

Politechnika Śląska  
Wydział Inżynierii Biomedycznej



Modelowanie Struktur i Procesów Biologicznych  
Projekt

Modelowanie proliferacji komórek nowotworowych

Katarzyna Widawka  
Anna Kułacz

Zabrze 2019

# Spis treści

<b>Spis treści</b>	<b>1</b>
<b>Wstęp</b>	<b>2</b>
<b>Streszczenie</b>	<b>2</b>
<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>1. Cel projektu</b>	<b>2</b>
<b>2. Wprowadzenie teoretyczne</b>	<b>3</b>
2.1. Model dynamiczny	3
2.2. Rozwój nowotworu	3
2.3. Chemioterapia	4
<b>3. Opis istniejącego modelu</b>	<b>5</b>
3.1. Model Gompertza	5
<b>4. Model zaimplementowany w projekcie</b>	<b>6</b>
<b>5. Specyfikacja wewnętrzna</b>	<b>7</b>
<b>6. Specyfikacja zewnętrzna</b>	<b>8</b>
<b>7. Analiza wyników</b>	<b>10</b>
7.1. Scenariusz I	10
7.2. Scenariusz II	12
7.3. Scenariusz III	14
<b>9. Bibliografia</b>	<b>15</b>
1. R. Tadeusiewicz, „Biocybernetyka. Metodologiczne podstawy dla inżynierii biomedycznej.”, PWN 2013	
2. M. Kostur, „Modelowanie wzrostu komórek nowotworowych”	
3. Mariusz Bodzioch, „Matematyka życia, czyli jak równania pomagają współczesnej medycynie”	
4. Urszula Forys, „Krzywa Gompertza w opisie procesów nowotworowych: spojrzenie matematyka”	15

# Wstęp

## Streszczenie

Jednym z trudniejszych wyzwań w świecie medycyny jest wykrywanie i leczenie chorób nowotworowych. Modele proliferacji komórek objętych chorobą mogą być istotnym elementem, służącym do przewidywania postępu rozwoju choroby oraz oceny stosowanej terapii.

Praca obejmuje utworzenie aplikacji do modelowania proliferacji komórek nowotworowych z uwzględnieniem leczenia metodą chemioterapii.

Na podstawie symulacji, stwierdzono, że duży wpływ na zmniejszenie liczby komórek proliferujących ma zmiana współczynnika  $\alpha$ , określającego tempo zmian liczebności komórek proliferujących.

Istotne jest także stężenie podawanego leku, jednak wykazano, że powyżej pewnej wartości nie ma ono wpływu na zmianę liczby komórek nowotworowych.

## Abstract

One of the most difficult challenges in the medicine world is detection and treatment of cancer diseases. Models of cancer cells proliferation may be an important element in prediction of diseases progress and in assessment of the therapy used.

This work includes an application for modeling cancer cells proliferation with taking into attention treatment by chemotherapy.

Based on simulation, it was found that change of coefficient  $\alpha$  has a big influence on reduction of number of proliferating cells.

The concentration of the administered drug is also important, but it has been shown that above a certain value it has no influence on the change in the number of cancer cells.

## 1. Cel projektu

Celem projektu było:

- utworzenie modelu proliferacji komórek nowotworowych z uwzględnieniem leczenia metodą chemioterapii,
- przeprowadzenie symulacji proliferacji komórek nowotworowych oraz leczenia,
- analiza rozwiązań modelu dla zmieniającego się współczynnika  $\alpha$ ,
- analiza rozwiązań modelu dla różnych wartości stężenia leku,
- analiza rozwiązań modelu dla różnych cykli podawania leku.

## 2. Wprowadzenie teoretyczne

### 2.1. Model dynamiczny

Modele dynamiczne są modelami opisującymi proces przebiegający w czasie, bądź też obiekty, w których owa zmiana czasu odgrywa znaczącą rolę. Ich podstawową cechą jest to, iż na wyjściu obserwujemy proces, a dokładnie sekwencję wartości zmieniających się w czasie. Oznacza to, iż wyjście reprezentowane jest przez funkcję, w tym przypadku określona jako  $Y(t)$ . Funkcja na wyjściu jest zazwyczaj ciągła w systemie rzeczywistym. Obiekty dynamiczne można podzielić na: *obiekt dynamiczny typu 1* i 2.

*Obiekt dynamiczny typu 1* (Rys. 2.1) na wejściu ma stałą wartość liczbową  $X$ , która jest także parametrem określającym sposób jego zachowania. Na wyjściu posiada natomiast sygnał zmienny w czasie.



Rys. 2.1 Model dynamiczny typu 1

*Obiekt dynamiczny typu 2* (Rys. 2.2) posiada na wyjściu funkcję zmienną w czasie  $Y(t)$ . Istnieje możliwość sterowania procesem na bieżąco, co wynika z faktu, iż sygnał wejściowy do modelu także ma formę przebiegu zmiennego w czasie  $X(t)$  [1].



Rys. 2.2 Model dynamiczny typu 2

### 2.2. Rozwój nowotworu

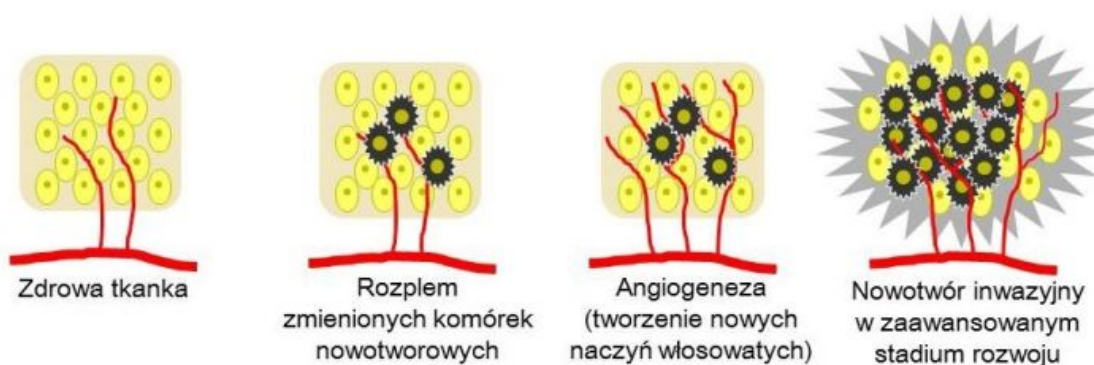
Nowotwory są wynikiem mutacji komórek w kodzie DNA. Często powoduje to tak duże uszkodzenie, że komórki giną lub nie są w stanie się dzielić. Jeżeli jednak przeżyją i rozpocznie się proces podziału, to może on odbywać się w niekontrolowany sposób w tempie odmiennym od zwykłego, ponieważ takie komórki nie mają mechanizmu kontroli wzrostu. Dzielią się bardzo szybko, a następnie tłoczą się, napierają na inne organy lub uniemożliwiają im pełnienie ich funkcji [1, 2].

Rozwój nowotworu jest procesem, w którym w zdrowej tkance pojawia się komórka proliferująca, czyli zdolna do namnażania się. W wyniku czego liczba komórek stale rośnie nierzadko doprowadzając do niszczenia narządu [1].

Komórki nowotworowe mogą również rozrastać się na sąsiednie organy. W przeciwieństwie do prawidłowych komórek, nie mają tendencji do tworzenia zwartych skupisk, są bardziej skłonne do przemieszczania się wraz ze strumieniem krwi lub poprzez naczynia limfatyczne. Większość takich oderwanych komórek zostaje zniszczona przez system obronny organizmu, podobnie jak bakterie oraz inne produkty wydalone przez komórki. Jeżeli jednak oderwane komórki nowotworowe zdołają przeżyć, to mogą zacząć się rozwijać w innym miejscu lub uszkodzić inne organy [2].

Podstawowy podział nowotworów dzieli je na dwa typy: łagodne oraz złośliwe. Pierwsze z nich rozwijają się powoli i miejscowo oraz nie dają przerzutów. Nowotwory złośliwe natomiast stanowią bardzo różnorodną grupę pod względem morfologicznym i klinicznym. Ich najniebezpieczniejszą cechą jest tworzenie przerzutów, a czas i rozległość ich ujawnienia jest czynnikiem określającym ich złośliwość.

Konkretne przyczyny powstawania nowotworów nie są znane, a wpływ na nie mogą mieć czynniki fizyczne, chemiczne, infekcje wirusowe, rodzaj diety czy przyjmowane używki. Oprócz badań eksperymentalnych prowadzone są również badania teoretyczne, które w dużej mierze poświęcone są modelowaniu procesów nowotworzenia [1]. Schemat rozwoju nowotworu przedstawiono na poniższym rysunku (Rys. 2.3).



Rys. 2.3 Schemat rozwoju nowotworu [3]

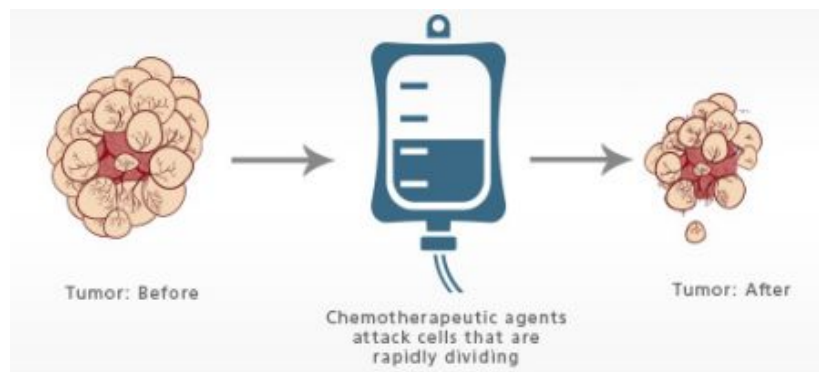
Przykładowe cechy odróżniające komórki nowotworowe [3]:

- nieograniczony potencjał replikacyjny;
- wytwarzanie własnych czynników wzrostu;
- niewrażliwość na zewnętrzne czynniki hamujące wzrost;
- zakłócenie mechanizmów apoptotycznych;
- zdolność tworzenia przerzutów;
- ucieczka spod nadzoru immunologicznego;

## 2.3. Chemioterapia

Chemioterapię stosuje się w celu leczenia choroby nowotworowej. Polega ona na stosowaniu różnych farmaceutyków, z których każdy atakuje komórki nowotworowe w inny sposób. Dlatego

często podaje się kombinację kilku leków, aby zwiększyć efektywność leczenia [3]. Na poniższej grafice pokazano uproszczony schemat działania chemioterapii (Rys. 2.4).



Rys. 2.4 Efekt stosowania chemioterapii [3]

Model omawiany w niniejszej pracy dotyczy konkretnego przypadku nowotworu - neuroblastomy. Przykładowy lek podawany dożylnie podczas leczenia tej choroby to topotecan (TPT). Zakłóca on replikację DNA, powodując obumieranie dzielącej się komórki. Lek ten wywołuje również skutki niepożądane, więc po pewnym okresie konieczne jest przerwanie dawkowania leku, by organizm mógł odpocząć i się zregenerować[1]. Podane leki przenoszone są za pośrednictwem krwiobiegu do wszystkich części ciała. Ich zadaniem jest zakłócanie rozwoju szybko wzrastających komórek nowotworowych. Zależnie od stosowanej metody leczenia, czas podawania leków i przerwy między nimi różnią się. Zazwyczaj po każdej sesji chemioterapeutycznej (wtedy podawana jest maksymalna tolerowana dawka) następuje okres wypoczynku (bez podawania farmaceutyków), tzw. cykl, który trwa od 1 do 4 tygodni. Chemioterapia zakłada stałe stężenie leku i podawanie go w sposób ciągły [3].

## 3. Opis istniejącego modelu

### 3.1. Model Gompertza

Gompertz zaproponował model demograficzny [3, 4], opisany układem równań (3.1):

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -rx \ln \frac{x}{K} \\ r = \frac{r_0}{\ln \frac{K}{x_0}} \end{cases}, \quad 3.1$$

gdzie:

- $K$  - maksymalny rozmiar guza możliwy do osiągnięcia przez nowotwór nieunaczyniony;
- $x_0$  - początkowa objętość guza;
- $x(t)$  - objętość guza nowotworowego w chwili  $t$ ;
- $r_0 > 0$  - maksymalny współczynnik wzrostu nowotworu;

Wykazano [4], że model ten dobrze przybliża wzrost nowotworu w początkowej fazie. Jest to jedyny model matematyczny, który został zaakceptowany w środowisku medycznym i używany jest do dziś [3].

## 4. Model zaimplementowany w projekcie

Model użyty do symulacji [1] to model dynamiczny typu drugiego (Rys. 4.1), gdzie sygnałem sterującym są dawki  $X(t)$  leku TPT, natomiast sygnałami wyjściowymi - liczba komórek uspokoonych  $Q(t)$  i proliferujących  $P(t)$ .

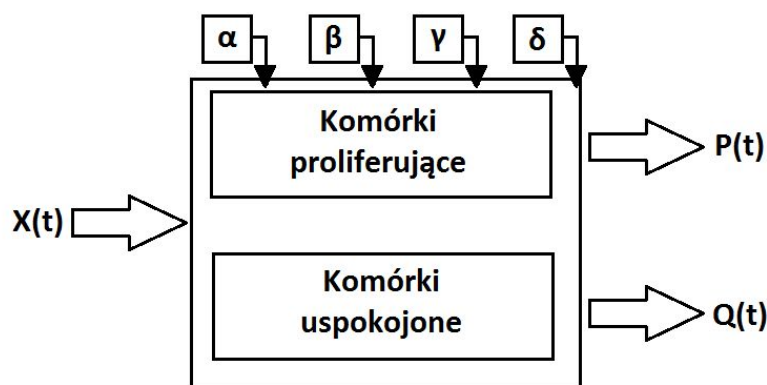
Model jest opisany układem równań (4.1):

$$\begin{cases} \frac{dP(t)}{dt} = [\gamma - \alpha - \delta X(t)]P(t) + \beta Q(t) \\ \frac{dQ(t)}{dt} = \alpha P(t) - \beta Q(t) \end{cases}, \quad 4.1$$

gdzie:

- $dP(t)/dt$  - tempo zmian liczebności komórek proliferujących,
- $dQ(t)/dt$  - tempo zmian liczebności komórek uspokoonych,
- $P(t)$  - liczebność komórek proliferujących w danej chwili czasowej  $t$ ,
- $Q(t)$  - liczebność komórek uspokoonych w danej chwili czasowej  $t$ ,
- $\alpha$  - współczynnik proliferacji komórek,
- $\beta$  - współczynnik uspokoiania się komórek,
- $\gamma$  - współczynnik wzrostu komórek nowotworowych,
- $\delta$  - stała określająca tempo obumierania komórek na skutek działania leku,
- $X(t)$  - stężenie leku w danej chwili czasowej (w pracy założono stałą wartość stężenia leku w osoczu podczas jego podawania).

$\alpha P(t)$  określa liczbę komórek, które w danej chwili czasowej  $t$  przeszły ze stanu proliferacji w stan uśpienia, natomiast  $\beta Q(t)$  - liczbę komórek, które przeszły ze stanu uśpienia w stan proliferacji. Ponadto, komórki proliferujące namnażają się proporcjonalnie do współczynnika wzrostu  $\gamma$ , jednocześnie ich liczba maleje proporcjonalnie do wartości stężenia leku  $X(t)$  oraz współczynnika jego działania  $\delta$ .



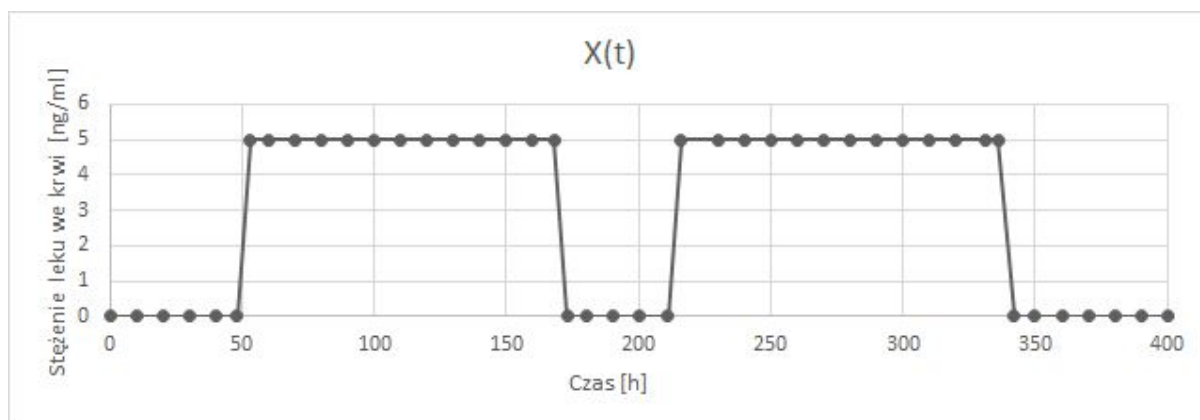
Rys 4.1 Schemat modelu utworzonego w ramach projektu

Sygnał sterujący (Rys. 4.2) - dawkowanie leku - ustalono na podstawie literatury [1].

Jest to następujący cykl:

- rozpoczęcie podawania TPT w 48 godzinie (2 doba) od rozpoznania nowotworu,
- przerwanie dawkowania po 7 dobie - 168 godzina,
- wznowienie iniekcji leku po przerwie trwającej 2 doby - 216 godzina,
- zakończenie dawkowania po kolejnych 5 dobach - w 336 godzinie od postawienia diagnozy;

Jest to więc cykl [5 2 5 10], co oznacza, podawanie leku przez 5 dni, 2 dni przerwy, kolejne 5 dni podawania leku, 10 dni przerwy, po czym można zacząć kolejny cykl.



Rys. 4.2 Przebieg sygnału sterującego  $X(t)$

## 5. Specyfikacja wewnętrzna

Model zaimplementowano w środowisku *MATLAB R2015a*. Nazwa głównej funkcji programu to *Proliferacja\_komorek\_nowotworowych*. Utworzono także graficzny interfejs użytkownika (*GUI*) o tej samej nazwie.

Parametry przyjmowane na wejściu to:

- wspomniane wcześniej (rozdział 3.) stałe -  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  o jednostce  $[1/h]$ ,
- początkowa liczba komórek proliferujących ( $P(0)$ ) i uspokoionych ( $Q(0)$ ),
- $X(t) = const$  - maksymalne (stałe) stężenie leku (TPT) w osoczu podawanego poprzez kroplówkę,
- *Cykl podawania TPT* - zakres czasowy podawania leku,
- $T$  - czas symulacji.

W programie znajduje się rozwiązanie modelu, które następnie wyświetlane jest w GUI.

Są to przebiegi czasowe funkcji  $P(t)$  i  $Q(t)$ , tzn. liczba komórek proliferujących  $P$  i uspokoionych  $Q$ .



Dodatkową informacją zwrotną dla użytkownika jest przybliżona objętość i promień guza, które obliczane są przy założeniach:

1. na  $1 \text{ cm}^3$  przypada  $10^9$  komórek,
2. guz ma kształt kuli.

Objętość kuli jest obliczana ze wzoru:

$$V_k = \frac{4}{3} \pi r_k^3, \quad 5.1$$

gdzie:  $V_k$  – objętość kuli,  $r_k$  – promień kuli. Natomiast objętość guza jest wyznaczana z zależności:

$$V_g(t) = \frac{P(t) + Q(t)}{10^9} [\text{cm}^3], \quad 5.2$$

gdzie  $V_g(t)$  - objętość guza w chwili czasowej  $t$ ,  $P(t)$  i  $Q(t)$  - liczba komórek proliferujących i uspokoionych w chwili czasowej  $t$ . Stąd (wzór 5.1 i 5.2) promień istniejącego guza  $r_g$  to:

$$r_g = \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi} V_g}. \quad 5.3$$

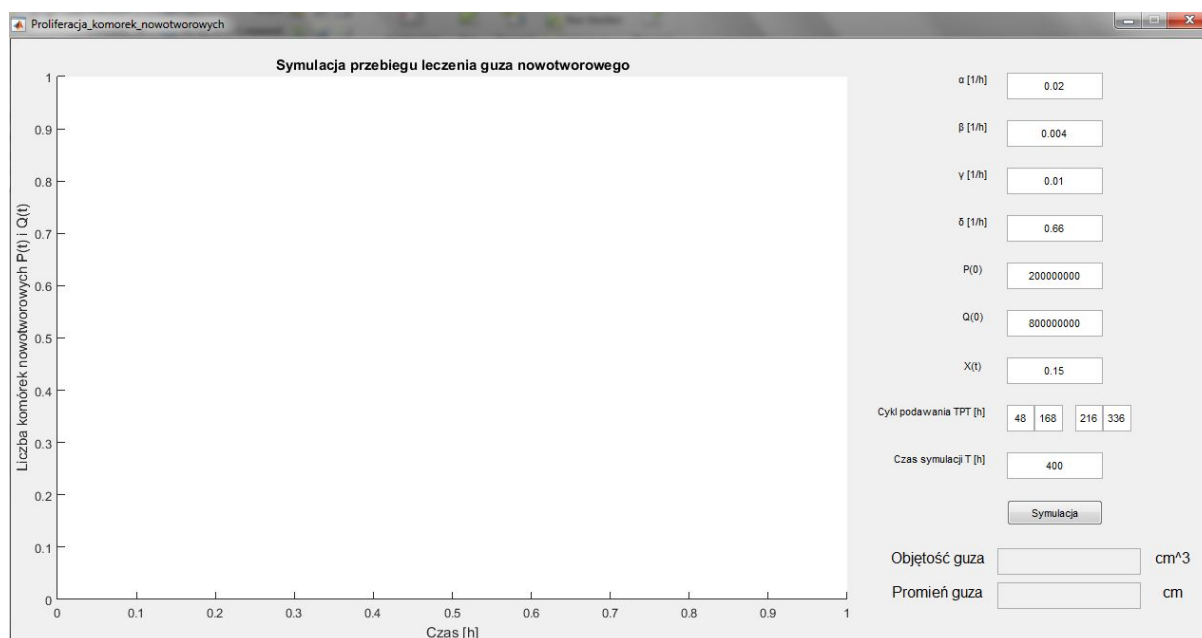
## 6. Specyfikacja zewnętrzna

Po uruchomieniu programu pokazuje się okno graficznego interfejsu użytkownika (Rys. 6.2) z wpisanymi przykładowymi parametrami początkowymi (Rys. 6.1).

Nazwa parametru	Wartość początkowa
$\alpha [1/h]$	0,02
$\beta [1/h]$	0,004
$\gamma [1/h]$	0,01
$\delta [1/h]$	0,66
$P(0)$	200000000
$Q(0)$	800000000
$X(t)$	0,15
Cykl podawania TPT [h]	[48 168 216 336]
Czas symulacji $T$ [h]	400

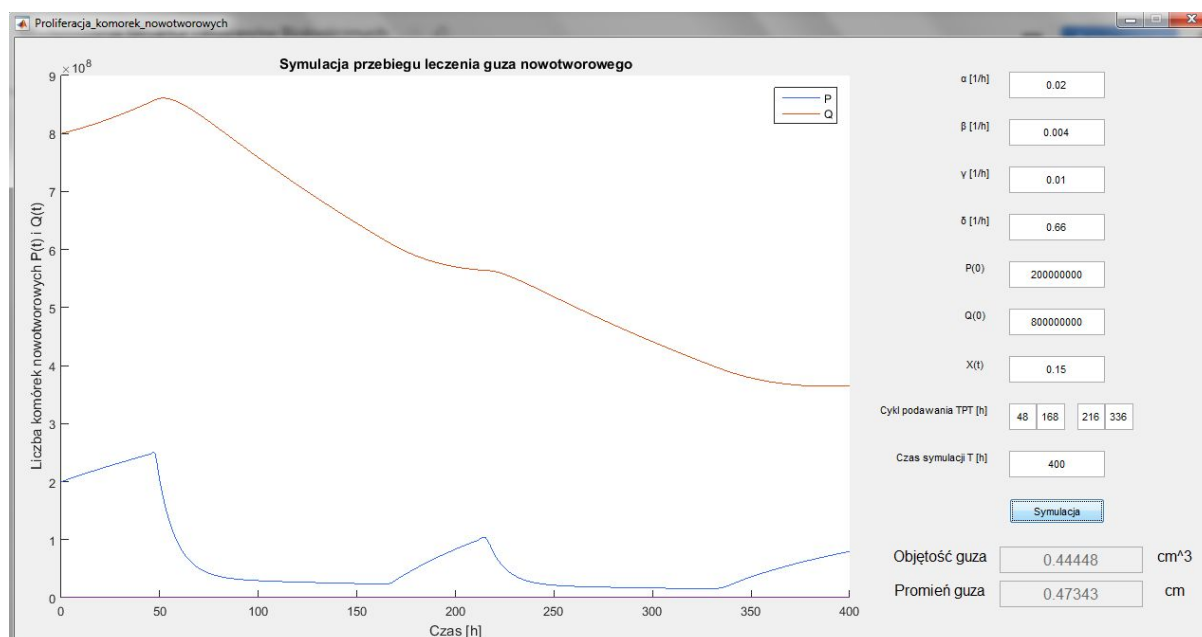
Rys. 6.1 Tabela z domyślnymi wartościami parametrów programu

Wartości te można edytować po naciśnięciu odpowiedniego pola lewym przyciskiem myszy.



Rys. 6.2 Graficzny interfejs użytkownika - start programu, przykładowe wartości parametrów

Następnie należy przycisnąć lewym klawiszem myszy przycisk *Symulacja*, po czym nastąpi wyświetlenie wykresów funkcji  $P(t)$  i  $Q(t)$  na wykresie o tytule *Symulacja przebiegu leczenia guza nowotworowego*. Ponadto, w oknach *Objętość guza* oraz *Promień guza* pojawią się wartości wyznaczone na podstawie podanych warunków początkowych (Rys. 6.3).



Rys. 6.3 Wynik przykładowej symulacji leczonego guza nowotworowego metodą chemioterapii z wykorzystaniem leku TPT

## 7. Analiza wyników

W pracy podjęto próby modelowania przebiegu leczenia guza nowotworowego za pomocą utworzonej aplikacji.

### 7.1. Scenariusz I

Analiza wpływu zmian współczynnika proliferacji  $\alpha$  na rozwój guza nowotworowego dla jednego cyklu dawkowania leku [5 2 5 10], co jest równoznaczne z czasem symulacji  $T = 576\text{h}$  (22 doby). Wartość współczynnika  $\alpha$  zmieniano doświadczalnie, natomiast wartości pozostałych parametrów pozostawiono domyślne (Rys. 6.1). W tabeli poniżej przedstawiono zadawane wartości  $\alpha$  oraz odpowiadające im wartości liczby komórek proliferujących  $P(t)$ , uspokojonych  $Q(t)$  oraz objętości guza w chwili  $t = T$  (Rys. 7.1.1).

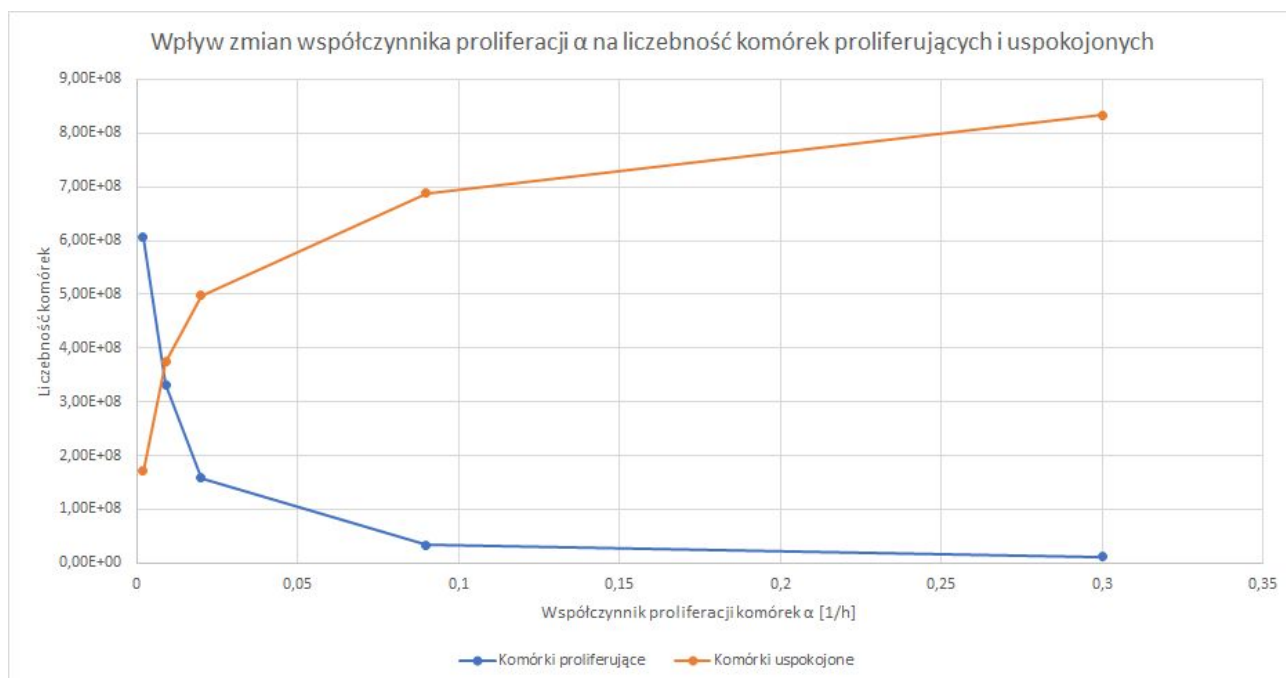
$\alpha$	$P(T)$	$Q(T)$	Objętość guza [ $\text{cm}^3$ ]
0,002	$6,0568 * 10^8$	$1,7159 * 10^8$	0,77727
0,009	$3,3239 * 10^8$	$3,7414 * 10^8$	0,70653
0,02	$1,5788 * 10^8$	$4,9776 * 10^8$	0,65564
0,09	$3,4191 * 10^7$	$6,8865 * 10^8$	0,72284
0,3	$1,1498 * 10^7$	$8,3406 * 10^8$	0,84556

Rys. 7.1.1 Tabela zawierająca badane wartości współczynnika proliferacji  $\alpha$  oraz uzyskane wyniki

Zmiany objętości guza oraz liczebności komórek proliferujących i uspokojonych pod wpływem zmian parametru  $\alpha$  przedstawiają poniższe wykresy (Rys. 7.1.2 i 7.1.3).



Rys. 7.1.2 Zmiana objętości guza nowotworowego w zależności od zmiany wartości współczynnika proliferacji  $\alpha$



Rys. 7.1.3 Zmiana liczebności komórek proliferujących i uspokoonych w zależności od zmiany wartości współczynnika proliferacji  $\alpha$

Wnioski:

- objętość guza maleje wraz ze wzrostem wartości współczynnika proliferacji  $\alpha$  do osiągnięcia  $\alpha = 0,02$ , następnie objętość zaczyna wzrastać wraz ze wzrostem tego parametru (Rys. 7.1.2);

- wraz ze wzrostem współczynnika proliferacji  $\alpha$ , rośnie liczebność komórek uspokoionych, a maleje komórek proliferujących (Rys. 7.1.3);
- mimo, że wzrost parametru  $\alpha$  powoduje zwiększenie stosunku liczby komórek uspokoionych do proliferujących (Rys. 7.1.3), to nie powinien on mieć większej wartości niż  $\alpha = 0,02$ , ponieważ w takim przypadku sumaryczna liczba komórek nowotworowych rośnie (Rys. 7.1.2) zamiast maleć;

## 7.2. Scenariusz II

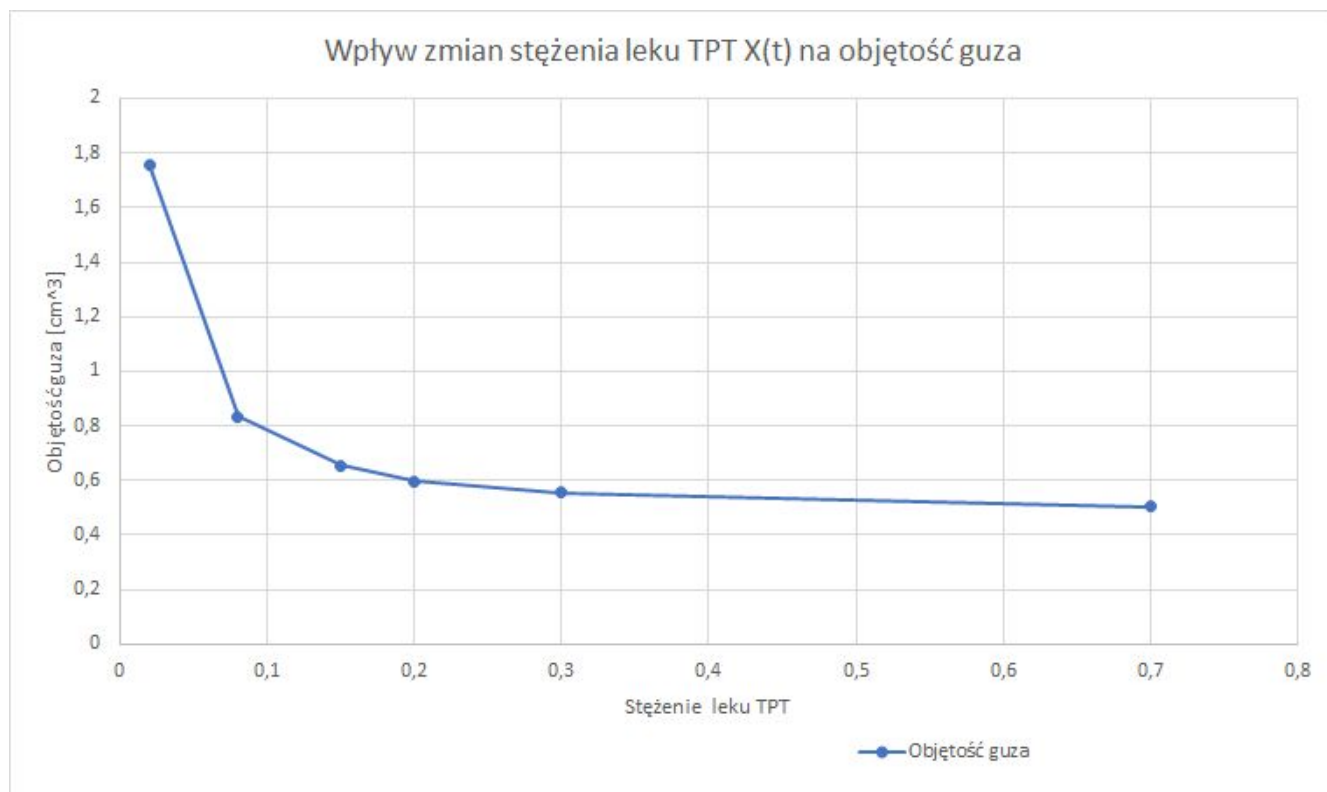
Analiza wpływu zmian stężenia  $X(t)$  podawanego leku TPT na rozwój guza nowotworowego dla jednego cyklu dawkowania leku [5 2 5 10], co jest równoznaczne z czasem symulacji  $T = 576h$  (22 doby).

Wartość współczynnika  $X(t)$  zmieniano doświadczalnie, natomiast wartości pozostałych parametrów pozostawiono domyślne (Rys. 6.1). W tabeli poniżej przedstawiono zadawane wartości  $X(t)$  oraz odpowiadające im wartości liczby komórek proliferujących  $P(t)$ , uspokoionych  $Q(t)$  oraz objętości guza w chwili  $t = T$  (Rys. 7.1.1).

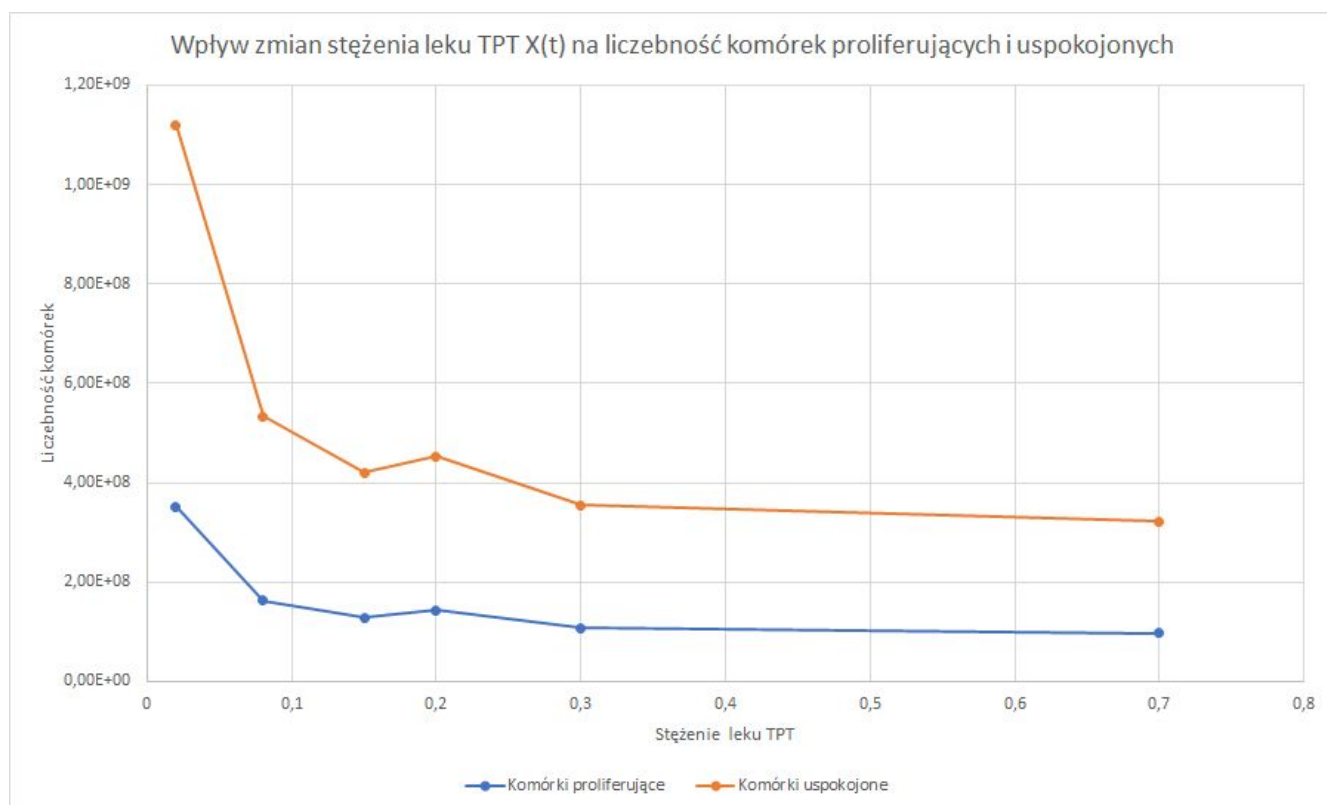
$X(T)$	$P(T)$	$Q(T)$	Objętość guza [ $cm^3$ ]
0,02	$3,5184 * 10^8$	$1,1198 * 10^9$	1,7583
0,08	$1,6314 * 10^8$	$5,3267 * 10^8$	0,83394
0,15	$1,2793 * 10^8$	$4,2058 * 10^8$	0,65564
0,2	$1,4373 * 10^8$	$4,532 * 10^8$	0,59693
0,3	$1,0688 * 10^8$	$3,5398 * 10^8$	0,5562
0,7	$9,7063 * 10^7$	$3,2234 * 10^8$	0,50235

Rys. 7.2.1 Tabela zawierająca badane wartości stężenia  $X(t)$  leku TPT oraz uzyskane wyniki

Na poniższych wykresach (Rys. 7.2.2 i 7.2.3) przedstawiono wpływ zmian stężenia  $X(t)$  podawanego leku TPT na zmianę liczebności komórek proliferujących i uspokoionych guza oraz na objętość guza.



Rys. 7.2.2 Zmiana objętości guza nowotworowego w zależności od zmiany wartości stężenia  $X(t)$  leku TPT



Rys. 7.2.3 Zmiana objętości guza nowotworowego w zależności od zmiany wartości stężenia  $X(t)$  leku TPT

Wnioski:

- Zarówno objętość guza, jak i liczebność komórek proliferujących i uspokoionych, maleje wraz ze wzrostem stężenia  $X(t)$  leku TPT (Rys. 7.2.2 i Rys. 7.2.3);
- Po przekroczeniu wartości  $X(t) = 0,3$ , liczebność komórek oraz objętość guza nadal maleją, lecz znacznie wolniej niż przy mniejszych wartościach  $X(t)$  (Rys. 7.2.2 i Rys. 7.2.3);
- W związku z tym, że im wyższe stężenie leku, tym większe szkody dla organizmu, nie powinno ono przekraczać wartości  $X(t) = 0,3$ , ponieważ powyżej tej wartości nie ma ono znacznego wpływu na wstrzymanie rozwoju guza, natomiast może być szkodliwe dla zdrowych komórek.

### 7.3. Scenariusz III

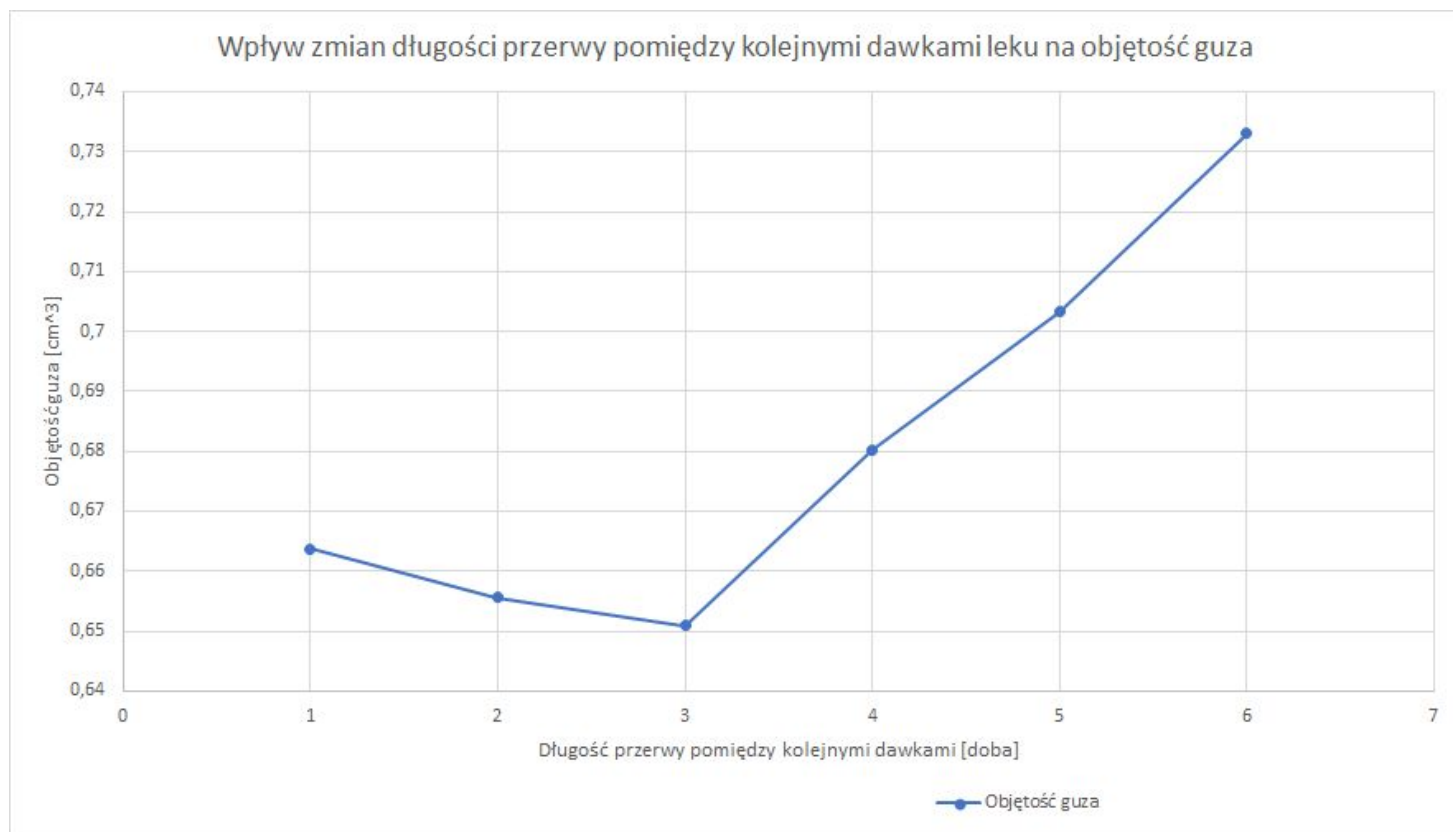
Analiza wpływu zmian w cyklu podawania leku na rozwój guza nowotworowego dla jednego cyklu dawkowania leku.

W każdej z prób zmieniano długość przerwy pomiędzy pierwszym (5 dni) i drugim (5 dni) okresem dawkowania leku, natomiast założono stałą długość przerwy po zakończeniu cyklu przed rozpoczęciem kolejnego - 10 dni. Wartości pozostałych parametrów pozostawiono domyślne (Rys. 6.1). W tabeli poniżej przedstawiono zadawane kombinacje cykli oraz odpowiadające im wartości liczby komórek proliferujących  $P(t)$ , uspokoionych  $Q(t)$  oraz objętości guza w chwili  $t = T$  (Rys. 7.1.1).

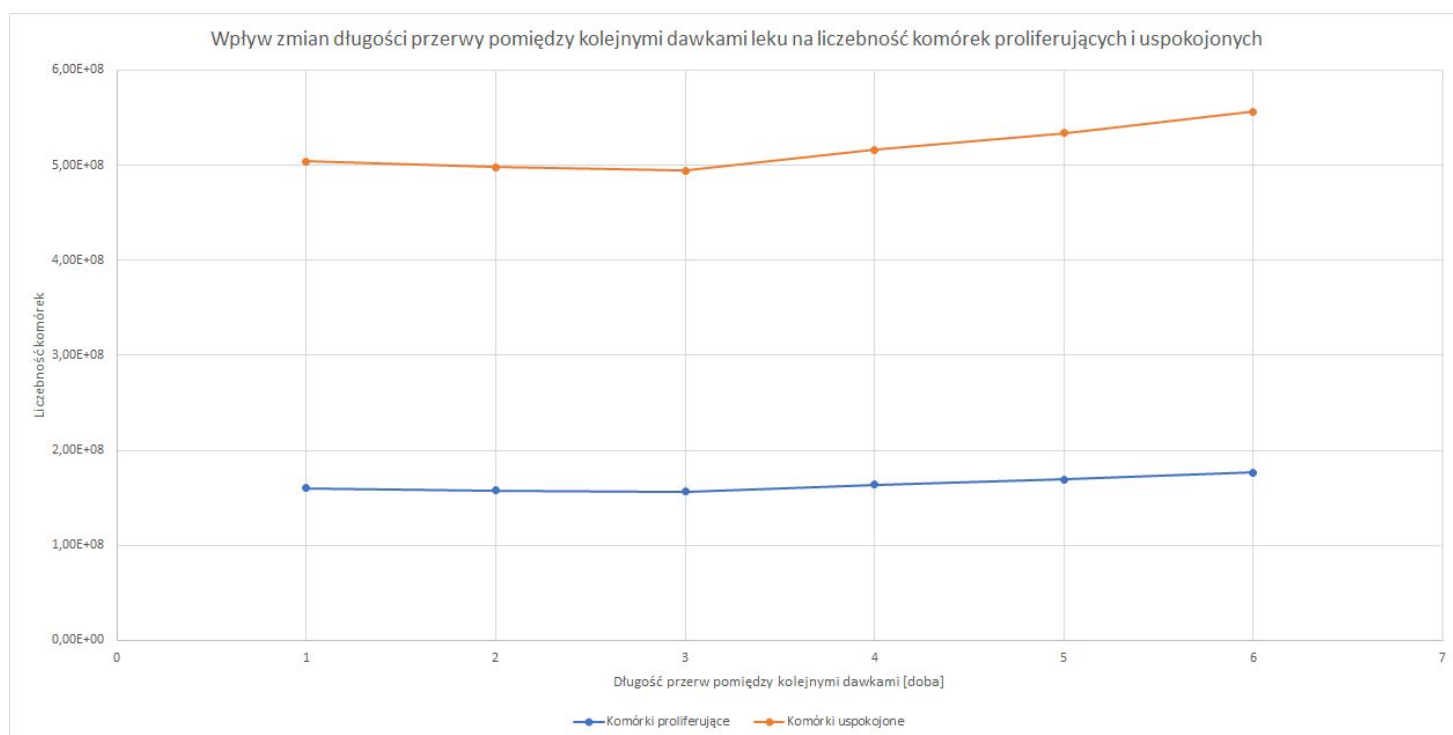
cykl	$T[h]$	$P(T)$	$Q(T)$	Objętość guza [cm <sup>3</sup> ]
[5 1 5 10]	552	$1,5989 \cdot 10^8$	$5,0381 \cdot 10^9$	0,6637
[5 2 5 10]	576	$1,5788 \cdot 10^8$	$4,9776 \cdot 10^8$	0,65564
[5 3 5 10]	600	$1,5677 \cdot 10^8$	$4,9411 \cdot 10^8$	0,65088
[5 4 5 10]	624	$1,639 \cdot 10^8$	$5,1633 \cdot 10^8$	0,68023
[5 5 5 10]	648	$1,6943 \cdot 10^8$	$5,3385 \cdot 10^8$	0,70328
[5 6 5 10]	672	$1,7659 \cdot 10^8$	$5,5644 \cdot 10^8$	0,73303

Rys. 7.3.1 Tabela zawierająca opis kolejnych cykli oraz uzyskane wyniki

Na poniższych wykresach (Rys. 7.3.2 i 7.3.3) przedstawiono wpływ zmian długości przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami leku na zmianę liczebności komórek proliferujących i uspokoionych guza oraz na objętość guza.



Rys. 7.3.2 Zmiana objętości guza nowotworowego w zależności od długości przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami leku



Rys. 7.3.3 Zmiana liczebności komórek proliferujących i uspokoionych w zależności od długości przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami leku



Wnioski:

- Objętość guza maleje wraz ze wzrostem długości przerwy pomiędzy kolejnymi okresami dawkowania leku w przedziale (1,3) oraz rośnie w przedziale (3,6). Najmniejszą objętość guza wyznaczono przy 3 dniach przerwy pomiędzy okresami dawkowania leku (Rys. 7.3.2);

## 10. Podsumowanie

W projekcie przeprowadzono analizę zmian zachodzących w procesie leczenia guza nowotworowego metodą chemioterapii pod wpływem zmian:

- współczynnika proliferacji  $\alpha$ ,
- stężenia leku TPT,
- długości przerwy pomiędzy dawkami w cyklu podawania leku.

Jako optymalną wartość współczynnika proliferacji wyznaczono  $\alpha = 0,02$  (Rys. 7.1.2). Jest to wartość, dla której objętość guza po jednym cyklu jest najmniejsza (w stosunku do pozostałych badanych wartości  $\alpha$ ). W związku z tym, najefektywniejszym byłby taki lek, przy którym ta wartość byłaby możliwa do osiągnięcia.

Wykazano (Rys. 7.2.2), że zwiększenie stężenia podawanego leku ma wpływ na zmniejszenie objętości guza tylko do wartości stężenia  $X(t) = 0,3$ . Dla większych stężeń objętość guza pozostaje bez znacznych zmian, natomiast, im wyższe stężenie, tym większy stopień niszczenia zdrowych tkanek. Dlatego też najlepszy efekt możliwy jest do osiągnięcia dla tej wartości (maksymalne zmniejszenie guza przy minimalnym wyniszczeniu zdrowych komórek).

W ostatnim scenariuszu, udowodniono, że efekt leczenia zależy również od długości przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami leku oraz, że dłuższa przerwa nie musi oznaczać lepszego wyniku. Spośród badanych wartości  $x$ , dla wybranego cyklu:  $[5 \times 5 \ 10]$ , gdzie  $x$  to długość przerwy (liczba dni), jako optymalną wyznaczono  $x = 3$  dni (Rys. 7.3.2).

Należy pamiętać, że w pracy opisano konkretny rodzaj nowotworu - neuroblastomę, dlatego wyniki dla innych przypadków mogą się różnić od zamieszczonych. Ponadto, proces leczenia może mieć różny przebieg w zależności, między innymi, od cech osobniczych pacjenta.

## 9. Bibliografia

1. R. Tadeusiewicz, „Biocybernetyka. Metodologiczne podstawy dla inżynierii biomedycznej.”, PWN 2013
2. M. Kostur, „Modelowanie wzrostu komórek nowotworowych”
3. Mariusz Bodzioch, „Matematyka życia, czyli jak równania pomagają współczesnej medycynie”
4. Urszula Foryś, „Krzywa Gompertza w opisie procesów nowotworowych: spojrzenie matematyka”