



ÓBUDAI EGYETEM
ÓBUDA UNIVERSITY

NEUMANN JÁNOS
INFORMATIKAI KAR



37. ORSZÁGOS TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA DOLGOZAT

Műszaki Tudományi szekció
(Debreceni Egyetem Műszaki Kar)

Tumorsejt mutáció határainak automatizált keresése

Nagy Erzsébet

Konzulens:

Dr. Drexler Dániel András

2023.11.09.

TARTALOMJEGYZÉK

1	Bevezetés	1
2	Elméleti háttér	6
2.1	Tumor növekedését és gyógyszer hatását leíró modell	6
2.2	Differenciál egyenlet megoldása	13
2.3	Optimalizálási feladatok és módszerek	14
2.4	Mérési zajok szűrése simító algoritmussal	19
3	Tumorsejt mutáció határok keresése	24
3.1	Felhasznált kísérleti adatok	24
3.2	Szakasz meghatározó algoritmus	26
3.3	Eredmények kísérleti adatokon	31
4	Konklúzió.	38
5	IRODALOMJEGYZÉK	39
6	ÁBRAJEGYZÉK.	44
7	TÁBLAJEGYZÉK	46

1 BEVEZETÉS

Napjainkban is még rengetegen szenvednek különböző rákos megbetegedésben. A világon a legtöbb halálesetet a kardiovaszkuláris megbetegedések okozzák [1], viszont a második leghalálosabb betegség a rákos megbetegedés. A WHO 2020-ban végzett egy felmérést [2], amelyből kiderült, hogy közel 10 millió ember halálát okozták a rákos megbetegedések. A legtöbb esetet a tüdőrák okozta, majd a vastag- és végbél, a máj, gyomor, és mell rákos megbetegedései okozták. Ugyanebben az évben közel 19,3 millió új esetet diagnosztizáltak, melyből a leggyakoribb a mellrák volt. A globális halálozási arányt nagyban befolyásolja az, hogy az elmaradottabb térségekben, mint például az afrikai országokban, a betegek hozzá jutnak-e a megfelelő diagnosztikai eszközökhöz és kezelésekhöz [1] [3]. Minél később kezdik el felvenni a rák elleni harcot, annál kisebbek a beteg túlélési esélyei. Ha már diagnosztizálva van a betegség, akkor se biztos, hogy hozzájutnak a megfelelő orvosi ellátáshoz, mivel a kórházak kapacitása is elég kicsi és a kezelések nagyon költségesek lehetnek. Ezért egy terápia kifejlesztésénél az is fontos szempont lehet, hogy szélesebb társadalmi rétegekhez el tudjon jutni.

Rákos megbetegedés akkor jön létre, ha a sejtjein működésébe valamilyen hiba kerül. A sejtjeinknek is van életciklusa, folyamatosan osztódnak, elhalnak és kimosódnak a szervezetből. A sejtciklus egy szigorúan szabályozott folyamat, amely során genetikai információk megkettőzése, sokszorozása történik [4]. A genetikai információk a DNS-ünkbe van kódolva. Ha ebbe a szigorúan szabályozott sejtciklusba valamilyen hiba csúszik, akkor létrejöhet a rákos sejt, amely, ha sokszorozódik rákos megbetegedést okoz. Amikor a sejt osztódik, több ellenőrző ponton kell, hogy átmenjen. A legelső ponton megnézi, hogy rendelkezésre áll-e minden az osztódási folyamat elkezdéséhez. Van-e elég tápanyag és hely hozzá. Ellenőrzi, hogy a DNS-ben, amelyet sokszorozítani kell, van-e benne hiba. Ha valami miatt nem tudja megkezdeni az interfázist, akkor az adott sejt elkezdi a valódi funkcióját, ezt nyugalmi szakasznak hívjuk. Ha nem lép a nyugalmi állapotba, akkor megkezd az interfázist, ahol az osztódáshoz szükséges előkészítő folyamatok zajlanak le. Itt kerül sor a DNS és a hozzá tartozó fehérjék megkettőzésére. Ha az interfázis folyamata befejeződött, akkor ellenőrzi, hogy a DNS megkettőzése során keletkezett-e hiba a szekvenciában, és a teljes DNS replikálásra került-e. Ha hibát észlel valamiben, akkor először megpróbálja az kijavítani, ha nem sikerül, akkor apoptózist indít be, amely következtében megkezd a sejthalált. Ha az interfázis során nem keletkezett hiba, akkor elkezdődik a sejtciklus következő szakasza, a mitózis, ahol megkezdődik a két külön sejtté válás folyamata.

A sejtciklus során az ellenőrzéseket fehérjék végzik, ezek az ellenőrző fehérjék valamilyen külső behatás miatt megváltozhatnak, valamint a sejt DNS-ét is megváltoztathatja. A sejtciklus biztosítja azt az ellenőrzések által, hogy a károsodott és hibás sejtek ne ma-

radhassanak a szervezetben. Viszont, ha a sejt egyes részei úgy károsodnak, hogy az nem tudja észlelni a hibát és ezáltal a szervezetben maradva tovább osztódik, akkor daganatos betegség alakul ki. Ahhoz, hogy egy ellenőrző pont hibásan működjön, ahhoz több mutációnak is végbe kell mennie az adott sejten belül [5]. Mivel ez bármelyik sejttel megtörténhet, ezért a szervezet bármely pontján és bármilyen életkorban kialakulhat. Két nagy csoportba sorolják a daganatos megbetegedéseknek. Az egyik csoport a jóindulatú daganatos betegségek, ebben az esetben a mutálódott sejtek nem tesznek kárt a körülöttük lévő egészséges sejtekben, csupán egy másfajta sejtcsoportosulást hoznak létre a szervezetben. A másik fajtája a rosszindulatú daganatos megbetegedés. Akkor beszélünk rosszindulatú daganatról, ha a mutálódott sejtek képesek a környező egészséges sejteket is károsítani, mivel ezek a gyors osztódású sejtek nem vesznek tudomást a körülöttük lévő sejtekről. A gyors osztódásból kifolyólag nagyobb a tápanyag felvételük, mint a normális sejteknek, ezért egy bizonyos méret után már nem tudnak támaszkodni a szervezet érhálózatára, így saját érhálózatot növesztenek, amellyel tovább tudják növelni az osztódási sebességüket.

Az orvosok többféle kezelést is alkalmaznak a terápiák során [6]. A műtéti eljárásnál fizikailag távolítják el a tumort a szervezetből. Ez önmagában nem elég, mert az orvosok nem kockáztathatnak, hogy a műtét során visszamaradjon pár rákos sejt, mert azok tovább folytatják az osztódást. Ezért sugár, illetve kemoterápiás kezeléseket is alkalmaznak kiegészítő kezelésként a műtét előtt és után. A sugárterápia célja, hogy roncsolja a rákos szöveteket különböző besugárzások által, amely hatására a sejtek DNS-e károsodik. Mind a sugárterápia, mind a műtéti beavatkozás akkor hatékony, ha a daganat a szervezet egy bizonyos részére korlátozódik [7]. A rákos megbetegedéseknél gyakran keletkeznek úgynevezett áttétek, amikor a rákos sejtek a keringési rendszeren keresztül a szervezet más részeihez is eljutnak, és ott osztódásnak indulnak. Ilyen esetben kemoterápiás gyógyszeres kezeléseket kell alkalmazni. Ezek a gyógyszerek a gyorsan osztódó sejteket célozzák meg és elindítják azoknál az apoptózist, így hatékonyan lépnek fel a rákos sejtekkel szemben. Viszont a szervezetben jelen vannak más gyors osztódással rendelkező sejtek is, amelyek szintén károsodást szenvednek [8]. A kemoterápiás kezeléseknak számos mellékhatása van, amelyek maradandóak is lehetnek. Vannak olyan gyógyszerek, amelyek az érképződést gátolva hatnak 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. A kemoterápiás szereknek az egyik legkárosabb mellékhatása a kognitív képességekre gyakorolt hatás, amely maradandó is lehet [9][10]. Sok rákellenes szer roncsolja a szív- és érrendszer szöveteit is, így nagyban rontják a páciens életminőségét [11]. A kezelések 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 [12]. Ilyenkor a tumor már nem reagál a kezelésekre. A rezisztenciát legtöbbször úgy próbálják elkerülni, hogy elkezdenek más típusú gyógyszert alkalmazni, vagy már

eleve többféle gyógyszer alkalmazásával kezdik a terápiákat. A másik lehetőség, hogy újfajta gyógyszereket fejlesztenek ki, annak reményében, hogy az új gyógyszer hatékonyabb és nem alakul ki rezisztencia velük szemben [13]–[15]. Az újfajta gyógyszerek mellett, új gyógyszeradagolási technikákat is fejlesztenek, amely a gyógyszer felszívódásának a szabályozására irányul [16]. Ilyen például a hidrogél felhasználásával [17] vagy a nanogél felhasználásával [18] történő célzott gyógyszer adagolás. Sajnos ez a módszer sem nyújt teljes értékű megoldást. A rezisztencia kialakulása még mindig kockázati tényező.

Napjainkban számos gyógyszer közül választhatnak az orvosok a kezelések során [3]. A gyógyszeres kezelések hatékonysága nagyban függ a gyógyszerek adagolásától. Ha túl alacsony dózisokat alkalmaznak, akkor lehet a kezelés csak kis mértékben vagy egyáltalán nem lesz hatásos, ha pedig nagyobb dózisokat alkalmaznak, mint amekkora szükséges, akkor a növekvő toxicitással kell számolni, így amellet, hogy megszüntetik az eredeti problémát, gyakran súlyos mellékhatásokkal is meg kell küzdenie a pácienseknek.

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 [19]. 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 a pácienseknek, de rövidebb és rendszeres időközönként (LDM). 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 [19]. 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. Valamint az is fontos, hogy milyen időközönként végezzük 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 [20], ahol 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 a modell szerint. Ezután mások is tettek próbálkozásokat tumor viselkedésének a modellezésére. Ilyen volt például a Hahnfeldt-modell [21], vagy a HIV rákos megbetegedésre megalkotott modell [22].

Lehetőségem adódott becsatlakozni egy kutatásba, amely során célunk kifejleszteni egy olyan módszert, amely segítségével elérhetővé válna számunkra, egy egyedi, sze-

mélyre 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). Ahhoz, 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 ezeket meghatároztuk, 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 kialakulására. Mivel kevesebb a gyógyszer mennyisége, ezért gazdasági szempontból is kedvezőbb, így a szegényebb rétegekhez is eljuthat ez a fajta rákterápia.

A feladatom, hogy a tumormodell paramétereinek a viselkedését vizsgáljam. Úgy véljük, hogy a tumor a növekedése és elhalása során mutálódik, megváltozik a viselkedése, így a tumor paraméterei is megváltoznak. Előző munkám során [23], [24], már illesztettem szakaszonként paramétereket kísérletekből származó mérési adatokra. Az eredmények azt mutatták, hogy ha nem a teljes intervallumra kezesünk paramétereket, hanem rövidebb intervallumokra osztjuk a tumor növekedését, és úgy illesztünk, akkor jobb modell illesztést tudunk elérni. A szakaszokat manuálisan állítottam be kezdetben. Ezután azt vizsgáltam virtuálisan generált adatokon [25], [26], hogy a kezdeti paraméterek az eredeti paraméterekhez mekkora környezetükben konvergálnak. Ehhez az a (osztódási ráta), b (inhibíciós ráta) és ED_{50} (medián effektív dózis) paramétereket használtam, emellett a többi paramétert (n , w , c , k_1 , k_2) ismertnek tekintettem. Az eredmények azt mutatták, hogy ha a b paramétert magasabb kezdeti értékről indítjuk az illesztéseknél, akkor az illesztett paraméterek jobban konvergálnak az eredeti paraméterekhez. A mostani munkámban egy olyan algoritmust implementáltam, amely automatikusan megkeresi a lehetséges tumorsejt mutációs időpontokat, vagyis azokat az időpontokat, ahol a tumor paraméterei megváltoznak. A munkám során rendelkezésemre álltak egérkísérletből származó tumor térfogatmérések és a terápia során alkalmazott dózisok. A paraméterek viselkedését azért fontos vizsgálunk, mert realisabb virtuális pácienseket szeretnénk létrehozni, amelyek lehetővé teszik a terápiaoptimalizáló algoritmusok fejlesztését és tesztelését, mivel azokhoz nagyobb mennyiségű adathalmaz szükséges, mint ami a rendelkezésünkre áll a valódi mérésekből.

A 2. fejezetben bemutatok néhány modellt, amelyeket a rákos megbetegedések különböző mechanizmusainak a leírására hoztak létre, és részletezem a dolgozatban felhasznált

tumor modellt. Ebben ismertetem az optimalizációs problémát és az alkalmazott eljárást, valamint kitérek a mérési zajok szűrésének egy lehetséges megoldására. Majd a 3. fejezetben először bemutatom a felhasznált kísérleti adatokat, valamint a tumorsejt mutációinak az idejének a meghatározására létrehozott algoritmust, és az illesztési eredményeket részletezem. A dolgozatot a 4. fejezettel, a konklúzióval zárom.

2 ELMÉLETI HÁTTÉR

2.1 Tumor növekedését és gyógyszer hatását leíró modell

Ebben a fejezetben, megemlítünk néhány korai és napjainkban használt modellt, amelyeket a rákos megbetegedések vizsgálatára, előrejelzésére és terápia tervezésére, valamint annak hatékonyságának vizsgálatára használnak. Ezután részletesen bemutatjuk a dolgozatban használt, aktuális tumor modellt, amely fokozatosan lett felépítve, és leírja a tumor dinamikáját és a gyógyszer áramlását a vér és a szövetek között.

A testünk is egy rendszer, amelyben rendkívül bonyolult és összetett folyamatok mennek végbe. Ebbe a rendszerbe folyamatosan beavatkozunk különböző módon, amely ezekre különböző képpen reagál. Ilyen az is, amikor gyógyszereket adagolunk annak érdekében, hogy a kimeneten egy betegség vagy tünet által okozott kimenetet befolyásoljunk. Ahhoz, hogy megfelelő képpen tudjunk beavatkozni, megfelelő minőségű és mennyiségű beavatkozó jel szükséges. Ennek meghatározásához szükséges a rendszer modellje. Ha nem ismerjük a rendszer modelljét, akkor empirikus úton is lehetőség van meghatározni a szükséges beavatkozó jelt a kívánt kimenet elérése érdekében. A kutatók és orvosok már régóta modelleznek különböző fiziológiai rendszereket annak érdekében, hogy tanulmányozni tudják a folyamat működését, valamint ez alapján megfelelő beavatkozást tudjanak eszközölni. Például Daniel Bernoulli svájci matematikus, fizikus és orvos, az 1700-as években a vér áramlási sebessége és a nyomása közötti összefüggést vizsgálta [27].

A fiziológiai rendszerek modellezése és irányítása néhány dologban különbözik a mérnökök által létrehozott rendszerekétől. Tekintsünk egy robotkart, vagy bármilyen olyan rendszert, amelyet mérnökök hoztak létre, ezek egy előre definiált feladat elvégzésére lettek létrehozva, melynek paramétereit pontosan meghatározták és pontosan ki lehet számolni, hogy mekkora beavatkozó jelre van szükség az adott kimenet eléréséhez. Ezzel szemben a fiziológiai rendszerek egy fekete doboznak tekinthetők, amelyek olyan komponensekből épülnek fel, amelyek ismeretlenek és nehezen tudjuk őket elemezni. Továbbá számos alrendszer van, és ezek között az alrendszerek között számos kapcsolat áll fenn, vagyis nagyon sok alrendszerre hat nagyon sok alrendszer. A másik fontos különbség a mérnöki és a fiziológiai rendszerek között, hogy amíg a mérnöki rendszerekben túlnyomó többségében negatív visszacsatolást alkalmaznak, addig a fiziológiai rendszerekben ez nem feltétlen jelenik meg, vagy legalábbis nem a megszokott módon. Míg a mérnöki rendszerekben törekednek a tervezés során arra, hogy a rendszer lineáris legyen, a vizsgálhatóság és az könnyebb előrejelezhetőség érdekében, addig a fiziológiai rendszerek ritkán lineárisok.

A matematikai modellek a megfelelő identifikáció után lehetővé teszik, hogy kime-

netek és bemenetek közötti kapcsolatokat állapítsunk meg. A matematikai modellezés a rákkutatásban napjainkban már nagy szerep játszik. A rákos megbetegedések különböző aspektusát engedik megvizsgálni matematikai oldalról [28]. Az egyik ilyen korai tumor modellt 1984-ben hozták létre [20], amelyben a gyógyszerrezisztencia modellezése volt a cél. 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, abban az esetben, ha ugyanazokat a kemoterápiás szereket használjuk (akár többfélét felváltva). A modell kimenete főként a tumor méretétől függ. Ebben a modellben lévő daganat növekedésének a modellje egy 1970-ben publikált tanulmányon alapul [29], amelyben kilenc különböző tumor fajta illesztették a Gompertz egyenletet, amely képes volt követni a tumor növekedését (a görbét kezeletlen tumor mérésekre illesztették). A Gompertz görbe képes követni a daganat azon tulajdonságát [30], hogy a tumorsejtek osztódási rátája függ a tumor térfogatától, mivel a belsejében lévő sejtek nem jutnak elegendő tápanyaghoz a sejtosztódáshoz, így azok osztódási rátája kisebb, mint azoknak a tumorsejteknek, amelyek a sejtcsoportosulás felszínéhez közelebb helyezkednek el, és ezáltal jobb a tápanyag ellátásuk. Ez azt jelenti, hogy minél nagyobb a tumor, annál lassabb a növekedési üteme. Viszont a Gompertz egyenlet csak a kezeletlen tumor növekedésének leírására alkalmas. De mivel nem csak a kezeletlen tumor viselkedése volt fontos a kutatók számára, ezért elkezdtek felírni olyan modelleket, amelyek képesek lehetnek a kezelésekre adott válaszok leírására is. 1971-ben publikáltak egy kísérleti modellt [31], melyben a tumor gyógyszerre adott válaszát próbálták megfogalmazni. A modell külön tartalmazza a gyógyszerre rezisztens és érzékeny sejtek osztódásának a sebességét, valamint, hogy mekkora az osztódó és nem osztódó sejtek aránya a tumorban. A modellbe a gyógyszer hatása úgy van beépítve, hogy megadja az injekció utáni maximális élő tumor térfogatot. Nem állt meg a modellezés a gyógyszeres kezeléseknél, mert egy 1977-ben publikált cikkben egy olyan modellt mutattak be [32], amely a radioterápia tumorra gyakorolt hatását írja le. Azt már tudták, hogy a tumor sejtek osztódását befolyásolja az érrendszer sűrűsége, vagyis a vaszkularitás mértéke az adott régióban, mivel ezeknek a sejteknek a gyors osztódás miatt sok tápanyagra van szükség [33]. Ugyanebben az évben (1977) publikált diffúziós modell már magába foglalta az erek és a tumorsejtek időbeli változását [34], amely egy korábbi 1975-ben publikált modell pontosítása volt [35]. Philip Hahnfeldt publikált egy modellt az 1999-es cikkében [21], amely a tumor dinamikáját írja le angiogén terápia alatt. A későbbiekben többen is átdolgozták a modellt, ilyen átdolgozása például egy 2003-ban publikált modell [36], vagy a 2004-ben Alberto d’Onofrio és Alberto Gandolfi által javasolt modell variációk [37]. Ez csak néhány a meglévő modellek közül, még számos tumor modell rendelkezésünkre áll a szakirodalomból. Mindegyik egy vagy több meghatározott mechanizmusát írják le a rákos megbetegedésnek, és több olyan modell van, amelyek már egy korábbi modell átdolgozásai, esetleg rákfajta szabottak. Ezeknek a modellek a validálási szintje

is igen eltérő, kísérleti adatok hiánya vagy egyéb tényezők miatt.

Hahnfeldt modellje [21] egy két-kompartmentes modell, amely a tumor térfogata és az érrendszer közötti kapcsolatot írja le. A tumor szabályozza az érrendszer növekedését, az érrendszer pedig befolyásolja a tumor tápanyag ellátását így annak növekedését, amely egy kétirányú szabályozási formát vesz fel. Elsősorban anti-angiogén terápiára épít, mivel az anti-angiogén gyógyszerek az érképződést gátolják. A tumor térfogata és az érrendszer közötti kapcsolatot a következő képpen írja le:

$$\dot{V} = -\lambda_1 V \log\left(\frac{V}{K}\right) \quad (2.1)$$

$$\dot{K} = -\lambda_2 K + bS(V, K) - dI(V, K) - eKg(t), \quad (2.2)$$

ahol V a tumor térfogata, a K a tumor számára nyújtott hasznos érrendszeri támogatás, vagyis, hogy az érrendszer mekkora daganatot képes hatékonyan ellátni. A $-\lambda_2 K$ a funkcionális érrendszer spontán elvesztése. A $bS(V, K)$ a tumor stimuláló képessége az indukálható érrendszerre. A $-dI(V, K)$ a korábban létrehozott érrendszer endogén gátlását fejezi ki. A $-eKg(t)$ pedig a beadott inhibitorok hatása a tumor érrendszerére [21].

A kutatásunkban egy olyan tumor modellt használunk [38], amely leírja a tumor sejtek osztódását, elhalását és a gyógyszer áramlását a vér és a szövetek között. A modell több lépésben lett felépítve. Az első verzióját 2017-ben publikálták [39]. Ebben a cikkben egy minimális tumormodellt javasoltak. A kísérletek során antiangiogén inhibítort használtak az egerek kezelésére. A modell külön választja a gyógyszer hatását és a tumor növekedését.

$$\dot{x} = ax - bxy \quad (2.3)$$

$$\dot{y} = -cy, \quad (2.4)$$

ahol x a tumor térfogat időfüggvénye mm^3 -ben megadva, az y pedig a szervezetben lévő inhibitor szint időfüggvénye mg/kg -ban kifejezve. Az a paraméter a tumor növekedésének a rátája $[1/nap]$, a b paraméter az inhibitor szint $[kg/(mg \cdot nap)]$, a c paraméter pedig az inhibitor kimosódása $[1/nap]$. Ez a minimal tumor modell. Ezután módosították a minimal modellt a következő képpen [40]:

$$\dot{x}_1 = ax_1 - bx_1x_2 \quad (2.5)$$

$$\dot{x}_2 = -cx_2 + u \quad (2.6)$$

$$\dot{y} = x_1, \quad (2.7)$$

ahol az x_1 a tumor térfogat [mm^3], az x_2 az inhibitor szint a szervezetben [mg/kg], a modell kimenete pedig az y , amely a mért tumor térfogat [mm^3]. Az u a bemeneti függvénye a modellnek, amely az inhibitor [$kg/(mg \cdot nap)$], a többi paraméter megfelel a fent említetteknek.

Ezután a modellt kiterjesztették egy újabb állapotváltozóval [40], amely így már kétválasztja az élő és halott tumor térfogatát, mivel a tumornak van nekrotikus része is, amely hatással van a daganat méretére, azáltal, hogy ezek az elhalt tumor sejtek nem mosódnak ki egyből a szervezetből. Továbbá bevezeti a gyógyszer farmakodinamikáját, amely a legtöbb modellből hiányzik, pedig fontos része a kezelésnek, mivel a gyógyszer mennyiségének a növelése nem jelenti azt, hogy a hatása is növekedni fog. Ebből kifolyólag vezették be a modellbe a Michaelis-Menten kinetikát, amely leírja a gyógyszer hatását. A gyógyszer kiürülésének a megfogalmazására kevert hatású farmakokinetikai modellt használtak. A módosított modell

$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} \quad (2.8)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} \quad (2.9)$$

$$\dot{x}_3 = -c \frac{x_3}{K_B + x_3} - b_k \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} + u \quad (2.10)$$

$$y = x_1 + x_2 \quad (2.11)$$

ahol az x_1 az osztódó tumor sejtek térfogatának a dinamikája [mm^3], az x_2 az elhalt tumor dinamikája [mm^3], az x_3 pedig az inhibitor szérumszintjének az időfüggvénye [mg/ml], az u az inhibitor injekció sebességének az időfüggvénye [$mg/(ml \cdot nap)$]. Az a paraméter a tumorsejtek osztódási rátája, az n az élő tumor sejteknek az elhalási rátája [$1/nap$], a b paraméter az inhibitor rátája [$1/nap$], az ED_{50} paraméter a medián effektív dózisnak, amely a Michaelis-Menten konstans. A modell kimenete (y) az élő és a halott tumor összegéből áll, amelyet mérések útján határozzunk meg. Vannak esetek, amikor a tumor növekedését nem vagyunk képesek a gyógyszerrel megállítani, és csak lassítást tudunk elérni. A tumor növekedését akkor tudjuk megállítani, ha a következő teljesül az adott paraméterekre:

$$a - n - b \leq 0 \quad (2.12)$$

A fenti modellek paraméter identifikációját antiangiogén kezelés alatt lévő tumoros ege-
reken végezték. Az angiogén inhibitor nem képes arra, hogy a tumort teljes mértékben eltüntesse a szervezetből, ezért ezt kiegészítő terápiaként használják, hogy a tápanyagel-
látást csökkentsék, ezáltal lelassítva a tumor növekedését.

Ezt követően a kísérletek során kemoterápiás szereket alkalmaztak. A tumor dinamikájában nagy szerepet játszik a halott tumordinamika, nem csak azt kell figyelembe venni, hogy a tumor mérése során halott tumorsejtek is jelen vannak, hanem azok kimosódásával is számolni kell, ezért bővítették ki a (2.8)-(2.11) modellt egy kimosódási paraméterrel (w) [41], [42]. Ezt a modellt már Pegilált Liposzómás Doxorubicinnel (PLD) kezelt rákos egerek méréseire illesztették. Itt csak az $\dot{x}_2$ egyenlete módosul, még hozzá úgy, hogy a halott sejtek térfogatából kivonjuk a kimosódási együtthatóval arányos halott tumor térfogatot ($-wx_2$):

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} - wx_2 \quad (2.13)$$

A 2020-as publikációban [38] módosították a modellt úgy, hogy a farmakokinetikára egy kétkompartmentes modellt alkalmaznak, amely leírja a gyógyszer áramlását a vér és a szövetek között. Így a most jelenleg használt modell a következő képpen néz ki:

$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} \quad (2.14)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} - wx_2 \quad (2.15)$$

$$\dot{x}_3 = -(c + k_1)x_3 + k_2 x_4 - b_k \frac{x_1 x_3}{ED50 + x_3} \quad (2.16)$$

$$\dot{x}_4 = k_1 x_3 - k_2 x_4 \quad (2.17)$$

Ahol az x_1 az élő tumor térfogat időfüggvénye, az x_2 pedig a halott tumor térfogat időfüggvénye, melynek mértékegysége mm^3 . Az x_3 és x_4 a gyógyszer szinteket adják meg mg/kg -ben. Az x_3 időfüggvény a gyógyszer szint a vérben, az x_4 időfüggvény pedig a szövetekben lévő gyógyszer szintet írja le. Vizsgáljuk meg a paramétereket a reakciókinetikai egyenletek segítségével, hogy pontosan milyen szerepet töltenek be a (2.24)-(2.27) differenciál egyenletekben. 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 reakció egyenlet az élő tumorsejtek osztódását jelenti (2.18). Vagyis, ha van egy élő tumorsejt, akkor abból milyen gyorsan lesz kettő élő tumor sejt, vagyis milyen gyorsan proliferálódik, ennek a sebességi együtthatója az a paraméter. A differenciálegyenletben az élő tumor dinamikájában (2.24) jelenik meg ax_1 formában.

A második egyenlet a nekrozist írja le (2.19). Az n paraméter a nekrotikus ráta, amely azt fejezi ki, hogy az élő tumorsejtből milyen gyorsan lesz halott tumorsejt. Ez a nekrotikus ráta nem függ a kezeléstől, mivel a tumorban a sejthalál a környezet, illetve a szervezet immunrendszere miatt is elindulhat. Ez a paraméter az x_1 és x_2 egyenletben is megjelenik (2.24), (2.25), az élő tumor térfogatból kivonjuk a nekrosis hatása miatt elhalt tumor térfogatot, amely $-nx_1$ formában jelenik meg, és ezt a térfogatot hozzáadjuk a halott tumor térfogatának az időfüggvényéhez nx_1 formában. A harmadik egyenlet (2.20) a gyógyszer hatását adja meg. Amikor az élő tumorsejttel találkozik a gyógyszer, akkor abból valamilyen sebességgel halott tumor lesz. A gyógyszer hatásának kifejezésére Michaelis-Menten kinetikát használnak, amely az $x_1x_3/(ED_{50} + x_3)$ egyenletet eredményezi, melyben az ED_{50} a medián effektív dózis. A medián effektív dózis azt jelenti, hogy mekkora az a gyógyszer mennyiség, ahol a hatása 50%-os. Ennek a reakciónak a sebességét a b inhibíciós ráta határozza meg. Az x_1 egyenletében (2.24) ez negatív előjellel jelenik meg ($-bx_1x_3/(ED_{50} + x_3)$), az x_2 egyenletében (2.25) pedig pozitív előjelet kap ($bx_1x_3/(ED_{50} + x_3)$), mivel az élő tumorból halott tumort eredményez. A negyedik egyenlet (2.21) a gyógyszer áramlása a vér és a szövetek között. A k_1 paraméter a gyógyszer áramlási sebessége a centrális kompartmentből a perifériális kompartmentbe, ezért az x_3 egyenletben (2.26) negatív előjellel szerepel a k_1x_3 és pozitív előjellel fog szerepelni az x_4 egyenletében (2.27). A szövetekből a vérbe való áramlási sebességét a gyógyszernek a k_2 paraméter adja meg, amely így az x_4 egyenletben (2.27) negatív előjel tag lesz $-k_2x_4$, és pozitív tag lesz az x_3 egyenletében (2.26) (k_2x_4). Az ötödik (2.22) és hatodik (2.23) reakcióegyenlet a gyógyszer és a halott tumorsejtek kimosódását szemlélteti. A gyógyszer kimosódása a szervezetből c sebességi együtthatóval történik meg, amely az x_3 egyenletben (2.26) jelenik meg $-cx_3$ tagként. A halott tumor sejtek kimosódásának sebességét pedig w sebességi együttható határozza meg, amely az x_2 egyenletben (2.25) szintén negatívan jelenik meg ($-wx_2$). A modellben használt paraméterek jelentését és mértékegységeit a 2.1. táblázat összesíti [43].

Az x_3 egyenletében megjelenő b_k paraméter, amely a módosított inhibíciós ráta a modell identifikációja során azt látták, hogy közel nulla, így az elhagyható az egyenletrendszerből [38]. A dolgozat során a következő modellt fogjuk használni:

Paraméter	Leírás	Mértékegység
a	Tumor növekedési ráta	1/nap
b	Inhibíciós ráta	1/nap
b_κ	Módosított inhibíciós ráta	ng/ml/nap/mm ³
c	Módosított klirensz	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

$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} \quad (2.24)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} - wx_2 \quad (2.25)$$

$$\dot{x}_3 = -(c + k_1)x_3 + k_2 x_4 \quad (2.26)$$

$$\dot{x}_4 = k_1 x_3 - k_2 x_4 \quad (2.27)$$

A modell kimenete az élő és a halott tumor térfogatának az összege, vagyis a kísérletek során ezt fogjuk tudni mérni:

$$y = x_1 + x_2. \quad (2.28)$$

A rendszernek egy impulzív bemenete van, amikor is a szervezetbe bekerül a dózis, ami szakadásként van modellezve x_3 -ban [38]:

$$x_3(t_k^+) = x_3(t_k^-) + u_k, \quad (2.29)$$

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.

Ez a négy állapotváltozós közönséges differenciálegyenletekkel felírt egyenletrendszer ((2.24)-(2.27)) lehetőséget ad a kemoterápia személyre szabására és optimalizálására. A modell paramétereit csak korlátozott módon, vagy egyáltalán nem tudjuk mérés útján meghatározni. Ezért paraméter illesztési eljárást kell alkalmazni.

2.2 Differenciál egyenlet megoldása

Ebben a fejezetben a tumor modell differenciálegyenlet rendszerének a megoldásával foglalkozunk. Az optimalizálás a mért tumor térfogatok és a szimulált tumor térfogatok közötti eltéréseken alapul. A szimulált tumor térfogatokat úgy kapjuk, hogy az adott paraméterhalmazzal és differenciál egyenlet kezdeti értékekkel megoldjuk a tumormodell adott pontokban. Ezzel megkapjuk az állapotváltozók értékét adott időpillanatban, és ezután az élő és halott tumor térfogatát reprezentáló állapotváltozók összege fogja adni a teljes tumor térfogatokat. Ezek a teljes tumor térfogatok a szimulált tumor mérések. A differenciál egyenletrendszer megoldására a MATLAB-ban az ODE45 függvénymegoldót használjuk [44]. Az ODE45 az ordinary differential equations rövidítése, amely numerikus eljárást biztosít az egyenletrendszer megoldására. Azért 45, mert negyed- és ötödrendű Runge-Kutta módszerrel oldja meg az egyenletrendszert. Többféle módszer is van az egyenletrendszerek megoldására, viszont mivel az ODE45 viszonylag gyors és pontos közelítést biztosít, ezért ez használjuk. Az ODE45 futtatásához paraméterként át kell adnunk a differenciálegyenlet rendszert a paramétereivel együtt, a mintavételi időt, és az állapotváltozók kezdeti értékeit.

A tumor modellnek impulzív bemenete van. Azért impulzív, mert a bemenetet az injekció, a beadott dózis képezi. Amikor a páciensnek injekciót adnak, akkor a gyógyszer először bekerül a véráramba, ezzel hirtelen megnövelve a vérben lévő gyógyszer szintjét. Az dózis beadását úgy modellezzük, hogy az x_3 állapotváltozóhoz, amely a gyógyszer szintje a vérben, hozzáadjuk a dózist, amely így szakadást fog eredményezni x_3 -ban:

$$x_3(t_k^+) = x_3(t_k^-) + u_k, \quad (2.30)$$

Az ODE45-be közvetlen nem tudjuk beépíteni ezt a szakadást. Ez azt jelenti, hogy a differenciálegyenletet dózistól dózisig kell futtatnunk. Ha a differenciálegyenletet t_0 időponttól oldom meg az ODE45 segítségével, t_1 időpontig, amely t_1 időpontban dózis kerül beadásra, akkor a t_2 időponttól t_3 időpontig futtatott differenciálegyenlet megoldásához a kezdeti állapotváltozók az előző futtatás végértékei lesznek, annyi különbséggel, hogy az x_3 állapotváltozó értékéhez hozzáadjuk a beadott dózist.

A modell kimenete az, amit a rendszer kimenetén tudunk mérni. Esetünkben a teljes tumor térfogatokat tudjuk mérni, amely az élő és a halott tumor térfogatának az összege.

$$y = x_1 + x_2. \quad (2.31)$$

Viszont a tumor modell futtatásakor szükségünk van mind a négy állapotváltozó kezdeti értékére. Az egyértelmű, hogy amikor az első mérést végezzük, akkor még nincsen dózis,

ezáltal nem is lehet gyógyszer szint se a vérben, se a szövetekben, így az x_3 és x_4 állapot-változóknak tudunk adni nulla értéket. Viszont az élő és a halott tumort nem tudjuk külön megmérni, ezért csak feltételezni tudjuk, hogy az első mérés során a tumor térfogat közel 100%-át alkotják az élő tumorsejtek. Ez nem áll nagyon messze a valóságtól, hiszen még nem történt kezelés, így a gyógyszer hatása általi tumor sejtelhalást kizárhatjuk, egyedül a nekrotikus ráta befolyásolhatja. Mivel az első mérésnél a tumor térfogata aránylag kicsi, ezért még a szervezet érhálózata elláthatja elegendő tápanyaggal, így a nekrotikus ráta miatti sejthalált is kizárhatjuk, vagy ha volt is hatása a tumorra, akkor az elenyésző halott tumort eredményezhetett. Így adódik a lehetőség, hogy a legelső ODE futtatásnál ne csak az x_3 , x_4 paramétereknek adjunk nulla kezdeti értéket, hanem a halott tumor térfogatának is (x_2). Az x_1 kezdeti értéke pedig a legelső tumor térfogat mérése lesz. A tumor szimulációk során többször belefuthatunk abba a problémába, hogy ha a beteg régen kapott gyógyszert, akkor a szervezetében már csak nagyon kevés szérum található. Ilyenkor a kétkompartmentes modell tagjai negatív tartományba is eshetnek, mivel már olya kicsik az értékek. Élettanilag, ha nézzük azokat az alacsony értékeket, akkor nincsenek jelentős befolyással a szervezetre, sőt, lehet nagy valószínűséggel már semmilyen befolyással nem bírnak. Ha a tumormodell szimulációja során az eredmények között szerepel negatív és nagyon alacsony érték valamelyik szérumszint esetén, akkor azokat nullával tesszük egyenlővé.

2.3 Optimalizálási feladatok és módszerek

Azt a folyamatot, amely a lehető leghatékonyabb valamit képes létrehozni, optimalizálásnak nevezzük, ha általánosan szeretnénk megfogalmazni [45]. Ha matematikai értelemben vesszük, akkor az optimalizálás egy olyan függvény minimumának vagy maximumának a keresése, amely értéke egy vagy több változótól függ. Vanak egy dimenziós és több dimenziós optimalizálási problémák. Az egydimenziós esetében a függvénynek egy függő változója van. Ha a függvénynek kettő vagy annál több függő változója van, akkor az már többdimenziós probléma lesz. 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, mint például [46]: gazdaság, pénzügy, ipar, informatika, gépészet, mezőgazdaság. Használjuk a profit maximalizálást, a költségminimalizálást és a gyártás megtervezését is. Például az autógyártásnál az üzemanyag fogyasztás optimalizálására, a környezet szennyezés minimalizálására, vagy az autó légellenállásának csökkentésére is alkalmazzák [47]. Érdekes, hogy a természetben már előfordulnak olyan dolgok, amelyek optimalizálva vannak, például, a méhsejteknek optimalizálva van az alakja, mivel, ezt a szerkezetet használva a méhek mini-

malizálni tudják a sejtenként átlagosan felhasznált fal anyag mennyiségét, és ezt a méhek mindenféle matematikai modell, valamint optimalizálási eljárás nélkül valószínűsítették meg. Számunkra az optimalizáláshoz elsősorban egy modellre van szükségünk, amely leírja az adott problémát, célt és a korlátokat. Korlátozás esetén meghatározunk olyan küszöbértékeket, mint hogy a költségek nem haladhatnak meg egy bizonyos összeget, vagy a térfogat nem lehet negatív [48], [49]. Egy nemlineáris optimalizálási feladatot általánosítva a következő képpen tudunk felírni:

$$\begin{aligned} \min_x f(x) \\ g(x) \leq 0 \\ h(x) = 0 \end{aligned} \tag{2.32}$$

Legyen $f(x)$ függvény a célfüggvény, amit minimalizálni vagy maximalizálni szeretnénk. A $g(x)$ 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 kategória létezik [46]. Az optimalizálási probléma lehet korlátos vagy nem korlátos, lehet diszkrét vagy folytonos idejű, lehet lineáris vagy nemlineáris, 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 analiti-

kus optimalizálás, a numerikus vagy algoritmikus, a kísérleti és a grafikus optimalizálás [46]. Az analitikus megoldás során rendelkezésünkre áll a rendszer teljesítményét leíró matematikai függvény, amelyet minimalizálni szeretnénk. Ha ennek a függvénynek egy optima 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 és 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 [46].

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 [46].

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 változószámánál már nem biztos, hogy alkalmazható [46].

Mi az optimalizáláshoz a leggyakrabban használt numerikus optimalizálás egyik fajtáját, a belsőpontok módszerét használjuk fel Matlab környezetben [50]. 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 (2.32). egyenletrendszert az s bevezetésével:

$$\begin{aligned} \min_{x,s} f(x) \\ g(x) + s &= 0 \\ h(x) &= 0 \\ s &\geq 0. \end{aligned} \tag{2.33}$$

A következő lépésben az egyenlőtlenségi korlátokat alakítjuk át barrier-módszerré, melynek lényege, hogy a korlátos problémát közelítések sorozatával oldjuk meg [48]:

$$\begin{aligned} \min_{x,s} f_\mu(x, s) &= \min_{x,s} f(x, s) - \mu \sum_{i=1}^N \ln(s_i) \\ g(x) + s &= 0 \\ h(x) &= 0 \\ s &\geq 0 \\ \mu &\longrightarrow 0. \end{aligned} \tag{2.34}$$

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 [50]. A közelítés 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 adott kielégítő eredményt, akkor próbálkozik a konjugált gradiens lépéssel. Az algoritmus belső pontos megközelítéssel lépéses dekompozíciót használ (2.34). 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:

$$w(x) = \begin{bmatrix} g(x)^+ \\ h(x) \end{bmatrix} \tag{2.35}$$

$$g(x)^+ = \max\{g(x), 0\}. \tag{2.36}$$

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

$$H = \nabla^2 f(x) + \sum_{i=1} \lambda_i \nabla^2 g_i(x) + \sum_{j=1} y_j \nabla^2 h_j(x), \tag{2.37}$$

ahol a H Hessian mátrix az f_μ mátrixa [50]. Azt hogy mikor melyik fázisba vált az algoritmus a következő képpen van eldöntve [50]: Ha a fő fázisban van akkor, ha a

$$\|g(x) + s + A_g(x)d_x + d_x\| + \|h(x) + A_h(x)d_x\| \geq \delta \|c(x, s)\| \tag{2.38}$$

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

$$\|g(x) + s + A_g(x)d_x + d_x\| + \|h(x) + A_h(x)d_x\| \leq \bar{\delta} \|c(x, s)\|. \tag{2.39}$$

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.

Mi az optimalizálás során azt a paraméterhalmazt keressük, amely leírja a tumor növekedését. A problémánk megoldásához a MATLAB környezetet és azon belül az **fmincon** beépített nemlineáris függvényoptimalizálót használjuk, amelyben különböző megszorításokat alkalmazunk [51]. Függvény minimumot keresünk különböző megkötéseknek eleget téve:

$$\min_x f(x) \begin{cases} c(x) \leq 0 \\ ceq(x) = 0 \\ A \cdot x \leq b \\ Aeq \cdot x = beq \\ lb \leq x \leq ub. \end{cases} \quad (2.40)$$

Az x az N darab tervezési változó oszlopvektora. 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. A b szintén oszlopvektor, amely elemeinek száma M és a lineáris egyenlőtlenségek értékeit tartalmazza. Az Aeq segítségével tudunk megadni lineáris egyenlőségi megszorításokat, ez is $M \times N$ méretű mátrix, a beq pedig az Aeq -hoz tartozó N hosszúságú oszlopvektor, amely az egyenlőségek eredményét tartalmazza. Az lb és ub segítségével tudunk meghatározni a tervezési változóknak az alsó és felső határait, amelyen belül keresse az optimalizáló a minimumot [51].

Az optimalizálási eljárás során a tervezési változók a tumormodell paraméterei lesznek ($x \rightarrow p$), ahol keressük azt a paraméterhalmazt, amellyel, ha megoldjuk a tumor modell egyenletrendszerét, akkor az élő (x_1) és a halott tumor (x_2) térfogatának az összege közelíti a valódi tumor térfogatot. Az optimalizáló eljárásnak átadjuk a költségfüggvényt, a kezdeti értékeket és a korlátokat. A költségfüggvényben az adott paraméterhalmazzal megoldjuk az egyenletrendszert az ODE45 segítségével, és a kapott tumor térfogatok, és a valódi tumor térfogatok közötti eltérést vizsgáljuk a legkisebb négyzetek módszerével:

$$\min_p f(p) := \sum_{i=1}^N (y_i(p) - \hat{y}_i)^2 \quad (2.41)$$

$$\begin{aligned} p &\in [\underline{p}, \bar{p}] \\ x_1 &\geq 0 \\ x_2 &\geq 0 \\ x_3 &\geq 0 \\ x_4 &\geq 0 \end{aligned} \quad (2.42)$$

a p mátrix tartalmazza az illesztendő paraméterek. N a mérési pontok száma. Az $\hat{y}_i$ az i -edik teljes tumor térfogat, amelyet mérések simításával kapott görbéből szokunk mintavételezni. A simítást a következő fejezetben fogjuk tárgyalni. Az $y_i(p)$ az adott paraméter halmazzal szimulált i -edik mérési pont. Megszorításokat vezetünk be a paraméterekre ((2.42). megszorítások). A paraméterek alsó ($\underline{p}$) és felső ($\bar{p}$) határát előző munkákból kapott paraméterek alapján határozzuk meg. Ezek a paraméterek kevert hatású modell illesztés eredményei. A paraméterek értéke az élettani folyamatokból kifolyólag nem lehetnek negatívak, és az állapotváltozók sem vehetnek fel negatív értékeket. Ha ennek a függvénynek megtaláljuk a minimumát, akkor megtaláltunk egy lehetséges paraméterhalmazt, amely leírja a tumor viselkedését.

Ezt az optimalizáló eljárást nem a tumor növekedés teljes intervallumára fogjuk alkalmazni, hanem annak kisebb részeire, mivel jelenleg az a célunk, hogy olyan szakaszokat találjunk, ahol a paraméterek konstansnak tekinthetők, és a mutációs szakaszhatárokat meghatározzuk.

2.4 Mérési zajok szűrése simító algoritmussal

Ebben a fejezetben felépítjük a simító eljárást, amelyet a mérések kezdeti zajszűrésére használunk fel. A mérési adatok zajosak, mivel a kísérletek során a tumor térfogat mérésére digitális tolómérőt használnak az állatházban. Megméri a tumor szélességét és hosszúságát, amelyből egy közelítő képlet segítségével számolunk tumor térfogatokat, amelyben az alakját elipszoidnak feltételezzük (3.2). Ezzel a közelítéssel az egyik probléma az, hogy a tumor alakja a valóságban amorf. A másik probléma, hogy a tumor puha szövetes szerkezetű, és a mérést befolyásolja az, hogy mennyire van összenyomva a tumoron a digitális tolómérő. A harmadik probléma, hogy tumort más szövetek is körbeveszik, amelynek szintén különböző lehet a vastagsága. A megfelelő az lenne a tumor térfogat mérése szempontjából, ha valamilyen képalkotó eszközt tudnánk rá alkalmazni. Ez jelenleg azért nem lehetséges, mert nem áll rendelkezésünkre kisállat MRI a kutatás során. Az MRI vizsgálat elvégzéséhez az egereket el kell altatni, mert a berendezésben a folyamat alatt nem mozoghatnak. Az altatás az állatoknak nagy stresszt jelent, amely után napokig nem esznek, és ez árt a kezelés alatt álló szervezetnek, ami nagyban befolyásolná a kísérleti eredményeket.

A kutató csoportban folyamatban van egy zajmodell elkészítése MRI felvételek és digitális tolómérővel mért térfogat párok alapján, ezért más módszert kell használnunk a zaj szűréséhez. A zaj szűréséhez átmenetileg simító spline algoritmus mellett döntünk. A simítást lecseréljük, amint rendelkezésünkre fog állni egy megbízható zajmodell. A simító eljárással kapott tumortérfogatok csupán a valódi tumor térfogat közelítései, viszont közelebb állhatnak a valósághoz, mivel a nagyon kiugró adatok belesimulnak az

adatsorba.

Többféle módszer is van, amelyeket pontok interpolációjára és approximációjára tudunk használni. Ilyen például a lineáris regresszió, polinomiális regresszió, step function, regressziós spline, smoothing spline [52]. A lineáris regressziónál egy lineáris függvényt illesztünk az adatsorra:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \epsilon_i, \quad (2.43)$$

ahol ϵ_i az i -edik hiba. A polinomos regressziónál a lineáris regressziót kiterjesztjük az eredeti prediktorok hatványaival,

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 x_i^2 + \beta_3 x_i^3 + \dots + \beta_d x_i^d + \epsilon_i. \quad (2.44)$$

Például a köbös regresszió, három prediktort tartalmaz. Általában harmad vagy negyed fokú polinomokat alkalmazunk, mert a magasabb fokszámú nagyon rugalmas lehet, és ha zajszűréshez használjuk, akkor problémát jelent, hogy a polinom leköveti az ugrásokat, valamint a tartományok végén kiugrásokat okozhat. A másik regressziós módszer a step function, ahol a változó terét felbontjuk K darab régóra, és ezekre a szakaszokra illesztünk egy konstans függvényt. Vagyis az X tartományában vágási pontokat, csomópontokat hozunk létre, amelyeket jelölje ς , és $K + 1$ új változót definiálunk a következő képpen:

$$\begin{aligned} C_0(X) &= I(X < \varsigma_1), \\ C_1(X) &= I(\varsigma_1 \leq X < \varsigma_2), \\ C_2(X) &= I(\varsigma_2 \leq X < \varsigma_3), \\ &\vdots \\ C_K(X) &= I(\varsigma_K \leq X), \end{aligned} \quad (2.45)$$

ahol az I függvény eggyel tér vissza, ha a feltétel teljesül. Ennél a módszernél a szakaszokra konstans értéket illesztünk, ezáltal ugrásfüggvényt kapunk. Az X bármely értékére, ha nézzük, akkor $C_0(X) + C_1(X) + \dots + C_K(X) = 1$. Ezáltal a modell

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 C_1(x_i) + \beta_2 C_2(x_i) + \beta_3 C_3(x_i) + \dots + \beta_K C_K(x_i) + \epsilon_i \quad (2.46)$$

lesz, amelyet ráillesztünk az adatokra. Itt csak az egyik $C_0(X), C_1(X), \dots, C_K(X)$ kaphat nem nulla értéket. A polinomiális és a szakaszosan konstans regresszió csak a bázisfüggvényükben különböznek. Általános formában az

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 \delta_1(x_i) + \beta_2 \delta_2(x_i) + \beta_3 \delta_3(x_i) + \dots + \beta_K \delta_K(x_i) + \epsilon_i \quad (2.47)$$

függvénnyel tudjuk felírni a közelítést, ahol $\delta_1(X), \delta_2(X), \dots, \delta_K(X)$ bázis függvények, amelyek a polinomiális regresszió esetén $\delta_j(x_i) = x_i^j$, és step function esetén pedig $\delta_j(X_i) = I(\varsigma_j \leq x_i < \varsigma_{j+1})$. Ha a teljes tartományra szeretnénk polinomot illeszteni, akkor a polinom fokszámát az alapján kell megválasztanunk, hogy mennyire szeretnénk a polinommal lekövetni a pontokat. Viszont, minél magasabb a fokszáma a polinomnak, annál instabilabbá válik [45]. Az egyre magasabb fokszámú polinomok elkerülése érdekében szakaszokra illesztünk kisebb fokszámú polinomokat. A következőkben a polinomiális regressziót és a step functiont, vagyis a szakaszonkénti konstan függvényt ötvözzük. Harmadfokú polinomok használata esetén a következő képpen tudjuk felírni a regressziót [53]:

$$y_i = \begin{cases} \beta_{01} + \beta_{02}x_i + \beta_{03}x_i^2 + \beta_{04}x_i^3 + \epsilon_i, & \text{ha } x_i < \varsigma_1 \\ \beta_{11} + \beta_{12}x_i + \beta_{23}x_i^2 + \beta_{34}x_i^3 + \epsilon_i, & \text{ha } \varsigma_1 \leq x_i < \varsigma_2 \\ \vdots & \\ \beta_{K1} + \beta_{K2}x_i + \beta_{K3}x_i^2 + \beta_{K4}x_i^3 + \epsilon_i, & \text{ha } \varsigma_K < x_i \end{cases} \quad (2.48)$$

Minden szakaszban különböző együtthatói lesznek a $K + 1$ darab polinomnak az X tartományon belül. Az X tartományt K darab vágási pont osztja fel, amelyeket ς -vel jelölünk. Ha ebben a formában illesztünk polinomokat a szakaszokra, akkor az egyes polinomok között szakadás lesz, amely kevés esetben elfogadható. Ha azt szeretnénk, hogy folytonos legyen a függvény a teljes X intervallumra nézve, akkor a folytonosságot kikötésben meg kell fogalmaznunk. Ha ezt megtesszük, akkor az előző polinom végpontja és az aktuális polinom kezdőpontja között nem lesz szakadás, viszont még mindig látszik a kettő csatlakozási pontja. Ahhoz, hogy simábban legyen a kettő közötti kapcsolódás szintén kikötésben kell ezt megfogalmaznunk. Vagyis, az első és második deriváltaknak szintén folytonosnak kell lenni a ς vágási pontban. Ezt a függvényt regressziós spline-nak nevezzük. Akkor használjuk, amikor közelíteni vagy interpolálni kívánt pontokra nem akarunk egy polinomot rákényszeríteni globálisan. A (2.47) függvény segítségével fel tudjuk írni a köbös spline függvényt K csomóponttal:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1\delta_1(x_i) + \beta_2\delta_2(x_i) + \beta_3\delta_3(x_i) + \dots + \beta_{K+3}\delta_{K+3}(x_i) + \epsilon_i \quad (2.49)$$

A köbös spline bázis függvényei az x, x^2, x^3 , ezután csomópontonként hozzáadunk egy úgynevezett csonkolt hatvány bázisfüggvényt:

$$h(x, \varsigma) = (x - \varsigma)_+^3 \begin{cases} (x - \varsigma)^3 & \text{ha } x > \varsigma \\ 0 & \text{külömben} \end{cases} \quad (2.50)$$

Ha $\beta_4 h(x, \varsigma)$ tagot hozzáadjuk az (2.48) egyenlethez, akkor csak a ς negyedik deriváltjában lesz szakadás. Ha a regressziós spline-hoz határ megkötéseket is definiálunk, vagyis,

hogy a függvénynek a határokon lineárisnak kell lennie, akkor azt természetes spline-nak nevezzük. A probléma ezzel a regressziós módszerrel az, hogy a függvény képét befolyásolja a csomópontok száma és elhelyezkedése. Ezt a problémát fogja megoldani számunkra a Smoothing Spline.

A Smoothing Spline az (2.51) függvényt minimalizáló s függvény, ahol λ a nem negatív hangolási paraméter.

$$\sum_{i=1}^n (y_i - s(x_i))^2 + p \int s''(t)^2 dt \quad (2.51)$$

A $\sum_{i=1}^n (y_i - s(x_i))^2$ tag a hibatag, amely abban játszik szerepet, hogy az s függvény minél jobban lekövesse az adatpontokat. A $p \int s''(t)^2 dt$ pedig a büntető tag, amely bünteti az s függvény változékonyságát, mivel az s második deriváltja a függvény meredekségének változásának a mértékét fejezi ki. Ha a függvény nagyon ingadozik, akkor a büntető tag értéke magas. Az $\int$ pedig azt fejezi ki, hogy $s(t)'$ függvény összes változásának a mértékét figyelembe vesszük t -ig. A p -vel tudjuk meghatározni, hogy a büntetőtag mekkora mértékben legyen figyelembe véve. Ha $p = 0$, akkor a büntetőtag nem lesz hatással a kimenetre, ha pedig közel végtelen, akkor megköveteljük az s függvény tökéletes simaságát, amellyel egy egyenest kapunk. Tehát a p -vel tudjuk befolyásolni a kapott függvény simaságát. Az $s(x)$ függvény egy természetes köbös spline, vagyis szakaszonkénti köbös polinomokat tartalmaz, ahol a csomópontok $x_1, \dots, x_n$ pontokban vannak, ahol az első és második deriváltak folytonosak, valamint a széleken lévő csomópontokban lineárisak.

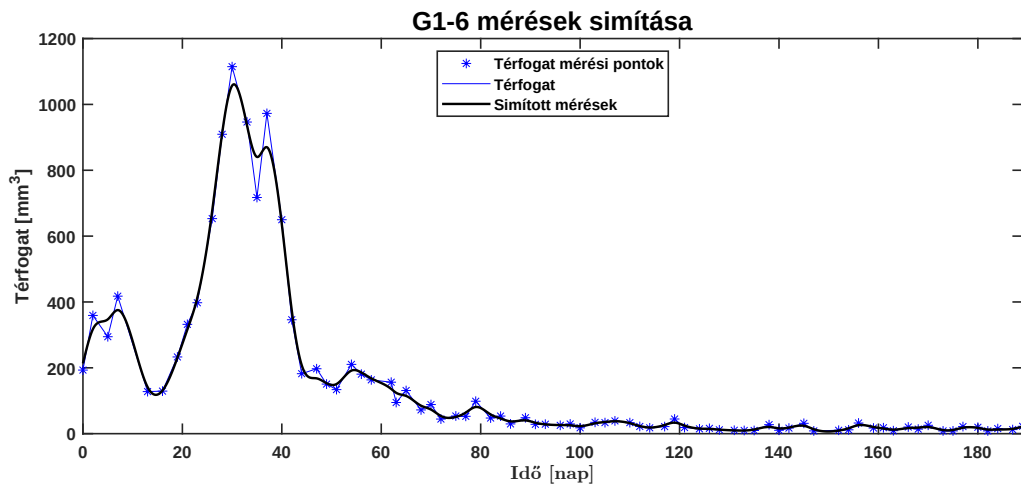
A Matlab-ban a **fit** függvényt használjuk a mérési adatok simítására, amelyhez a Smoothing Spline algoritmust választjuk. Az algoritmus a

$$p \sum_i w_i (y_i - s(x_i))^2 + (1 - p) \int \left(\frac{d^2 s}{dx^2} \right)^2 dx, \quad (2.52)$$

függvényt minimalizálja, ahol s a Smoothing Spline függvény, és p az (2.51) egyenlethez hasonlóan a simítási paraméter, amellyel be tudjuk állítani, hogy mennyire illeszkedjen a görbe az adatpontokra. Itt viszont $\{p | 0 \leq p \leq 1\}$, míg az (2.51) egyenletben $\{p | 0 \leq p \leq \infty\}$. Ha $p = 0$, vagyis csak a büntető tag érvényesül, akkor egy lineáris egyenest illesztünk az adatsorra. Abban az esetben, ha $p = 1$, csak a hiba tag befolyásolja a függvényt, és köbös interpolációt kapunk, amely minden adatpontot érint. Ha a p paraméternek alapértelmezetten a $1/(1 + h^3/6)$ az értéke, ahol h az adatpontoknak az átlagos távolsága. Az adatpontokhoz egyedi súlyozást tudunk beállítani a w_i paraméterrel, attól függően, hogy mennyire akarjuk, hogy az adott pont befolyásolja a görbe illesztést. Alapértelmezetten a $w_i = 1$.

A 2.1. ábrán láthatjuk a G1-6-os egér tumor térfogat méréseinek a Smoothing Spline eljárással simított görbáját. Az x-tengely az idő tengely, napban megadva, az y-tengely

pedig a tumor térfogata mm^3 -ben. A kék színű csillagok a tumor mérési pontokat jelölik, a kék körbe pedig csupán a könnyebb szemléltetést szolgálja, amely a mérések közötti lineáris interpoláció. A fekete görbe mutatja a mérések simításából kapott görbét. Ezt a simított görbét fogjuk felhasználni az paraméterek illesztésére és a mutációs szakasz határok meghatározására. A *fit* egy objektumot ad vissza, mely függvényét, ha meghívjuk, akkor a nekünk szükséges helyről minta vételezni tudunk a simított görbéből. A dolgozat során mi napi mintavételezést használunk. A simítás másik előnye, hogy nem korlátozódunk a mérési pontokra, vagyis köztes értékeket is tudok használni, ezáltal növelve a minták számát. Vannak olyan egerek, amelyeknek a méréseinek a simítása során a görbe negatív értéket is felvesz. Ha a negatív tartományból mintavételezünk, akkor invalid tumor térfogat értékeket kapunk. Ezért a mintavételezés elvégzése után a negatív értékeket nullákkal felülírjuk, kivéve akkor, ha az első tumor térfogat mérésével egybeesik. Az első mérés nem lehet nulla, mert az optimalizálót és a tumor modell megoldását, ha nulla kezdeti értékkel indítjuk, ahol nulla az élő és halott tumor is, akkor végig nulla lesz a megoldás során. Ezt a problémát úgy oldjuk meg, hogy a valódi tumor térfogat mérésével felülírjuk az adott simított negatív értéket.



2.1. ábra: A G1-6-os egér méréseinek simítása. Az x -tengely az idő, napban megadva, az y -tengely pedig a tumor térfogat mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a mérési pontokat, a kék görbe a mérések közötti lineáris interpoláció a szemléltetés érdekében. A fekete görbe pedig a simított mérések görbéje.

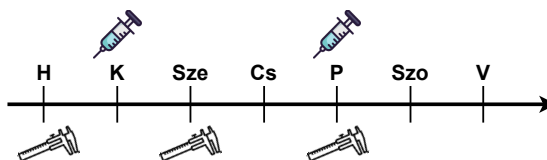
3 TUMORSEJT MUTÁCIÓ HATÁROK KERESÉSE

3.1 Felhasznált kísérleti adatok

A kutatásunk részét képezik az egérkísérletek, amely a Természettudományi Kutatóközpont Enzimológiai Intézetével való együttműködéssel valósul meg, azon belül is a Gyógyszerrezisztencia Kutatócsoportjával. A kísérletek során emlődaganatot ültetnek az állatok bőre alá, amely ezáltal növekedésnek indul és vizsgálni tudjuk, hogy a tumor a különböző kezelésekre hogyan reagál. A daganat az egér bőre alatt kitüremkedett formában jelenik meg. Az állatházban digitális tolómérővel mérik a tumorok szélességét és hosszúságát. A tumor amorf formájú, ezért a mérésekből egy közelítő képlet segítségével számolunk tumor térfogatokat. A szélességi és hosszúsági mérések a daganat lágy szövetes szerkezetéből kifolyólag zajosak lesznek, mivel a mérés nagyban függ attól, hogy aki éppen a méréseket végzi mennyire nyomja össze a tumoron a tolómérőt. A daganatot körülvevő különböző szövetek eltérő vastagságából eredő zaj is hozzáadódik a mérésekhez (például bőrszövet, zsírszövet). Az ideális az lenne, ha valamilyen képalkotó rendszer segítségével meg tudnánk határozni a pontos teljes tumor térfogatot. Viszont a kísérletek során nem áll rendelkezésünkre kisállat MRI, mivel ez egy költséges eszköz. Valamint a használatához az egereket el kell altatni, hogy a képalkotás során ne mozogjanak. Ez az állatok számára egy akkora stresszt jelent, hogy az altatások után egy napig nem esznek, amely hatására lefognak és legyengülnek. Az állatházban a tumorokat hétfőn, szerdán és pénteken mérik meg tolómérővel, amelyből ezután térfogatot számolnak. Ha az adott egér tumortérfogata meghaladja a 2000 mm^3 -t, akkor a hivatalos protokollok alapján az állatot elaltatják.

A kezelések során Doxil kemoterápiás szert használunk, amely pegilált liposzómális doxorubicin (PLD) [54]. A Doxil alapját a doxorubicin (DOX) kemoterápiás szer adja, amely az egyik leghatékonyabb emlőrák ellen. A Doxil készítmény esetében a doxorubicin egy pegilált liposzómális hordozóba van zárva, amely szabályozza a gyógyszer farmakokinetikáját, és hosszabb ideig a vérkeringésben marad, ezáltal hosszabb ideig fejti ki hatását. A pegilált liposzómális hordozóra azért van szükség, mert nélküle a DOX nagyon hamar kimosódna a szervezetből, és kevesebb jutna el ezáltal a daganatos sejteket ellátó érhálózatokba [55]. Ez egy olyan kemoterápiás szer, amely a daganat sejteket károsítja, ezáltal gátolja azok osztódási képességét. A kutatócsoportunk által meghatározott dózisokat kedden és pénteken adják be az egereknek a farki vénájukba injekciózva. A kísérleti elrendezést a 3.1. ábra mutatja. Mivel az állatházban hétfőig nem dolgoznak, ezért hétfőig nincs mérés, se kemoterápiás kezelés. A kísérleti elrendezést megváltoztathatják az ünnep- illetve a munkaszüneti napok.

A kísérletekben a tumor térfogatának a közelítésére a



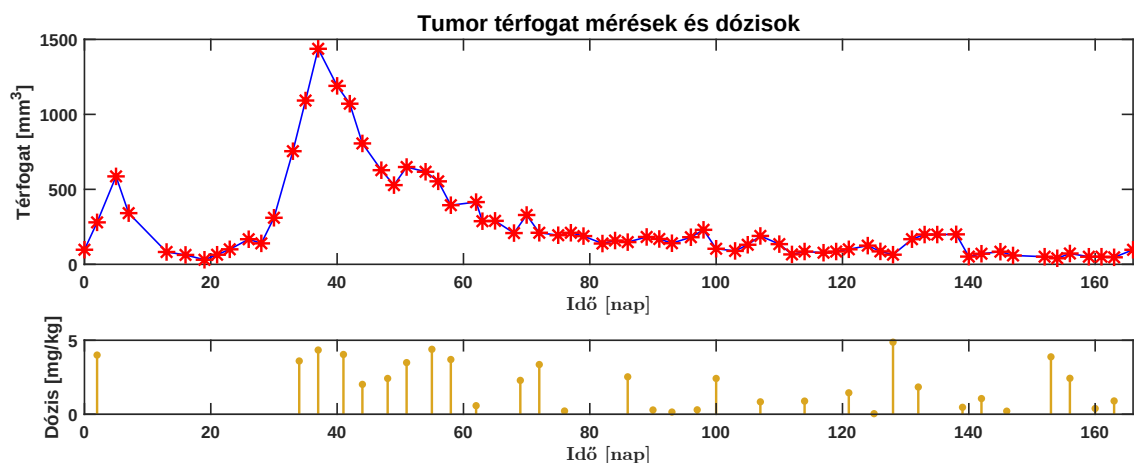
3.1. ábra: Mérések és dózisok napjai egy héten a jelenlegi kísérleti elrendezésben.

$$V = \text{hosszúság} \cdot \frac{\text{szélesség}^2}{2} \quad (3.1)$$

formulát alkalmazzák. Az in silico számítások során a tumor térfogat meghatározásához feltételezzük, hogy közelít az alakja az elipszoidhoz, ezért a

$$V = \frac{\pi}{2}(\text{szélesség} \cdot \text{hosszúság})^{\frac{3}{2}} \quad (3.2)$$

közelítő képletet használjuk.



3.2. ábra: Kísérletből származó tumor térfogat mérések (felső ábra) és dózisok (alsó ábra). A piros csillagok jelölik a mérési pontokat, amelyek a szemléltetés érdekében lineáris interpolációval vannak összekötve (kék görbe). A sárga oszlopok a kezelése során beadott dózisokat mutatják.

Egy egérhez tartozó kísérleti adatokat vizualizálva láthatjuk a 3.2. ábrán. Az x-tengely az idő tengely napban megadva. A felső ábra y-tengelye a mért térfogat mm^3 -ben, az alsó ábra y-tengelyén a dózisok vannak ábrázolva $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ -ban megadva. A piros csillagok a mérési pontokat jelölik, a kék vonal a mérések lineáris interpolációja a szemléltetéshez, a sárga oszlopok a kezelés során alkalmazott dózisok. A mérésekből az látszik, hogy amikor a tumor elkezdi növekedni, akkor az egér kapott valamennyivel kevesebb, mint 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ -os dózist, amely hatására a tumor elkezdett összemenni (ez a rész a remissziós szakasz). Ezután relapszus következett, amely a tumor újbóli megjelenését jelenti. A

relapszus során a tumor nagyobb térfogatot vett fel, mint az előző szakaszban. Majd ezt követően a kezeléseknek köszönhetően remisszió következett be (tumor térfogat közel nullára csökkent). Az én feladatom, hogy a tumor modell adott tumorhoz tartozó paramétereit meghatározzam, és azok viselkedését vizsgáljam. Személyre szabott terápiát akkor tudunk tervezni, ha meg tudjuk határozni a páciens egyedi paramétereit. Ezeket a paramétereket nem tudjuk mérés útján meghatározni, vagy csak nagyon nehezen. Ezért valamilyen paraméter illesztési eljárással kell ezeket meghatároznunk.

3.2 Szakasz meghatározó algoritmus

Ebben a fejezetben ismertetjük a paraméterek változásainak határait meghatározó algoritmust. Azt feltételezzük, hogy a tumor a növekedése és elhalása során a sejtek további mutáción mennek keresztül. A mutációk eredményezik a tumor viselkedésének a megváltozását, mely hatására a tumor gyorsabban vagy lassabban oszthat, kevésbé lehet érzékeny a gyógyszerre. Ezek a mutációk a paraméterek változásában jelenik meg. A dolgozat célja, hogy olyan szakaszokat találjunk a tumor növekedésében, ahol a paraméterek konstansnak tekinthetők. Előző munkáim során már foglalkoztam szakaszok meghatározásával, viszont azok manuálisan lett elvégezve. A mostani dolgozatban az automatizáláson van a hangsúly, és azon, hogy ez az algoritmus általános legyen és egy tumor mérési adatsorra képes legyen lehetséges mutációs szakaszokat definiálni. Az implementálást Matlab környezetben végezzük.

A 3.3. ábrán láthatjuk a paraméter illesztési szakaszhatárok meghatározására készült algoritmus folyamatábráját, amely a hely hiányának okából kifolyólag vázlatosan írja le annak működését. Az első lépés az, hogy beolvassuk egy páciens tumor mérési adatait, amely most az esetünkben egér kísérletről származnak. Beolvassuk a tumor térfogatoméréseket, a mérések időpontjait, és a beadott dózisokat, valamint azok időpontját, a *measurements*, *doses* és *time* változóba. A *time* változó egy mátrix lesz, amely tartalmazza mérések és dózisok relatív idejét. A relatív idő alatt itt az első méréstől számított eltelt időt értjük, ahol az első mérés ideje nulla lesz. A paraméter illesztéshez szükségünk lesz a paraméterek megengedett minimumára és maximumára. Ezeket az előzetesen a mérésekre illesztett paraméterekből határozzuk meg, ezek az illesztések kevert hatású modellillesztések voltak. Az *a* paraméter minimumának és maximumának meghatározásához vesszük az összes egyed *a* paraméterét, ezek közül vesszük a legkisebb értéket, majd ennek a legkisebb értéknek a 10%-át állítjuk be alsó határnak. Ugyanezt a logikát alkalmazzuk a maximum meghatározásánál is, csak itt a legnagyobb értéknek vesszük a dupláját. Kiszámoljuk mindegyik paraméterre, és eltároljuk ezeket az értéket a *MINIMUM_PARAMS_VALUE*, és a *MAXIMUM_PARAMS_VALUE* változóba vektor formájában. Nem az összes paramétert szeretnénk illeszteni, ezért azokat szét kell válogatni két külön vektorba. Lesz egy *CONSTANT_PARAMS* paraméter halmazunk,

amelybe beletesszük a c, k_1, k_2 paramétereket. Ezeket azért nem illesztjük, mert lehetőségünk van mérés útján meghatározni. Ezzel is csökkenteni tudjuk az illesztés komplexitását. Az illesztendő paramétereket pedig eltároljuk az *initial_params* vektorba, amelyek az a, b, n, w, ED_{50} paraméterek lesznek. Az optimalizálónak ezt a vektort fogjuk átadni, mint a paraméter illesztés kezdeti értékei. A paraméterek kezelése során figyelniük kell azok sorrendjének megtartására a vektorokon és mátrixokon belül.

A mérések zajosak, ezért a mérések zajmentesítésére simító eljárást használjuk. Ennek az eljárásnak a részletesebb leírását a 2.4. Mérési zajok szűrése simító algoritmusmal fejezetben olvashatjuk. A Matlab-ban a simításra a **fit** függvényt használjuk, **fitype('smoothingspline')** beállítással. A simító paramétert az algoritmus automatikusan kiszámolja a rendelkezésre álló adatokból. Van lehetőségünk ezt a paramétert felülírni, viszont most ezt a simítási eredményt optimálisnak tekintjük. A függvény egy objektumot ad vissza, melyet függvényként meghívva és a szükséges mintavételi idővel felparaméterezve, visszaadja az adott helyeken lévő simított függvény értéket, amelyet a *vMeasurements_smooth* változóban eltárolunk. Napi mintavételezést használunk, vagyis az átadott idő vektor: $\{0, 1, 2, \dots\}$. Az idővektor (*tMeasurements_smooth*) utolsó eleme az adott mérési sor utolsó mérésének az ideje.

Az optimalizálón belül a tumor növekedését szimuláljuk. A szimulációhoz szükségesek az állapotváltozók kezdeti értékei, vagyis az élő tumor, a halott tumor térfogata, a gyógyszer szintje a vérben, és a szövetekben. Ezeket az értékeket szintén egy vektorban adjuk át. Az *x_initial* vektorban az állapotváltozók sorrendje: $[x_1, x_2, x_3, x_4]$. Az algoritmus legelején az *x_initial* = [*vMeasurements_smooth*(1), 0, 0, 0], mivel a tumor növekedés nulladik mérésénél úgy tekintjük, hogy a teljes tumort csak élő tumorsejtek alkotják, aminek a térfogata a simításból kapott görbe első eleme lesz. A halott tumor térfogatát tehát nullának tekintjük, és nulla értéket kapnak a szérum szintek is, mivel a nulladik napon még nem történik kezelés. Az ablakok keresését is egy kezdeti ablakméretről kell indítanunk. Itt fennáll az a probléma, hogy mekkora legyen a legkisebb ablakméret, hogy elegendő információt szolgáltatson a paraméter illesztéshez, viszont ne legyen túl kevés mérés benne. A kezdeti ablakméreteket a lokális maximumokhoz és minimumokhoz igazítjuk, annak érdekében, hogy ne csak egy felfutó vagy ne csak egy lefutó élre illesszünk. A lokális minimumokat a következő képpen határozzuk meg. Végig megyünk egy 10 nap széles csúszóablakkal, és eltároljuk a csúszóablakban lévő minimumokat és maximumokat, vagyis szűrünk a minimumok és maximumokra. Ezután a kapott maximumokra meghívjuk az **islocalmax** függvényt, és ugyanígy teszünk a minimumokkal is az **islocalmin** függvénnyel. Időrendi sorrendben összefésüljük őket a *tLocalMinMax_idx*, *vLocalMinMax* vektorokba, és a *minMaxIndicator* változóban jelezzük, hogy az adott indexen minimum, vagy maximum található. Ha minimum, akkor -1 értéket tartalmaz, ha maximum van az adott indexen, akkor 1 értéket tartalmaz.

Ezeket arra használjuk fel, hogy biztosítsuk a kezdeti ablakméretet a keresések során. A kezdeti ablak idejét beállítjuk a soron következő maximum és minimum közötti félidőre. Ezt eltároljuk a *window_measure_end_index* változóban. Létrehozunk egy változót az illesztett paramétereknek is, amely egy mátrix lesz. A mátrix sorai az egyes paraméterek, az oszlopai pedig az egy szakaszban lévő paraméterek. Ezt a változót elnevezzük *parametersInWindows*-nak.

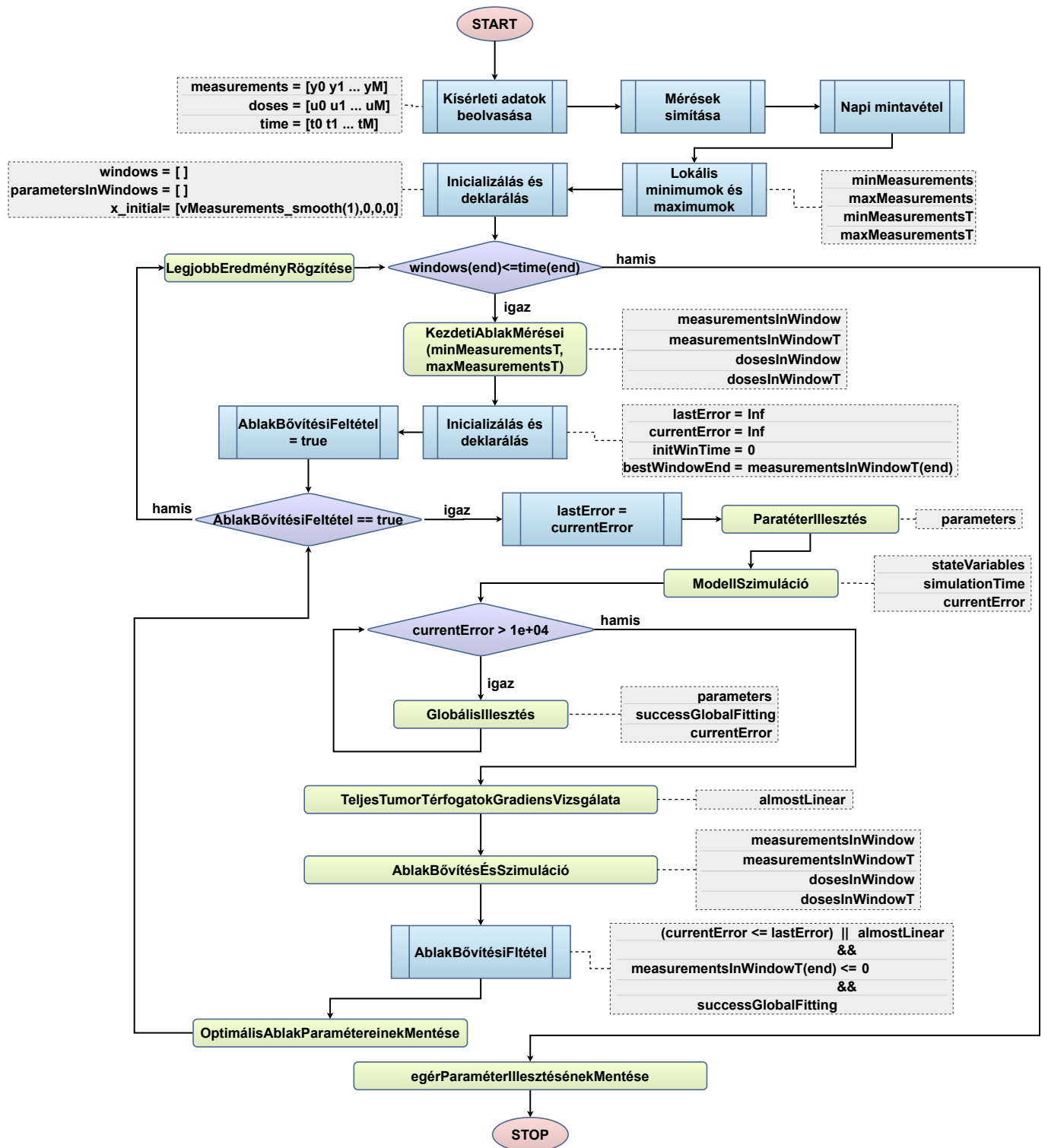
Ezután elindítjuk a ciklus, amely a szakaszkeresés külső ciklusa lesz. Ez a ciklus annyiszor fog lefutni, ahány szakaszra lett bontva a tumor növekedés. Ha kilép az algoritmus ebből, akkor már rendelkezésünkre fognak állni az ablakok, és az ablakokban lévő paraméterek. A ciklus addig megy, amíg van az idősoros adatok között feldolgozatlan mérés, vagyis a *windows* vektorban lévő utolsó ablak ideje kisebb vagy egyenlő, mint a mérések utolsó mérésének az ideje (*time(end)*). A ciklust azzal kezdjük, hogy a kezdeti ablakban lévő méréseket és dózisokat külön változóba mentjük (*measurementsInWindow*, *measurementsInWindowT*, *dosesInWindow*, *dosesInWindowT*), amelyekben az előző ablak utolsó időpontjától a *window_measure_end_index*-ben tárolt időpontig tartalmazzák az adatokat. Ha az első iterációban vagyunk, akkor nem az előző ablakból vesszük az első időpontot, mert akkor a nulladik lesz az első elem a vektorokban. Majd létrehozom a *bestWindowEnd* változót, amelybe vizsgálat során előállt legjobb ablakesetet tároljuk a következő ciklusból. Jelenleg az értéke megegyezik az ablakban lévő utolsó mérés időpontjával *bestWindowEnd = measurementsInWindowT(end)*. A belső ciklusban az előző és az aktuális illesztés hibáit hasonlítjuk össze, amelyeknek kezdetiértéknek végtelent állítunk, annak érdekében, hogy legalább egyszer lefusson a ciklus, mivel a feltétel ezek kiértékeléséből is áll. A két változó a *lastError* és a *currentError*.

A belső ciklus feltételének könnyebb átláthatósága érdekében a kifejezés eredményét külön változóba értékeljük ki. A feltétel akkor lesz igaz, ha a jelenlegi illesztési hiba kisebb vagy egyenlő, mint az előző ablakméretben lévő paraméterek illesztési hibája, vagy a szimulált tumor növekedés közel lineáris görbét eredményezett, miközben a valódi mérésekből származó simított görbe nem tartalmaz az adott régióban közel lineáris részt. Valamint igaznak kell lennie annak a feltételnek, hogy az utoljára vizsgált ablakban lévő utolsó mérés időpontja kisebb vagy egyenlő a teljes mérési adatsorban lévő utolsó mérés idejével. Ezután meghívjuk az optimalizáló függvényt. Mi az *fmincon*-t használjuk. A függvénynek átadjuk a kezdeti paraméterek értékét, a paraméterek minimumát és maximumát, valamint a költségfüggvényt. A költségfüggvény a megadott paraméterekkel megoldja differenciálegyenletet, és visszaadja a szimulált tumor növekedés és a valódi tumor növekedés különbségét, melyhez a legkisebb négyzetek módszerét használjuk. Ha az optimalizáló lefutott, akkor az eredménye egy paraméter halmaz, amely valamelykor a költséget eredményezett (*currentError*). Ezt a költséget vagy hibát egy következő ciklusban vizsgálunk meg. Ha a *currentError* nagyobb, mint $1e + 4$, akkor elindítunk

egy globális optimalizálót, amelynek ugyanazokat a paramétereket és költségfüggvényt kell átadni, mint az **fmincon**-nak. Ez a függvény több kezdeti értékről indítva futtatja az **fmincon**-t, ezáltal kisebb a valószínűsége, hogy az optimalizáló beragad egy lokális minimumba. Ha a globális optimalizáló optimálisabb paraméterhalmazt talált, vagyis a költsége kisebb, mint a **currentError**, akkor felülírja ezt a változót, és eltároljuk a kapott paraméterhalmazt.

A globális optimalizáló ciklusából kilépve megvizsgáljuk az illesztés eredményeként kapott görbe deriváltját. Ha a szimulációs görbe második deriváltja kisebb, mint egy, a vele megegyező helyen az eredeti görbe (**measurementsInWindow**) deriváltja nagyobb vagy egyenlő, mint egy, akkor az **almostLinear** változónak egy értéket adunk, ha ez a feltétel nem igaz, akkor pedig nullát. Ezután egy ciklusban elkezdjük bővíteni naponként az aktuálisan vizsgált ablak méretét, és az illesztett paraméterek felhasználásával futtatjuk a tumor növekedésének a szimulációját, közben vizsgáljuk, hogy a hiba növekszik-e. A ciklus addig megy ameddig a hiba nem lesz már nagyobb, mint az előző szimulációnak a hibája. Közben azt is vizsgálni kell, hogy maximum a páciens utolsó méréséig tudunk menni. Ezután a ciklus után megnézzük, hogy a futtatások közül melyik ablakméret eredményezte a legkisebb hibát, és azt eltároljuk. Az ablak bővítési ciklus végén bővítjük az ablakot, amellyel az aktuális ablak adatait tartalmazó mátrixokat bővítjük egy nappal. Majd az **AblakBővítésiFeltétel** változót a fentebb már tárgyalt módon kiértékeljük. Ha igaz lesz, akkor tovább fut az ablakok bővítéséért felelős ciklus, ha hamis lesz, akkor kilép a ciklusból, a **windows** vektorba eltároljuk az ablakban lévő utolsó mérés időpontját, valamint a szakaszhoz tartozó paraméterhalmazt a **parametersInWindows** vektorba.

Ha rögzítettük a legjobb ablak eredményeit, akkor visszalépünk a külső ciklusra, amely azt vizsgálja, hogy van-e még feldolgozatlan mérése az adott egyednek. Ha nincs, akkor kilép az algoritmus a külső ciklusból és külön fájlba kimentjük a tumorsejt mutáció határait, és a kapott paramétereket. Ezt az algoritmust összesen 49 egér tumortérfogat mérésén futtatjuk, amely futtatások eredményeit a 3.3 fejezetben részletezzük.



3.3. ábra: Tumorsejt mutációs határok keresésének vázlatos folyamatábrája.

3.3 Eredmények kísérleti adatokon

Ebben a fejezetben bemutatjuk a tumorsejt mutáció határokat kereső algoritmus eredményeit. Az algoritmust egérkísérletekből származó adatokon futtattuk. A kísérlet során az egerek két csoportra voltak osztva, az egyik csoporthoz 22 egér tartozott, a másik csoporthoz 27 egér. A kísérleti adatokról a 3.1. fejezetben olvashatunk részletesebben.

A 3.4. ábrán láthatjuk a G1-6-os egérhez tartozó méréseket és az algoritmus által meghatározott tumorsejt mutációk határát, valamint a szakaszokban illesztett paraméterek által eredményezett tumor növekedési görbét. Az alsó és a felső ábrán is az x-tengely az időt ábrázolja. Az alsó ábrán láthatjuk a kísérlet során alkalmazott dózisokat mg/kg -ban megadva. A felső diagram a tumor térfogatokat ábrázolja mm^3 -ben megadva. A kék csillagok jelölik a mérési pontokat, a kék vonal csupán a mérések közötti lineáris interpoláció a jobb szemléltetés érdekében. A fekete görbe a mérési pontok simításának a függvénye, amelyből napi mintavételezéssel vettünk ki értékeket, és ezekre a pontokra végeztük a paraméter illesztéseket. A függőleges piros szaggatott vonalak jelölik a mutációs határokat, valamint a tetejükön fel van tüntetve a hozzájuk tartozó nap. A szakaszokban a paraméter illesztések eredményeit a lila görbe ábrázolja. Láthatjuk, hogy a kezelés során a legnagyobb dózis nem haladta meg a $4 mg/kg$ -ot (a klinikumban $8 mg/kg$ a standard), mégis a tumor összement. Ha lila görbét nézzük, akkor látjuk, hogy szépen leköveti a tumor növekedést mindegyik szakaszban, és azt mondhatjuk, hogy ez az illesztés sikeres volt. Kétszer történt mutáció, a 10. és a 40. napnál. Minden szakaszban a kezdeti paraméterek az előző szakasz paraméter halmaza, kivéve az első szakasznál, mert ott egy keverthetőségi modell illesztésből származó paraméterhalmaz volt felhasználva. Az illesztések során felhasznált minimum és maximum paraméter értékeket a 3.2. táblázatban láthatjuk. A táblázatban látható értékekhez szintén a kevert hatású modell illesztésből származó paramétereket használtuk fel. A minimumok a paraméterek legkisebb értékének a 10%-a, a maximumok a legnagyobb értékek kétszerese.

	Minimum	Maximum
a	2,0673E-02	2,2604
b	2,7034E-02	8,2211
n	2,6760E-06	1,7847
w	8,4772E-04	1,7737
ED_{50}	7,6414E-07	11,9265

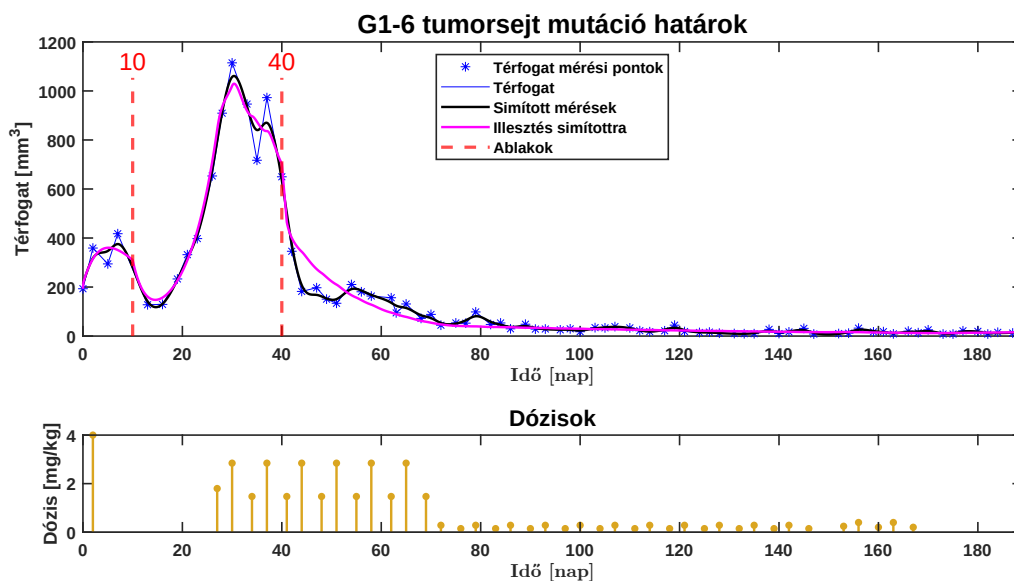
3.2. táblázat: Paraméterillesztés során használt minimum és maximum paraméter értékek.

A 3.3. táblázat tartalmazza a G1-6-os egér paramétereit az egyes szakaszokban. Azt láthatjuk, hogy az illesztett paraméterek, amelyek az a, b, n, w, ED_{50} paraméterek, mind-

	1. szakasz	2. szakasz	3. szakasz
a	0,3279	0,1687	0,0207
b	0,0270	0,9193	0,1189
n	0,4696	3,54641E-06	0,0042
w	0,1229	0,3910	1,7734
ED_{50}	1,2130	2,7347	0,2472
c	0,6831	0,6831	0,6831
k_1	28,7550	28,7550	28,7550
k_2	182,9090	182,9090	182,9090

3.3. táblázat: G1-6-os egér tumorsejt mutációs szakaszokhoz tartozó paraméter értékek.

egyik szakaszban változik. Az egyik legszembetűnőbb, hogy az n paraméter, amely a nekrotikus ráta, a második szakaszban nagyon kis értéket vesz fel. Vagyis az n paraméter szerint a szertől függetlenül bekövetkező sejthalál igen kicsi, felveszi majdnem a minimum értéket. Az a paraméterei a G1-6-os egérnek kicsik, vagyis kicsi az osztódási rátája az élő tumorsejteknek. Az utolsó szakaszban láthatjuk, hogy a w paraméter majdnem eléri a maximális kimosódási rátáját, ami szembeeső a 3.4. ábrán is, mivel a tumor az utolsó szakaszban szemmel láthatóan összemegy.



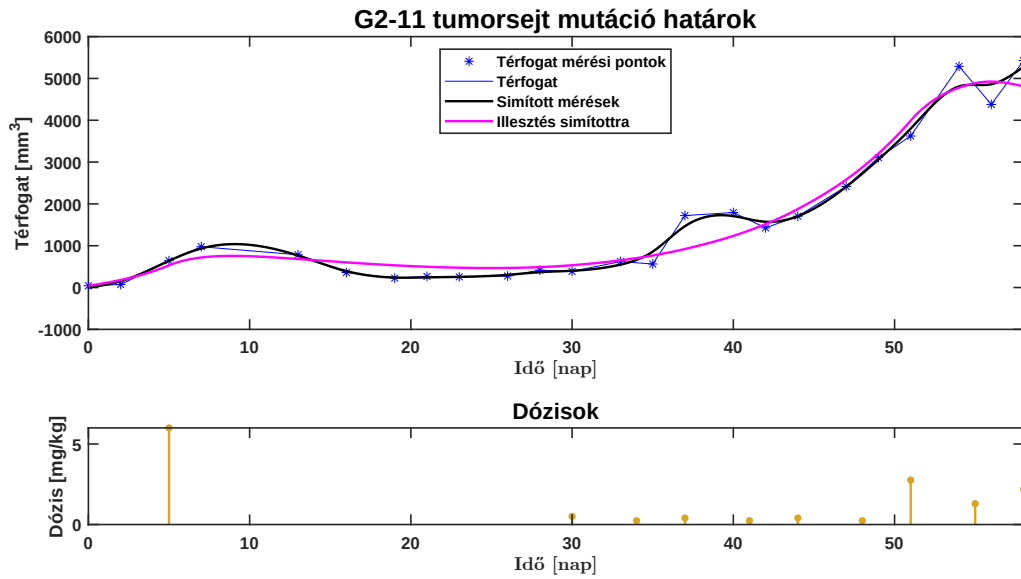
3.4. ábra: Tumorsejt mutáció határok keresésének eredménye a G1-6-os egérnél. Felső ábra: az y-tengelyen a tumor térfogata látható mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a tumor térfogat méréseket, a kék görbe ezeknek a méréseknek a lineáris interpolációja, amelynek a szemléltetés a szerepe. A fekete görbe a térfogat mérések simított függvénye. A függőleges piros szaggatott vonalak a mutációs határokat jelölik. A lila görbe a paraméter illesztések eredménye. Alsó ábra: beadott dózisok mg/kg -ban kifejezve. Mind a kettő ábrán az x-tengely az időt ábrázolja.

Az algoritmus nem mindegyik egyednél határozott meg tumorsejt mutációt. Ilyen egyed a 3.5. ábrán látható G2-11-es egér is. Az ábra elrendezése és a görbék jelentése megegyezik az előzőleg tárgyalt ábráéval. A 3.5. ábrán láthatjuk, hogy egy paraméter halmaz lett illesztve a teljes tumor növekedésre, amely a teljes intervallumon képes lekövetni a méréseket. Ha megvizsgáljuk ennek az egérnek a paramétereit a 3.4. táblázatban, akkor látjuk, hogy az a paraméter, amely az élő tumorsejtek osztódási rátája az egész magas ($\approx 1,4$), és az n nekrotikus rátának is magas értéke van, viszont emellett a w a halott tumorsejtek kimosódási rátája kicsi, így valószínű, hogy a tumor nagyrészt a halott sejtek alkotják. A 3.6. ábrán láthatjuk a tumor összetételét. A piros görbe az élő tumor térfogata, a fekete görbe a halott tumor térfogata. Valóban az látjuk, amit a paraméterekből is következtettünk, hogy a tumor térfogata azért nem csökken, annak ellenére, hogy magas nekrotikus rátával rendelkezik, az osztódási rátához képest, mert a szervezet nem képes olyan sebességgel a halott tumorsejteket kiüríteni a szervezetből. Ezért azt látjuk, hogy a tumor csak növekszik, mindaddig, amíg a szervezet elbírja. Ha megnézzük az élő tumor dinamikáját, akkor látjuk, hogy érzékeny a kemoterápiás szerre, mivel a kiugróbb dózisoknál az élő tumor gyorsabban kezd csökkenni. Ha tovább vizsgáljuk a 3.4. táblázatot, és azon belül is a b (inhibíciós ráta) és az ED_{50} (medián effektív dózis) paramétereiket, akkor összehasonlítva az előző egyed paramétereivel, ezek is magasabbak. Ezért látjuk a 3.6. ábrán, hogy az élő tumor jól reagál a dózisokra.

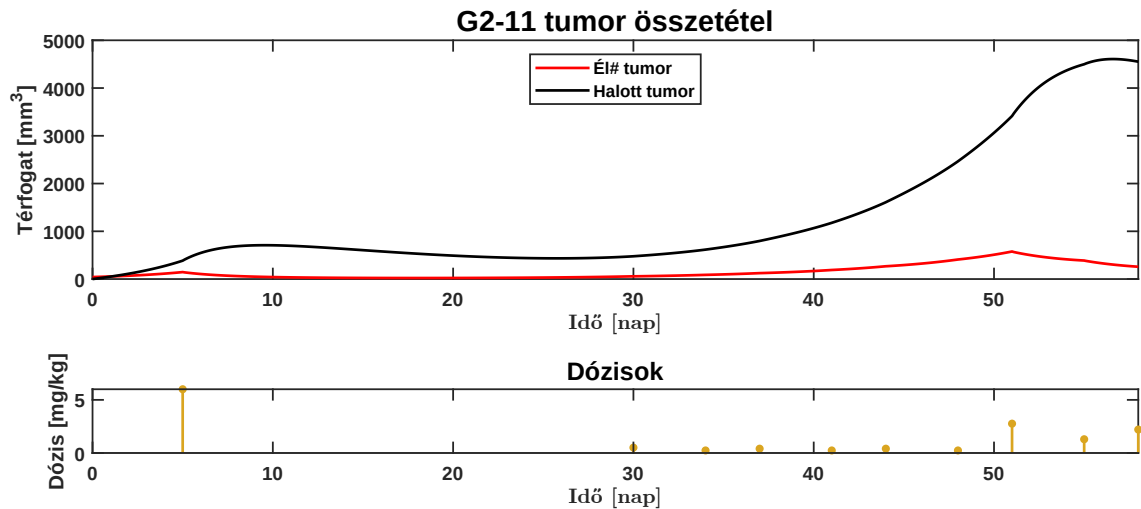
	a	b	n	w	ED_{50}	c	k_1	k_2
1. szakasz	1,3571	3,3275	1,1099	0,0980	3,3330	0,6339	232,9785	30,9938

3.4. táblázat: G2-11-es egér tumorsejt mutációs szakaszokhoz tartozó paraméter értékek.

Vizsgáljunk meg egy olyan egyedet, ahol több mutációs határ található a tumor növekedésben. Legyen az a G1-11-es egyed, melynek tumor térfogat görbéit a 3.7. ábrán láthatjuk. Az ábra elrendezése megegyezik az első kettő ábrájával. Ennél az egyednél az algoritmus öt szakaszra bontotta a tumor növekedését, amely négy tumorsejt mutációt jelent. Láthatjuk, hogy az illesztett görbe, ami a lila színt kapta, hasonlít a simított (fekete görbe) görbéhez, amelyen illesztettük a paramétereket. A kisebb oszcillációkat viszont nem veszi át. Ez azt is jelentheti, hogy azok a kis oszcillációk igazából még mindig mérési zajok, mert a simítás, ahogy már említettük nem a legmegfelelőbb zajsűrés. Viszont most ez állt a rendelkezésünkre, és ha lesz egy pontosabb módszerünk, amellyel zajmentesíteni tudjuk a méréseket, akkor annyit fogunk csupán változtatni az algoritmuson, hogy a simító algoritmust lecseréljük a megbízható zajsűrés algoritmusra. A 3.5. táblázat tartalmazza a G1-11-es egér paramétereit az egyes illesztési szakaszokban. Amit legelőször észrevehetünk, amikor a táblázatot nézzük, hogy az n a nekrotikus ráta paramétere az első szakasz kivételével nagyon alacsony értékeket vesz fel, és az ED_{50} paraméter is első illetve a negyedik szakaszban szintén alacsony értékeket kap. Viszont egyik sem a meg-



3.5. ábra: Tumorsejt mutáció határok keresésének eredménye a G2-11-es egérnél. Felső ábra: az y-tengelyen a tumor térfogata látható mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a tumor térfogat méréseket, a kék görbe ezeknek a méréseknek a lineáris interpolációja, amelynek a szemléltetés a szerepe. A fekete görbe a térfogat mérések simított függvénye. A függőleges piros szaggatott vonalak a mutációs határokat jelölik. A lila görbe a paraméter illesztések eredménye. Alsó ábra: beadott dózisok mg/kg -ban kifejezve. Mind a kettő ábrán az x-tengely az időt ábrázolja.



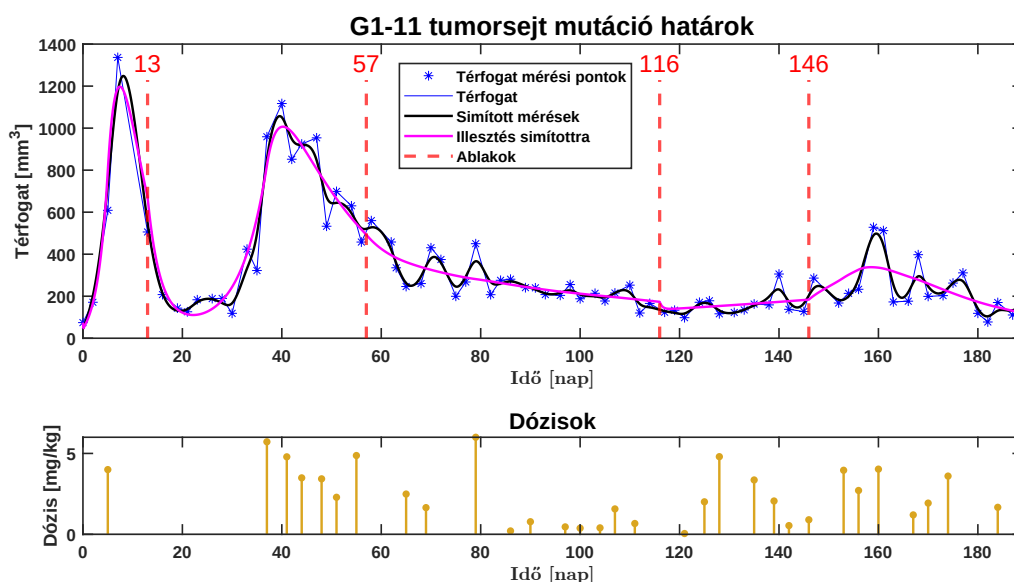
3.6. ábra: G2-11-es egér élő és halott tumor térfogata. Az x-tengely az időt, az y-tengely a felső ábrán a térfogatot, az alsó ábrán pedig a dózisokat mutatja. A piros görbe a halott tumor térfogata a teljes tumorban. A fekete görbe a halott tumor térfogata a teljes tumorban.

engedett minimumot veszi fel. Az a paraméter, ahogy az az ábrából is sejthető az első szakaszban nagyobb, ami az élő tumorsejtek gyorsabb osztódását jelenti. A leglassabban az utolsó előtti szakaszban osztódnak. A b paraméter, az inhibíciós ráta a gyógyszer hatását adja meg, amely az első szakaszban a legnagyobb, de még így is jóval kisebb, mint

a megengedett maximális értéke (8,2211). A kimosódási ráta (w) negyedik szakaszban a legnagyobb, vagyis ott ürülnek a leggyorsabban a halott tumorsejtek.

	1. szakasz	2. szakasz	3. szakasz	4. szakasz	5. szakasz
a	0,8929	0,1840	0,0459	0,0373	0,1142
b	0,7641	0,2367	0,0572	0,0272	0,5052
n	0,3948	2,1746E-04	6,1092E-03	1,2614E-04	3,3953E-05
w	0,2700	0,4100	0,2160	1,7698	0,0510
ED_{50}	2,2474E-06	0,0238	0,0269	3,7658E-06	1,3832
c	0,4132	0,4132	0,4132	0,4132	0,4132
k_1	42,9164	42,9164	42,9164	42,9164	42,9164
k_2	131,7793	131,7793	131,7793	131,7793	131,7793

3.5. táblázat: G1-11-es egér tumorsejt mutációs szakaszokhoz tartozó paraméter értékek.



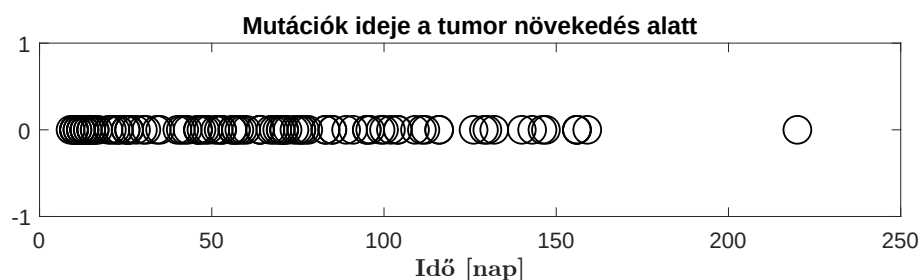
3.7. ábra: Tumorsejt mutáció határok keresésének eredménye a G1-11-es egérnél. Felső ábra: az y-tengelyen a tumor térfogata látható mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a tumor térfogat méréseket, a kék görbe ezeknek a méréseknek a lineáris interpolációja, amelynek a szemléltetés a szerepe. A fekete görbe a térfogat mérések simított függvénye. A függőleges piros szaggatott vonalak a mutációs határokat jelölik. A lila görbe a paraméter illesztések eredménye. Alsó ábra: beadott dózisok mg/kg -ban kifejezve. Mind a kettő ábrán az x-tengely az időt ábrázolja.

Ahogy az említett példákból is látjuk, többféle eredményt adott az algoritmus, vagyis az egyedek között a tumor mutációk száma eltérő, egészen a mutációt nem tartalmazó tumor növekedéstől a maximum öt mutáción keresztül ment egyedig. A 3.6. táblázat összesíti, hogy a 49 egér között hány egér rendelkezik az adott számú tumorsejt mutációval. Az látjuk, hogy összesen csak kettő tumor volt, amely nem esett át mutáción. Ezután

egy, kettő, illetve három mutáción ment keresztül 13-13 egyed, négy mutáción hat egyed, és öt mutáción pedig kettő egyed. Az eredmények alapján azt tudjuk mondani, hogy a leggyakrabban 1-3 mutáció következik be a tumor növekedése során.

Mutációk száma	0	1	2	3	4	5
Darabszám	2	13	13	13	6	2

3.6. táblázat: A paraméter illesztések során kapott mutációk száma, és azok előfordulásának a száma 49 egyed esetén.



3.8. ábra: A mutációk ideje a tumor növekedése során.

A 3.8. ábrán láthatjuk a mutációknak az időpontját minden egyed esetében, amelyik időpontnál karika van ábrázolva abban az időpontban legalább egy egér tumorsejtjei mutáción estek át. Azt látjuk, hogy az alacsonyabb intervallumban sűrűsödnek. Így azt a következtetést vonhatjuk le az ábra alapján, hogy korai fázisban nagyobb az esélye a mutáció bekövetkeztének, mint a későbbi fázisban. Ha belegondolunk, akkor ez logikus is, hiszen a legtöbb esetben 100 napon belül maximum kétszer nőtt meg a tumor, esetleg háromszor, ezután az adott tumor vagy remisszióban maradt (meggyógyult az egér), vagy rezisztensé vált és nem lehetett már kezelni.

A 3.8. ábrát táblázatos formában a 3.7. táblázat foglalja össze. A két táblázat felső sora a mutáció időpontja, hogy az első méréstől számítva hányadik napon történt a mutáció. Az alsó sorban a mutációk darabszámát látjuk, amely azt adja meg, hogy hány

Mutáció ideje [nap]	10	11	12	13	14	15	16	23	25	26	46	53
Darabszám	4	2	4	6	2	4	2	2	2	3	3	2

Mutáció ideje [nap]	56	57	64	70	71	76	83	85	95	104	116	156
Darabszám	2	2	3	2	3	2	2	2	2	2	2	3

3.7. táblázat: A mutációk időpontjai a tumorok növekedése során, és az adott időpontban mutáción átesett egyedek száma. A táblázat csak azokat az időpontokat tartalmazza, ahol több, mint egy egyednél ment végbe mutáció.

olyan egyed volt, amelyiknek a mutációja az adott napra tehető. A táblázat csak azokat a napokat tartalmazza, amelyiken több, mint egy mutáció volt. A 10-16 napig terjedő intervallumra esik a legtöbb mutáció, míg a többi napra aránylag szétoszlanak. A 13. napon történ a legtöbb egyed esetében mutáció, ugyanis erre a napra 6 a különböző egyedek száma. Érdekesség, hogy a 10-16 intervallumnak a 13 a számtani közepe.

Paraméterek	Medián	Szórás	Minimum	Maximum
a	0,9688	0,8037	0,0207	2,2604
b	1,7454	2,3298	0,0270	8,2211
n	0,5869	0,7017	2,6802E-06	1,7847
w	0,3591	0,4609	8,4772E-04	1,7737
ED_{50}	2,2006	3,7040	7,6415E-07	11,9265

3.8. táblázat: Paraméterek szórása, mediánja, minimuma, és maximuma.

A 3.8. táblázat az illesztett paraméterek mediánját, szórását, minimumát és maximumát tartalmazza. Ha a táblázatot összehasonlítjuk 3.2. táblázattal, ami a paraméter illesztések futtatásánál használt korlátokat tartalmazza, akkor azt vesszük észre, hogy mindegyik paraméter esetében volt legalább egy olyan illesztés, amely során a minimum vagy a maximum értéket felvette a paraméter.

4 KONKLÚZIÓ

A mostani munkámnak az volt a célja, hogy a tumor növekedése és elhalása során meghatározzam a mutációknak az idejét, mivel úgy véljük, hogy a tumor paraméterei nem feltétlen konstansok a teljes intervallumra nézve. A kutatásban felhasználtunk egy matematikai modellt, amely leírja tumor viselkedését és a gyógyszer hatását. Ennek a modellnek nyolc paraméteres változatát használjuk. A paraméterekből nem mindegyiket lehet mérni, ezért paraméterillesztési eljárást kell alkalmazni. A paraméterek illesztéséhez az **fmincon**-t használtam, és emellett a legkisebb négyzetek módszerét alkalmaztam, a különböző korlátozásokkal együtt. Amikor az **fmincon** beragadt egy lokális minimumba, akkor futtattam egy globális optimalizálót.

A mérések zajosak, mivel az állatházban digitális tolómérővel mérik a tumor szélességét, és hosszúságát. A zaj némi csökkentésére simítottam a méréseket a smoothing spline algoritmussal. A kapott görbéből napi minta vételeztem tumor térfogatokat, és ezeket használtam fel a mutációs határok meghatározására, és a paraméterek illesztésére. Az a, b, n, w, ED_{50} paramétereket illesztettem, mivel a c, k_1, k_2 paraméterek mérésére lehet használni különböző eljárásokat, így azokat az illesztések során ismertnek tekintettem.

A tumorsejt mutáció kereső eljárás mind a 49 kísérletből származó adathalmazra tudott illeszteni megfelelő paramétereket. Az eljárás során először definiáltam egy kezdeti ablakméretet a mérések lokális minimuma és maximuma alapján. Majd ezt az ablakot folyamatosan bővítettem napi mérésekkel, és eltároltam a legjobb eredményekhez tartozó paramétereket és ablakméreteket. A mutációk száma az algoritmusom szerint a tumorokban nulla és öt között mozog. A legjellemzőbb az egy, kettő és három mutáció volt. Megvizsgáltam azt is, hogy az első méréstől számítva melyik napon hány egyednél történt mutáció. Itt azt láttam, hogy általában a legtöbb 10-16 napok közé tehető, és ezen belül is a legtöbb a 13. napon történt. Megnéztem a kapott paramétereket is. Azt vettem észre, hogy a paraméterhalmazok nagyon eltérnek egymástól, valamint minden paraméter esetében volt legalább egy olyan illesztés, amikor elérték azok szélsőértékeit.

A következő munkámban szeretném az algoritmusomat tesztelni többféle virtuális páciens halmazon, hogy az eljárásomat alá tudjam támasztani, vagy cáfolni tudja annak megbízhatóságáról. Szeretném továbbfejleszteni és többféle költségfüggvénnyel kipróbálni, hogy lehetséges-e jobb eredményeket elérni.

Kutatásom az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-23-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapról finanszírozott szakmai támogatásával készült.

5 IRODALOMJEGYZÉK

- [1] B. S. Chhikara és K. Parang, „Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis”, *Chemical Biology Letters*, 10. évf., 1. sz., 451. old., 2022. nov.
- [2] WHO: *Cancer*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, Megtekintve: 2022-04-07.
- [3] D. B. Vale, J. C. Teixeira, J. F. Bragança, S. Derchain, L. O. Sarian és L. C. Zeferrino, „Elimination of cervical cancer in low and middleincome countries: Inequality of access and fragile healthcare systems”, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 152. évf., 1. sz., 7–11. old., 2021. jan., ISSN: 0020-7292, 1879-3479.
- [4] E. Israels és L. Israels, „The Cell Cycle”, *The Oncologist*, 5. évf., 6. sz., 510–513. old., 2000. dec., ISSN: 1083-7159. DOI: 10.1634/theoncologist.5-6-510.
- [5] I. Tomlinson, P. Sasieni és W. Bodmer, „How many mutations in a cancer?”, *The american journal of pathology*, 160. évf., 3. sz., 755–758. old., 2002.
- [6] T. A Baudino, „Targeted cancer therapy: the next generation of cancer treatment”, *Current drug discovery technologies*, 12. évf., 1. sz., 3–20. old., 2015.
- [7] X. Yang, L. Gao, Q. Guo és tsai., „Nanomaterials for radiotherapeutics-based multimodal synergistic cancer therapy”, *Nano Research*, 13. évf., 10. sz., 2579–2594. old., 2020. okt.
- [8] B. Al-Husein, M. Abdalla, M. Trepte, D. L. DeRemer és P. R. Somanath, „Anti-angiogenic Therapy for Cancer: An Update”, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 32. évf., 12. sz., 1095–1111. old., 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.1147>.
- [9] O. Cauli, „Oxidative Stress and Cognitive Alterations Induced by Cancer Chemotherapy Drugs: A Scoping Review”, *Antioxidants*, 10. évf., 7. sz., 2021.
- [10] K. Gyires és Z. Fürst, *A farmakológia alapjai*. 2011.
- [11] T. M. Suter és M. S. Ewer, „Cancer drugs and the heart: importance and management”, *European Heart Journal*, 34. évf., 15. sz., 1102–1111. old., 2012. júl.
- [12] N. Vasan, J. Baselga és D. M. Hyman, „A view on drug resistance in cancer”, *Nature*, 575. évf., 7782. sz., 299–309. old., 2019. nov.
- [13] M. Xu, R. Peng, Q. Min és tsai., „Bisindole natural products: A vital source for the development of new anticancer drugs”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 243. évf., 114748. old., 2022.

- [14] A. Koulouris, C. Tsagkaris és M. Nikolaou, „Real impact of novel immunotherapy drugs in cancer. The experience of 10 last years”, *Toxins*, 13. évf., 2. sz., 149. old., 2021.
- [15] A. Lahiri, A. Maji, P. D. Potdar és tsai., „Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises”, *Molecular Cancer*, 22. évf., 1. sz., 1–37. old., 2023.
- [16] B. Li, H. Shao, L. Gao, H. Li, H. Sheng és L. Zhu, „Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review”, *Drug Delivery*, 29. évf., 1. sz., 2130–2161. old., 2022.
- [17] H. Xin és S. Naficy, „Drug delivery based on stimuli-responsive injectable hydrogels for breast cancer therapy: A review”, *Gels*, 8. évf., 1. sz., 45. old., 2022.
- [18] Y. Yin, B. Hu, X. Yuan, L. Cai, H. Gao és Q. Yang, „Nanogel: A versatile nano-delivery system for biomedical applications”, *Pharmaceutics*, 12. évf., 3. sz., 290. old., 2020.
- [19] I. Kareva, D. J. Waxman és G. 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. évf., 2. sz., 100–106. old., 2015, ISSN: 0304-3835. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.039>.
- [20] B. Birkhead és W. Gregory, „A mathematical model of the effects of drug resistance in cancer chemotherapy”, *Mathematical Biosciences*, 72. évf., 1. sz., 59–69. old., 1984.
- [21] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman és L. Hlatky, „Tumor Development under Angiogenic Signaling: A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy”, *Cancer Research*, 59. évf., 4770–4775. old., 1999.
- [22] R. Aogo és 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. évf., 18. sz., 8385–8406. old., 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/mma.4566>.
- [23] N. Erzsébet, *Impulzív tumormodell paraméterváltozásainak vizsgálata*, TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2022/04/27.
- [24] E. Nagy, B. Czakó, M. Siket és tsai., „Tracking parameter changes of an Impulsive Tumor Growth Model”, *IEEE 10th Jubilee International Conference on Computational Cybernetics and Cyber-Medical Systems (ICCC 2022)*, 2022.
- [25] N. Erzsébet, *Impulzív tumormodell paraméterváltozásainak vizsgálata*, TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2022/11/10.

- [26] E. Nagy és D. A. Drexler, „The effect of the choice of initial estimation for a tumor model parameter estimation problem”, *IEEE 22nd International Symposium on Computational Intelligence and Informatics (CINTI 2022)*, Megjelenés alatt, 2022.
- [27] O. Darrigol, *Worlds of flow: A history of hydrodynamics from the Bernoullis to Prandtl*. Oxford University Press, 2005.
- [28] P. M. Altrock, L. L. Liu és F. Michor, „The mathematics of cancer: integrating quantitative models”, *Nature Reviews Cancer*, 15. évf., 12. sz., 730–745. old., 2015.
- [29] L. Simpson-Herren és H. H. Lloyd, „KINETIC PARAMETERS AND GROWTH CURVES FOR EXPERIMENTAL TUMOR SYSTEMS”, *Cancer Chemotherapy Reports*, 54. évf., 3. sz., 143–150. old., 1970.
- [30] L. Edelstein-Keshet, *Mathematical models in biology*. SIAM, 1988.
- [31] M. Duchatellier és L. Israel, „Growth fraction, resistance, schedule—doubling time relationship sequential versus simultaneous combinations, as evaluated by a mathematical model of response to chemotherapy”, *European Journal of Cancer* (1965), 7. évf., 6. sz., 545–549. old., 1971.
- [32] L. Norton és R. Simon, „Growth curve of an experimental solid tumor following radiotherapy”, *Journal of the National Cancer Institute*, 58. évf., 6. sz., 1735–1741. old., 1977.
- [33] I. Tannock, „The relation between cell proliferation and the vascular system in a transplanted mouse mammary tumour.”, *British journal of cancer*, 22. évf., 2. sz., 258–273. old., 1968.
- [34] L. A. Liotta, G. M. Saidel és J. Kleinerman, „Diffusion model of tumor vascularization and growth”, *Bulletin of mathematical biology*, 39. évf., 1. sz., 117–128. old., 1977.
- [35] G. M. Saidel, R. B. Salmon és E. H. Chester, „Moment analysis of multibreath lung washout”, *Journal of Applied Physiology*, 38. évf., 2. sz., 328–334. old., 1975.
- [36] A. Ergun, K. Camphausen és L. M. Wein, „Optimal scheduling of radiotherapy and angiogenic inhibitors”, *Bulletin of mathematical biology*, 65. évf., 3. sz., 407–424. old., 2003.
- [37] A. d’Onofrio és A. Gandolfi, „Tumour eradication by antiangiogenic therapy: analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al.(1999)”, *Mathematical biosciences*, 191. évf., 2. sz., 159–184. old., 2004.
- [38] D. A. Drexler, T. Ferenci, A. Füredi, G. Szakács és L. Kovács, „Experimental data-driven tumor modeling for chemotherapy”, *Proceedings of the 21st IFAC World Congress*, 2020, 16466–16471. old.

- [39] D. A. Drexler, J. Sápi és L. Kovács, „A minimal model of tumor growth with angiogenic inhibition using bevacizumab”, *2017 IEEE 15th International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMi)*, IEEE, 2017, 185–190. old.
- [40] D. A. Drexler, J. Sápi és L. Kovács, „Modeling of tumor growth incorporating the effects of necrosis and the effect of bevacizumab”, *Complexity*, 2017. évf., 2017.
- [41] D. A. Drexler, T. Ferenci, A. Lovrics és L. Kovács, „Modeling of tumor growth incorporating the effect of pegylated liposomal doxorubicin”, *2019 IEEE 23rd International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*, 2019, 369–374. old. DOI: 10.1109/INES46365.2019.9109532.
- [42] D. A. Drexler, T. Ferenci, A. Lovrics és L. Kovács, „Tumor dynamics modeling based on formal reaction kinetics”, *Acta Polytechnica Hungarica*, 16. évf., 10. sz., 31–44. old., 2019.
- [43] B. Péceli, D. A. Drexler és L. Kovács, „Optimal scheduling of low-dose metronomic chemotherapy: an in-silico analysis”, *2020 IEEE 15th International Conference of System of Systems Engineering (SoSE)*, 2020, 411–416. old. DOI: 10.1109/SoSE50414.2020.9130500.
- [44] G. Lindfield és J. Penny, *Numerical methods: using MATLAB*. Academic Press, 2018.
- [45] S. C. Chapra, *Applied Numerical Methods with MATLAB® for Engineers and Scientists*. McGraw Hill, 2017.
- [46] A. Messac, *Optimization in Practice with MATLAB®: For Engineering Students and professionals*. Cambridge University Press, 2015.
- [47] A. R. Parkinson, R. Balling és J. D. Hedengren, „Optimization methods for engineering design”, *Brigham Young University*, 5. évf., 11. sz., 2013.
- [48] A. Ruszczyński, *Nonlinear Optimization*. Princeton University, 2006.
- [49] G.-T. Boglárka, *Optimalizálási rendszerek és matematikai modellezés példákön keresztül*. BME TTK, 2014.
- [50] J. Nocedal, F. Öztoprak és R. A. Waltz, „An interior point method for nonlinear programming with infeasibility detection capabilities”, *Optimization Methods and Software*, 29. évf., 4. sz., 837–854. old., 2014. DOI: 10.1080/10556788.2013.858156.
- [51] *Mathworks::fmincon*, <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>, Megtekintve: 2022-11-09.
- [52] Y. Wang, *Smoothing splines: methods and applications*. CRC press, 2011.
- [53] S. McKinley és M. Levine, „Cubic spline interpolation”, *College of the Redwoods*, 45. évf., 1. sz., 1049–1060. old., 1998.

- [54] A. Füredi, K. Szebényi, S. Tóth és tsai., „Pegylated liposomal formulation of doxorubicin overcomes drug resistance in a genetically engineered mouse model of breast cancer”, *Journal of Controlled Release*, 261. évf., 287–296. old., 2017.
- [55] K. A. Lyseng-Williamson, S. T. Duggan és G. M. Keating, „Pegylated liposomal doxorubicin: a guide to its use in various malignancies”, *BioDrugs*, 27. évf., 5. sz., 533–540. old., 2013.

6 ÁBRAJEGYZÉK

2.1.	A G1-6-os egér méréseinek simítása. Az x-tengely az idő, napban megadva, az y-tengely pedig a tumor térfogat mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a mérési pontokat, a kék görbe a mérések közötti lineáris interpoláció a szemléltetés érdekében. A fekete görbe pedig a simított mérések görbéje.	23
3.1.	Mérések és dózisok napjai egy héten a jelenlegi kísérleti elrendezésben.	25
3.2.	Kísérletből származó tumor térfogat mérések (felső ábra) és dózisok (alsó ábra). A piros csillagok jelölik a mérési pontokat, amelyek a szemléltetés érdekében lineáris interpolációval vannak összekötve (kék görbe). A sárga oszlopok a kezelések során beadott dózisokat mutatják.	25
3.3.	Tumorsejt mutációs határok keresésének vázlatos folyamatábrája.	30
3.4.	Tumorsejt mutáció határok keresésének eredménye a G1-6-os egérnél. Felső ábra: az y-tengelyen a tumor térfogata látható mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a tumor térfogat méréseket, a kék görbe ezeknek a méréseknek a lineáris interpolációja, amelynek a szemléltetés a szerepe. A fekete görbe a térfogat mérések simított függvénye. A függőleges piros szaggatott vonalak a mutációs határokat jelölik. A lila görbe a paraméter illesztések eredménye. Alsó ábra: beadott dózisok mg/kg -ban kifejezve. Mind a kettő ábrán az x-tengely az időt ábrázolja.	32
3.5.	Tumorsejt mutáció határok keresésének eredménye a G2-11-es egérnél. Felső ábra: az y-tengelyen a tumor térfogata látható mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a tumor térfogat méréseket, a kék görbe ezeknek a méréseknek a lineáris interpolációja, amelynek a szemléltetés a szerepe. A fekete görbe a térfogat mérések simított függvénye. A függőleges piros szaggatott vonalak a mutációs határokat jelölik. A lila görbe a paraméter illesztések eredménye. Alsó ábra: beadott dózisok mg/kg -ban kifejezve. Mind a kettő ábrán az x-tengely az időt ábrázolja.	34
3.6.	G2-11-es egér élő és halott tumor térfogata. Az x-tengely az időt, az y-tengely a felső ábrán a térfogatot, az alsó ábrán pedig a dózisokat mutatja. A piros görbe a halott tumor térfogata a teljes tumorban. A fekete görbe a halott tumor térfogata a teljes tumorban.	34

3.7.	Tumorsejt mutáció határok keresésének eredménye a G1-11-es egérnél. Felső ábra: az y-tengelyen a tumor térfogata látható mm^3 -ben. A kék csillagok jelölik a tumor térfogat méréseket, a kék görbe ezeknek a méréseknek a lineáris interpolációja, amelynek a szemléltetés a szerepe. A fekete görbe a térfogat mérések simított függvénye. A függőleges piros szaggatott vonalak a mutációs határokat jelölik. A lila görbe a paraméter illesztések eredménye. Alsó ábra: beadott dózisok mg/kg -ban kifejezve. Mind a kettő ábrán az x-tengely az időt ábrázolja.	35
3.8.	A mutációk ideje a tumor növekedése során.	36

7 TÁBLAJEGYZÉK

2.1. A modell paramétereinek leírása és mértékegysége	12
3.2. Paraméterillesztés során használt minimum és maximum paraméter értékek.	31
3.3. G1-6-os egér tumorsejt mutációs szakaszokhoz tartozó paraméter értékek.	32
3.4. G2-11-es egér tumorsejt mutációs szakaszokhoz tartozó paraméter értékek.	33
3.5. G1-11-es egér tumorsejt mutációs szakaszokhoz tartozó paraméter értékek.	35
3.6. A paraméter illesztések során kapott mutációk száma, és azok előfordu- lásának a száma 49 egyed esetén.	36
3.7. A mutációk időpontjai a tumorok növekedése során, és az adott időpont- ban mutáción átesett egyedek száma. A táblázat csak azokat az időponto- kat tartalmazza, ahol több, mint egy egyednél ment végbe mutáció.	36
3.8. Paraméterek szórása, mediánja, minimuma, és maximuma.	37