations induced by cancer chemotherapy drugs: A scoping review. *Antioxidants*, 10(7), 2021.
- [10] Klára Gyires and Zsuzsanna Fürst. *A farmakológia alapjai*. 2011.
- [11] Neil Vasan, José Baselga, and David M. Hyman. A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575(7782):299–309, Nov 2019.
- [12] 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.

- [13] B.G. Birkhead and W.M. Gregory. A mathematical model of the effects of drug resistance in cancer chemotherapy. *Mathematical Biosciences*, 72(1):59–69, 1984.
- [14] 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.
- [15] Rosemary Aogo and F. Nyabadza. Modelling the dynamics of hiv-related non-hodgkin lymphomas in the presence of hiv treatment and chemotherapy. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41(18):8385–8406, 2018.
- [16] Nagy Erzsébet. Impulzív tumormodell paraméterváltozásainak vizsgálata. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2022/04/27.
- [17] 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.
- [18] Bálint Péceli, Dániel András Drexler, and Levente Kovács. Optimal scheduling of low-dose metronomic chemotherapy: an in-silico analysis. In *2020 IEEE 15th International Conference of System of Systems Engineering (SoSE)*, pages 411–416, 2020.
- [19] Achille Messac. *Optimization in Practice with MATLAB®: For Engineering Students and professionals*. Cambridge University Press, 2015.
- [20] Alan R Parkinson, R Balling, and John D Hedengren. Optimization methods for engineering design. *Brigham Young University*, 5(11), 2013.
- [21] Andrzej Ruszczyński. *Nonlinear Optimization*. Princeton University, 2006.
- [22] G.-Tóth Boglárka. *Optimalizálási rendszerek és matematikai modellezés példákon keresztül*. BME TTK, 2014.
- [23] Jorge Nocedal, Figen Öztoprak, and Richard A. Waltz. An interior point method for nonlinear programming with infeasibility detection capabilities. *Optimization Methods and Software*, 29(4):837–854, 2014.
- [24] Erzsébet Nagy, Bence Czakó, Máté Siket, Balázs Gombos, András Füredi, Gergely Szakács, Levente Kovács, and Dániel A. Drexler. Tracking parameter changes of an impulsive tumor growth model. In *IEEE 10th Jubilee International Conference on Computational Cybernetics and Cyber-Medical Systems (ICCC 2022)*, 2022.
- [25] Mathworks: Ode45. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html>. Megtekintve: 2022-11-09.
- [26] Erzsébet Nagy and Dániel A. Drexler. The effect of the choice of initial estimation for a tumor model parameter estimation problem. In *IEEE 22nd International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI 2022)*, 2022. Megjelenés alatt.
- [27] Mathworks:: fmincon. <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>. Megtekintve: 2022-11-09.

Ábrák jegyzéke

3.1.	Virtuális páciensek generálásának folyamatábrája.	12
3.2.	Virtuális páciensek generálásának folyamatábrája.	14
3.3.	Egy generált virtuális páciens a kapott paraméter halmazzal, véletlen kezdeti tumor térfogattal és véletlen kezeléssel. A kék görbe a tumor térfogat folytonos görbéje, a piros csillag a mérési pontokat jelöli, a sárga oszlopok pedig a dózisok mennyiségét mutatja. Az x-tengely az időtengely, az y-tengely a felső ábrán a teljes tumor térfogat mm^3 -ben ($x_1 + x_2$), az alsó ábrán a dózis mennyisége $mg \cdot kg^{-1}$ -ben. . . .	15
3.4.	Paraméter hangolás fő folyamatábrája. A paraméter hangolást futtatjuk minden egéren és minden a és b kezdeti paraméter változáson (3.3. fejezet), majd az algoritmusba beiktatjuk az ED_{50} paramétert is (3.4. fejezet). Az ED_{50} azért halványabb, és azért van szaggatott nyíllal jelölve, mert az csak a második változatban jelenik meg.	16
3.5.	Egy generált virtuális páciens a kapott paraméter halmazzal, véletlen kezdeti tumor térfogattal és véletlen kezeléssel. A kék görbe a tumor térfogat folytonos görbéje, a piros csillag a mérési pontokat jelöli, a sárga oszlopok pedig a dózisok mennyiségét mutatja. A zöld görbe a tumor növekedés szimulációja 150%-os a paraméterrel és 55%-os b paraméterrel. Az x-tengely az időtengely, az y-tengely a felső ábrán a teljes tumor térfogat mm^3 -ben ($x_1 + x_2$), az alsó ábrán a dózis mennyisége $mg \cdot kg^{-1}$ -ben.	17
3.6.	Az a paraméter hiba átlaga. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.	18
3.7.	A b paraméter hiba átlaga. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban.	18
3.8.	Az a paraméter hiba szórása. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.	19
3.9.	A b paraméter hiba szórása. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.	19
3.10.	A b paraméter hiba minimuma. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.	20
3.11.	Az a paraméter hiba maximuma. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.	20
3.12.	A b paraméter hiba maximuma. Az x-tengelyen a b paraméter kezdeti változása százalékban. Az y-tengelyen az a paraméter kezdeti változása százalékban.	21

- 3.13. Az a paraméter hibáinak az átlaga. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 22
- 3.14. Az a paraméter hibáinak a szórása. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 23
- 3.15. Az a paraméter hibáinak a minimuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 24
- 3.16. Az a paraméter hibáinak a maximuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 25
- 3.17. A b paraméter hibáinak az átlaga. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 26
- 3.18. A b paraméter hibáinak a szórása. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 27
- 3.19. A b paraméter hibáinak a minimuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkékel. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 27

- 3.20. A b paraméter hibáinak a maximuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkével. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 28
- 3.21. Az ED_{50} paraméter hibáinak az átlaga. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkével. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma.. . . . 28
- 3.22. Az ED_{50} paraméter hibáinak a szórása. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkével. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 29
- 3.23. Az ED_{50} paraméter hibáinak a minimuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkével. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 29
- 3.24. Az ED_{50} paraméter hibáinak a maximuma. A három tengely az adott kezdeti paraméter százalékos eltérése az eredeti paramétertől. x-tengely: a paraméter, y-tengely: b paraméter, z-tengely: ED_{50} paraméter. Minden tengelyen a százalékos eltérések: $p = \{-90; -50 : 50 : 300\}$. Kék gömb: mérete arányos az adott pontban lévő százaléktérkével. Szürke gömb: 100%-os referencia érték, Zöld gömb: nulla százalékos érték az adott pontban. Cím alatt: ábrázolt értékek intervalluma. 30