

Spis treści

1.	<i>Wstęp</i>	1
1.1	Cel pracy	1
1.2	Układ pracy	2
2.	<i>Wprowadzenie teoretyczne</i>	3
2.1	Procesy nowotworowe	3
2.2	Budowa układu immunologicznego i jego znaczenie w procesie leczenia nowotworów	5
2.2.1	Komórki NK	7
2.2.2	Limfocyty typu T	9
2.2.3	Interleukiny	10
3.	<i>Leczenie nowotworów</i>	14
3.1	Chemioterapia	14
3.2	Immunoterapia	16
3.2.1	Nieswoista bierna immunoterapia	18
3.2.2	Swoista bierna immunoterapia	18
3.2.3	Nieswoista czynna immunoterapia	18
3.2.4	Swoista czynna immunoterapia	19
3.3	Leczenie skojarzone	19
4.	<i>Model matematyczny</i>	20
4.1	Założenia modelu	20
4.2	Model nieuwzględniający procesu leczenia	22
4.2.1	Równania i opis modelu	22
4.3	Model leczonego guza	25
4.3.1	Równania i opis modelu	25
5.	<i>Symulacje - wprowadzenie</i>	27
6.	<i>Symulacje modelu rozwoju nieleczzonego guza</i>	31
6.1	Scenariusz I – zmiana początkowej liczby komórek nowotworowych	31
6.2	Scenariusz II – zmiana początkowej liczby limfocytów krążących	36

7. Leczenie metodą chemioterapii – symulacje wykonane dla modelu leczonego guza	39
7.1 Scenariusz I – zmiana długości cyklu	40
7.2 Scenariusz II – zmiana dawki dozowanego cytostatyka	44
7.3 Scenariusz III – zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu	49
7.4 Scenariusz IV – zmiana liczby powtórzeń cyklu	53
7.5 Scenariusz V – zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii	57
8. Leczenie metodą immunoterapii – symulacje wykonane dla modelu leczonego guza	61
8.1 Scenariusz I – zmiana początkowej wielkości guza	62
8.2 Scenariusz II – zmiana dawki IL-2 V_I	66
8.3 Scenariusz III – zmiana dawki TIL V_L	70
8.4 Scenariusz IV – zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2	74
8.5 Scenariusz V – zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii	78
9. Leczenie metodami skojarzonymi – symulacje wykonane dla modelu leczonego guza	82
9.1 Scenariusz I – zmiana warunków początkowych chemioterapii	84
9.1.1 Zmiana długości cyklu chemioterapii	85
9.1.2 Zmiana dawki dozowanego cytostatyka	88
9.1.3 Zmiana liczby powtórzeń cyklu chemioterapii	91
9.1.4 Zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii	94
9.2 Scenariusz II – zmiana warunków początkowych immunoterapii	97
9.2.1 Zmiana dawki IL-2	98
9.2.2 Zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 dla leczenia bez wykorzystania TIL	101
9.2.3 Zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii dla leczenia bez wykorzystania TIL	103
9.3 Scenariusz III – zmiana warunków początkowych immunoterapii (dawki IL-2 V_I) w celu uzyskania pozytywnego efektu leczenia dla określonych warunków początkowych chemioterapii (bardzo małej dawki cytostatyka V_M)	106
10. Podsumowanie	110
11. Perspektywy rozwoju	113
11.1 Interferony	113
11.2 Nowa odmiana limfocytów typu T	114
12. Dodatek	116
12.1 Tabela skrótów	116

Spis rysunków

2.1	Podział (pola pomarańczowe, niebieskie i różowe) oraz funkcje i cechy charakterystyczne (pola szare) limfocytów typu T [13].	13
5.1	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla wartości początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1 \cdot 10^6$. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po czasie $T_r \approx 7$ dni (168 godzin).	28
5.2	Schemat przeprowadzonych w niniejszej pracy analiz rozwoju guza, bez i z uwzględnieniem terapii.	30
6.1	Wyniki obserwowane w ostatnim dniu symulacji $T_k = 120$ dni. Liczba komórek nowotworowych oraz długość promienia nowotworu [mm] w ostatnim (120) dniu symulacji w zależności od początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$	33
6.2	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji - brak leczenia, scenariusz I	34
6.3	Wyniki obserwowane w ostatnim dniu symulacji $T_k = 120$ dni. Liczba komórek nowotworowych oraz długość promienia nowotworu [mm] w ostatnim (120) dniu symulacji w zależności od początkowej liczby krążących limfocytów $C(0)$	37
6.4	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji - brak leczenia, scenariusz II	38
7.1	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytostatyka - chemioterapia, scenariusz I, zmiana długości cyklu	42
7.2	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytostatyka - chemioterapia, scenariusz II, zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M	46
7.3	Dzień regresji nowotworu w zależności od dawki dozowanego cytostatyka V_M	47
7.4	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki dozowanego cytostatyka V_M	47
7.5	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytostatyka - chemioterapia, scenariusz III, zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu	51

7.6	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotastyka - chemioterapia, scenariusz IV, zmiana liczby powtórzeń cyklu chemioterapii	55
7.7	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotastyka - chemioterapia, scenariusz V, zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii	59
7.8	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dnia rozpoczęcia chemioterapii (dozowania cytostatyka).	60
8.1	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia IL-2 - immunoterapia, scenariusz I, zmiana wielkości guza w dniu rozpoczęcia immunoterapii	64
8.2	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia IL-2 - immunoterapia, scenariusz II, zmiana dawki IL-2 V_I	68
8.3	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki IL-2 V_I	69
8.4	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia IL-2 - immunoterapia, scenariusz III, zmiana dawki TIL V_L	72
8.5	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia IL-2 - immunoterapia, scenariusz IV, zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 dla leczenia z wykorzystaniem TIL	76
8.6	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia IL-2 - immunoterapia, scenariusz V, zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2 lub TIL)	80
9.1	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotastyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii	83
9.2	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotastyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana długości cyklu	86
9.3	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od długości cyklu chemioterapii w leczeniu skojarzonym.	86
9.4	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotastyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M	89
9.5	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki dozowanego cytostatyka V_M w leczeniu skojarzonym.	90
9.6	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotastyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana liczby powtórzeń cyklu chemioterapii	92

9.7	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od liczby powtórzeń cyklu chemioterapii w leczeniu skojarzonym.	93
9.8	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotatyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii	95
9.9	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotatyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz II, zmiana dawki IL-2 V_I	99
9.10	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki IL-2 V_I w leczeniu skojarzonym.	100
9.11	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotatyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz II, zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 dla leczenia bez wykorzystania TIL	102
9.12	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotatyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz II, zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) dla leczenia bez wykorzystania TIL	104
9.13	Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) w leczeniu skojarzonym.	105
9.14	Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia cytotatyka i IL-2 - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz III, zmiany dawki IL-2 V_I konieczne do uzyskania określonych warunków chemioterapii (9.9)	109

Spis tabel

2.1	Mechanizmy obronne odporności swoistej i nieswoistej [13].	5
4.1	Parametry modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór bez uwzględnienia procesu leczenia.	24
4.2	Dodatkowe parametry modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia.	26
5.1	Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór bez uwzględnienia procesu leczenia [1].	27
5.2	Wartości parametrów (nazwy w Tab. 4.1) modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór bez oraz z uwzględnieniem procesu leczenia dla pacjenta 1 [1].	27
5.3	Warunki początkowe dla modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia.	29
5.4	Wartości dodatkowych parametrów modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia. . .	29
6.1	Wyniki symulacji - brak leczenia, scenariusz I	32
6.2	Wyniki symulacji - brak leczenia, scenariusz II	36
7.1	Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia za pomocą chemioterapii.	39
7.2	Wyniki symulacji - chemioterapia, scenariusz I, zmiana długości cyklu .	41
7.3	Wyniki symulacji - chemioterapia, scenariusz II, zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M	45
7.4	Wyniki symulacji - chemioterapia, scenariusz III, zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu	50
7.5	Wyniki symulacji - chemioterapia, scenariusz IV, zmiana liczby powtórzeń cyklu chemioterapii	54
7.6	Wyniki symulacji - chemioterapia, scenariusz V, zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii	58
8.1	Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia za pomocą immunoterapii.	61

8.2	Wyniki symulacji - immunoterapia, scenariusz I, zmiana wielkości guza w dniu rozpoczęcia immunoterapii	63
8.3	Wyniki symulacji - immunoterapia, scenariusz II, zmiana dawki IL-2 V_I	67
8.4	Wyniki symulacji - immunoterapia, scenariusz III, zmiana dawki TIL V_L	71
8.5	Wyniki symulacji - immunoterapia, scenariusz IV, zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 dla leczenia z wykorzystaniem TIL	75
8.6	Wyniki symulacji - immunoterapia, scenariusz V, zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2 lub TIL)	79
9.1	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana długości cyklu	85
9.2	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M	88
9.3	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana liczby powtórzeń cyklu chemioterapii	91
9.4	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz I, zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii	94
9.5	Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia za pomocą chemioterapii.	97
9.6	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz II, zmiana dawki IL-2 V_I	98
9.7	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz II, zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 dla leczenia bez wykorzystania TIL	101
9.8	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz II, zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) dla leczenia bez wykorzystania TIL	103
9.9	Warunki początkowe chemioterapii dla modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia metodami skojarzonymi.	106
9.10	Wyniki symulacji - leczenie skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii, scenariusz III, zmiany dawki IL-2 V_I przy określonych warunkach chemioterapii (9.9)	107
12.1	Skróty wykorzystane w pracy	116

1. Wstęp

W pracy przedstawiono model, który opisuje odpowiedź układu immunologicznego na rozwijający się w organizmie nowotwór. Model ten oparty jest na modelu de Pillis [1]. Obejmuje on rozwój komórek nowotworowych w organizmie oraz odpowiedź komórek układu immunologicznego w tym, tak zwanych „naturalnych zabójców” (ang. Natural Killer cells (NK)), limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących. W pracy model ten został poddany modyfikacji (w oparciu o model de Pillis [1]) polegającej na uwzględnieniu procesu leczenia nowotworu skojarzonymi metodami chemioterapii (z użyciem leku cytostatycznego) oraz immunoterapii z użyciem pewnej grupy cytokin¹, tj. interleukin-2 (IL-2) oraz limfocytów naciekających nowotwór TIL (ang. Tumor-Infiltrating Lymphocytes²).

1.1 Cel pracy

Celem pracy było:

- zaimplementowanie modelu rozwoju nowotworu w organizmie z uwzględnieniem leczenia skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii,
- przeprowadzenie symulacji leczenia nowotworu metodą chemioterapii, immunoterapii oraz skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii,
- analiza rozwiązań modelu nieuwzględniającego leczenia (dla zmian początkowej liczby komórek nowotworowych oraz limfocytów krążących),
- analiza rozwiązań modelu opisującego leczenie wyłącznie metodą chemioterapii (dla zmian długości cyklu, dawki dozowanego cytostatyka, liczby powtórzeń cyklu oraz dnia rozpoczęcia chemioterapii),
- analiza rozwiązań modelu opisującego leczenie wyłącznie metodą immunoterapii (dla zmian początkowej liczby komórek nowotworowych, dawki IL-2, dawki TIL, liczby powtórzeń cyklu IL-2 oraz dnia rozpoczęcia immunoterapii),

¹ Cytokiny – białka o niskiej masie cząsteczkowej biorące udział w przekazywaniu informacji pomiędzy komórkami; odgrywają istotną rolę w odpowiedzi zapalnej, apoptozie, wzroście i różnicowaniu komórek [2].

² Limfocyty naciekające nowotwór TIL - pewien rodzaj komórek układu immunologicznego, które przedostają się z krwi do nowotworu pacjenta; limfocyty te potrafią rozpoznawać i niszczyć komórki nowotworowe; w terapii nowotworowej, limfocyty TIL są pobierane z guza pacjenta, następnie namnażane w laboratorium i przetaczane ponownie do organizmu pacjenta w celu wzmocnienia jego układu odpornościowego [3].

- analiza rozwiązań modelu opisującego leczenie zarówno metodą chemioterapii, jak i immunoterapii (dla zmian warunków początkowych chemioterapii, warunków początkowych immunoterapii, kolejności wdrożenia poszczególnych terapii oraz dla pacjentów o różnej kondycji układów immunologicznych).

1.2 Układ pracy

Praca składa się z następujących części:

- wstępu teoretycznego zawierającego informacje na temat rodzajów nowotworów i sposobów ich rozwoju oraz niektórych metod ich leczenia, a także dotyczących budowy i sposobu działania układu immunologicznego,
- przedstawienia zaimplementowanego modelu, na którym przeprowadzano symulacje (założeń, równań, opisu, parametrów),
- opisu dokonanych symulacji i scenariuszy, według których zostały przeprowadzone,
- analizy wyników symulacji i wynikających z nich wniosków,
- podsumowania oraz perspektyw rozwoju niniejszej pracy.

2. Wprowadzenie teoretyczne

2.1 Procesy nowotworowe

Nowotworem określa się nieprawidłowe komórki w organizmie, których wzrost odbywa się w sposób niekontrolowany [4,5]. Czasami (najczęściej w przypadku zmian zapalnych) naprzemiennie z pojęciem nowotwór, stosowane jest określenie guz [6]. W zdrowym organizmie występuje równowaga pomiędzy tempem podziałów komórek a ich obumieraniem. W przypadku nowotworu ginie mniej komórek niż przybywa [7]. W efekcie spontanicznej proliferacji komórek nowotworowych składająca się z nich struktura zaczyna niszczyć narząd, w którym wystąpił proces nowotworowy. Niektóre z komórek nowotworowych mogą oderwać się od pozostałych, przedostać się do naczyń krwionośnych i limfatycznych, a w konsekwencji dawać przerzuty do innych narządów [5]. Powstawanie nowotworu wiąże się z wieloma zmianami materiału genetycznego. Rozpoczęcie tego procesu zależy zarówno od wielkości zmiany, jak i miejsca, w którym wystąpiła [7].

Transformacja komórkowa oznacza wielostopniowy proces, podczas którego na każdym etapie zachodzą zmiany genetyczne prowadzące do zaburzeń wzrostu komórek prawidłowych [6].

Na powierzchni komórek nowotworowych pojawiają się zmienione albo obce antygeny, natomiast zanikają cząsteczki charakterystyczne dla komórek własnych organizmu. Zmiany te, zazwyczaj są rozpoznawane przez układ odpornościowy, co umożliwia skuteczną walkę z komórkami nowotworowymi. Jednak rozwojowi nowotworu często towarzyszy aktywacja różnych mechanizmów maskujących obecność komórek złośliwie transformowanych, które powodują, że komórki te stają się „niewidoczne” dla układu immunologicznego. Na tych mechanizmach maskujących skupia się immunoterapia, która jest jednym ze sposobów leczenia nowotworów [8].

Jedną z głównych przyczyn występowania procesów nowotworowych, są pojawiające się zmiany genetyczne związane z różnymi zmianami fizjologicznymi zachodzącymi w komórce, w szczególności z [6]:

- samowystarczalnością w wytwarzaniu sygnałów do wzrostu,
- niewrażliwością na inhibitory sygnałów wzrostu,
- unikaniem programowanej śmierci,
- nieograniczonym potencjałem replikacyjnym,
- podtrzymywaniem angiogenezy,

- inwazją tkankową,
- przerzutami,
- unikaniem destrukcji immunologicznej.

Oprócz wyżej wymienionych zmian zachodzących w komórce, warto także zwrócić uwagę na zmiany systemów naprawy DNA oraz zmiany systemów regulujących podstawowe procesy komórkowe (na przykład wzrost, różnicowanie, apoptozę¹). Na skutek modyfikacji systemów naprawczych dochodzi do szybkiej i dużej niestabilności genomu. Zmiany w systemach regulujących, powodują z kolei, powolny proces zaburzenia homeostazy komórki oraz stopniowo narastającą niestabilność genomu. Choroby nowotworowe w większości rozwijają się na skutek zmian w systemach regulujących, dlatego od pojawienia się początkowej zmiany do klinicznego wykrycia guza mija zazwyczaj wiele lat [7].

Mechanizmy genetyczne, leżące u podstaw wyżej wymienionych zmian fizjologicznych, mogą różnić się dla poszczególnych nowotworów, jednak to właśnie zmiany fizjologiczne są wspólne dla większości nowotworów i to one odpowiadają zarówno za przeżycie, jak i rozrost nowotworu [6].

¹ Apoptoza – śmierć programowana, śmierć samobójcza komórki zachodząca w warunkach fizjologicznych [9].

2.2 Budowa układu immunologicznego i jego znaczenie w procesie leczenia nowotworów

Na układ immunologiczny składają się mechanizmy odporności swoistej (nabytej), jak i nieswoistej (wrodzonej) [10–12]. Ich podział przedstawia Tab. 2.1.

Mechanizmy odporności nabytej są aktywowane, gdy zawodzą mechanizmy odporności wrodzonej, które np. nie zapobiegają wnikaniu lub nie usuną patogenu [12].

Tab. 2.1: Mechanizmy obronne odporności swoistej i nieswoistej [13].

Odporność		Element układu immunologicznego	Działanie obronne
Nieswoista (wrodzona)	Humoralna	Lizozym	bakterioliza bakterii Gram dodatnich, liza bakterii Gram-ujemnych po usunięciu warstwy liposacharydowej
		Laktoferyna	pozbawienie bakterii dostępu do żelaza poprzez wiązanie go
		Transferyna	pozbawienie bakterii dostępu do żelaza poprzez wiązanie go
		Białka ostrej fazy	aktywacja limfocytów, makrofagów, dopełniacza na drodze klasycznej
		Dopełniacz	uaktywnienie układu dopełniacza
		Interferony	hamowanie transformacji limfocytów pod wpływem mitogenów
	Komórkowa	Fagocyty	fagocytoza
		Eozynofile	produkcja prostoglandyn PGE1 i PGE2, które hamują uwalnianie mediatorów przez komórki tuczne i bazofile
		Komórki K	cytotoksyczność zależna od przeciwciał
		Komórki NK	spontaniczne niszczenie komórek zakażonych wirusem
Swoista (nabyta)	Humoralna	Immunoglobuliny	
		Limfocyty typu B	
	Komórkowa	Limfocyty typu T	

Zasadnicze znaczenie w odporności organizmu mają skóra, błony śluzowe, fagocyty, limfocyty typu T i B², komórki NK, przeciwciała oraz układ dopełniacza [14].

² Limfocyty typu B – wyspecjalizowane komórki układu immunologicznego, których główna funkcja

Układ dopełniacza (komplement) tworzy grupa około 40 białek, które zabezpieczają organizm przed atakiem drobnoustrojów. Wspiera on mechanizmy wrodzonej odporności immunologicznej przez: zabijanie drobnoustrojów za pośrednictwem lizy, chemotaksję komórek fagocytarnych oraz ułatwianie procesu fagocytozy. Komplement aktywowany jest kaskadowo (każdy kolejny składnik aktywuje następny).

Można wyróżnić trzy drogi aktywacji dopełniacza [15]:

- klasyczną,
- alternatywną,
- lektynową.

Klasyczna droga aktywacji komplementu zachodzi z udziałem swoistych immunoglobulin, które związane są z powierzchnią drobnoustrojów. Prowadzi ona do śmierci litycznej komórki docelowej (bakterioliza).

Znacznie szybsza jest droga alternatywna (properdynowa), ponieważ kształtuje się ona od momentu проникnięcia patogenu. W tym przypadku drobnoustroje ulegają spontanicznej opsonizacji³ przez cząsteczki C3b dopełniacza. Ułatwia to ich pochłanianie przez komórki fagocytarne.

Podczas lektynowej drogi aktywacji następuje połączenie cząsteczki cukru obecnej na powierzchni bakterii z lektyną wiążącą mannozę MBL (ang. Mannose Binding Lectin). Ta interakcja prowadzi do rozkładu czynników C2 i C4 układu dopełniacza.

Alternatywna droga aktywacji układu dopełniacza jest podstawowym mechanizmem wrodzonego układu odpornościowego. Organizm uruchamia kaskadę nieswoistych reakcji obronnych zanim pojawią się swoiste w stosunku do mikroorganizmu przeciwciała. Zapewnia to oszczędność czasu, ale alternatywna droga aktywacji oddziałuje także na własne tkanki, co ogranicza sprawne funkcjonowanie wielu regulatorów [15].

Funkcjonowanie mechanizmów nieswoistych jest niezależne od wcześniejszej styczności organizmu z czynnikami patogennymi i pełni funkcję obronną przed infekcjami i chorobami będącymi skutkiem działania czynników środowiskowych. Mechanizmy te cechuje mniejsza precyzja, ale są one zdolne do szybkiego rozpoznawania i niszczenia wnikaających drobnoustrojów. Odporność wrodzoną warunkują między innymi: komórki NK, makrofagi, granulocyty oraz monocyty [10].

Odporność swoista rozpoznaje antygeny⁴ bardzo precyzyjnie. Jej ważnymi elementami są limfocyty typu T, limfocyty typu B, cytokiny oraz przeciwciała. Komórki te są zdolne do wytwarzania nieograniczonej liczby receptorów. Dodatkowo, jeśli dojdzie do ich kontaktu z antygenem wytwarza się pamięć immunologiczna [10], dzięki której

to wytwarzanie przeciwciał [14].

³ Opsonizacja – proces ułatwiający fagocytozę [15].

⁴ Antygeny – związki wywołujące reakcje układu immunologicznego; najczęściej substancje wielko-cząsteczkowe, rozpoznawane swoiście poprzez powierzchniowe receptory limfocytów [12].

przy ponownym zetknięciu komórki danego typu z odpowiednim antygenem wytwarzana odpowiedź immunologiczna jest szybsza i silniejsza [12]. W przypadku limfocytów typu T, typ odpowiedzi swoistej określany jest jako komórkowy (tj. związany z aktywnością komórek układu immunologicznego [15]), natomiast dla limfocytów typu B – humoralny (tj. związany z aktywnością immunoglobulin [15]).

Do mechanizmów swoistej odporności należą [16]:

- aktywność cytokin i chemokin,
- cytokinozależna wrodzona oporność leukocytów i innych komórek,
- zabijanie zakażonych lub nowotworowych komórek przez komórki NK, komplement aktywowany lektynami lub drogą alternatywną,
- opsonizacja i fagocytoza⁵.

Pomimo bardzo dużego znaczenia układu immunologicznego dla organizmu, wiele mechanizmów jego działania pozostaje jeszcze niewyjaśnionych [10].

Znaczącą rolę w oddziaływaniu układu immunologicznego na rozwijający się nowotwór pełnią:

- komórki NK,
- limfocyty T_{CD8+} ,
- interleukiny (IL).

W związku z ważną funkcją wyżej wymienionych komórek, ujęto je w opisywanym modelu, natomiast ich biologiczne znaczenie opisano w dalszej części pracy.

2.2.1 Komórki NK

Ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej pełnią komórki NK (limfocyty NK), czyli limfocyty cytotoksyczne [17] stanowiące populację odrębną od limfocytów typu B i T [13]. Limfocyty NK stanowią około 10% limfocytów obecnych we krwi [8, 11, 17]. Komórki NK to efektorowe komórki cytotoksyczne będące elementem odporności nieswoistej organizmu. Są to duże komórki limfoidalne posiadające umiejętność rozpoznawania wielu konfiguracji molekularnych występujących m.in. na powierzchni komórek własnych, zakażonych wirusem oraz nowotworowych [18]. Ich głównym zadaniem jest niszczenie komórek nowotworowych i zainfekowanych wirusami [11].

Komórki NK są szybkie i skuteczne w działaniu [8]. Limfocyty NK identyfikowane są poprzez ekspresję antygeny powierzchniowego CD56 i jednoczesny brak ekspresji antygeny CD3, a także ekspresję receptorów CD16, CD56 oraz CD57.

⁵ Fagocytoza – usuwanie kompleksów immunologicznych i uszkodzonych komórek (ułatwienie fagocytozy immunologicznej). Efektywne niszczenie drobnoustrojów przez fagocyty [15, 19].

Na podstawie ekspresji receptora CD56 można wyróżnić dwie subpopulacje komórek NK [8, 20]:

- subpopulację komórek $NK_{CD56^{bright}CD16^{-}}$ o dużej ekspresji receptora CD56 i braku ekspresji receptora CD16, które wytwarzają dużą ilość cytokin i występują głównie w tkankach zmienionych chorobowo oraz węzłach chłonnych,
- subpopulację komórek $NK_{CD56^{dim}CD16^{+}}$ o umiarkowanej ekspresji receptora CD56 oraz znacznej ekspresji receptora CD16, które charakteryzują się wysoką cytotoksycznością i występują głównie we krwi obwodowej.

Istnieją liczne efektorowe mechanizmy cytotoksyczności służące komórkom NK do zabijania komórek zakażonych przez wirusy lub komórek nowotworowych. Mechanizmy cytotoksyczności podzielono na cytotoksyczność zależną od ziaren cytolitycznych i cytotoksyczność zależną od receptorów dla cząsteczek z rodziny czynnika martwicy guza TNF (ang. Tumor Necrosis Factor). Komórki NK są aktywowane, gdy komórki docelowe wykazują ekspresję ligandów wiążących się do receptorów komórek NK [18].

Komórki NK mogą wykazywać ekspresję różnych receptorów, np. [18]:

- receptorów naturalnej cytotoksyczności NCRs (ang. Natural Cytotoxicity Receptors),
- lektyno-podobnych receptorów,
- receptorów aktywujących lub hamujących komórki NK.

Zmiany nowotworowe komórek własnych organizmu mogą być usuwane przez limfocyty NK bezpośrednio lub pośrednio (z udziałem innych komórek immunokompetentnych). Do mechanizmów bezpośrednich należy proces naturalnej cytotoksyczności, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał oraz cytotoksyczności indukowanej. W mechanizmach pośrednich największe znaczenie mają interakcje dwukierunkowe komórek NK z komórkami dendrytycznymi DC (ang. Dendritic Cells), limfocytami typu B i T oraz makrofagami. Uwalniane cytokiny będące skutkiem zachodzących interakcji, równocześnie mobilizują komórki biorące udział w interakcji oraz pobudzają je do efektywnego niszczenia komórek nowotworowych [8].

Charakterystyczną cechą komórek NK jest brak markerów czy receptorów antygenowych na ich powierzchni. Działanie komórek NK opiera się na rozpoznawaniu przez receptor pektynowy reszt cukrowych, co umożliwia im cytotoksyczne zniszczenie komórki docelowej, między innymi nowotworowej. Z kolei receptor hamujący komórki typu „zabójcy” KIR (ang. Killer cells Inhibitory Receptor) zmniejsza aktywność komórek NK w sytuacji, gdy rozpoznają one prawidłowe komórki organizmu [10].

Aktywacja komórek NK zależy od wypadkowego działania receptorów aktywujących i hamujących. Pozwala to uniknąć atakowania przez komórki NK niezmienionych komórek własnego organizmu. Głównymi regulatorami aktywności komórek NK są cząsteczki MHC klasy I. Cząsteczki te są obecne na każdej jądrzastej komórce organizmu, dzięki czemu możliwe jest rozpoznawanie zdrowych komórek. Obniżenie ekspresji cząsteczek

MHC klasy I na komórkach nowotworowych umożliwia skierowanie przeciwko nim odpowiedzi komórek NK. Równocześnie, komórka NK musi otrzymać właściwy sygnał z receptorów aktywujących, aby docelowa komórka została zabita. Takimi receptorami w organizmie ludzkim są cząsteczki: NKp30, NKp44, NKp46, CD16 oraz receptory należące do nadrodziny KIR [17]. Pobudzone komórki NK wywołują lizę komórek nowotworowych lub indukują ich apoptozę [8].

Z wiekiem aktywność komórek NK spada (ze względu na zwiększoną liczbę receptorów KIR [11]), co zwiększa ryzyko śmierci spowodowanej ciężką infekcją. Niekorzystnymi czynnikami mającymi wpływ na układ komórek NK są: stres, niska aktywność fizyczna oraz dieta wysokotłuszczowa [10]. Silna aktywność cytotoksyczna komórek NK może być uznana za oznakę dobrego zdrowia [11].

2.2.2 Limfocyty typu T

Jedną z grup limfocytów są limfocyty typu T, które stanowią odrębny rodzaj komórek układu immunologicznego. Limfocyty typu T wytwarzane są w szpiku kostnym [13], a na wczesnym etapie życia płodowego trafiają do grasicy (limfocyty grasiczozależne), gdzie dojrzewają. Następnie opuszczają grasicę i przebywają w różnych narządach układu odpornościowego, na przykład śledzionie, węzłach chłonnych, szpiku kostnym oraz krwi obwodowej. Ich wyspecjalizowaną funkcją jest bezpośrednie atakowanie obcych antygenów, na przykład wirusów czy grzybów. Pełnią także funkcję regulatorową w obrębie układu immunologicznego [14].

Limfocyty typu T oznaczane jako CD8+ dzielą się na limfocyty [13]:

- cytotoksyczne T_c , które odpowiadają za niszczenie komórek i odrzucanie przeszczepów,
- supresyjne T_s , które odpowiadają za hamowanie działania innych limfocytów, reakcji alergicznych i utrzymanie tolerancji immunologicznej na własne antygeny.

Rys. 2.1, na pomarańczowych, niebieskich i różowych polach przedstawia kolejne podziały limfocytów typu T występujących w organizmie. Dodatkowo, na polach szarych krótko opisano funkcję, jaką one pełnią lub wymieniono ich charakterystyczne cechy.

Podstawą procesów immunologicznych jest prezentacja antygenów przez odpowiednie komórki pomocniczym limfocytom Th. Zwykle, komórkami prezentującymi antygen APC (ang. Antigen Presenting Cells) są limfocyty typu B, komórki dendryczne oraz makrofagi. Natomiast, pozostałe komórki prezentujące antygen to limfocyty typu T, eozynofile, fibroblasty oraz keranocyty [13].

Odpowiedź immunologiczna swoista typu komórkowego, w którą zaangażowane są subpopulacje limfocytów typu T, polega na wywołaniu reakcji zwalczania antygeny. Możliwe są dwa typy tej reakcji. W pierwszym z nich funkcję efektorów pełnią limfocyty CD4+, a makrofagi są komórkami pomocniczymi. Drugi typ reakcji zakłada, że limfocyt cytotoksyczny CD8+ jest komórką efektorową, a limfocyt CD4+ pomocniczą. Odporność komórkowa ma za zadanie, przede wszystkim walczyć z zakażeniami,

ale również spełnia ważną rolę w reakcji kontaktowej ze związkami chemicznymi, w odrzuceniu przeszczepu czy tkanek zmienionych nowotworowo jak również w niektórych reakcjach autoimmunologicznych [10]. Między 5 a 6 dekadą życia ustaje czynność grasicy, czego skutkiem są zmiany w subpopulacjach limfocytów typu T. Z wiekiem głównie wzrasta liczba limfocytów CD4+, natomiast zmniejsza się liczba limfocytów supresorywnych i cytotoksycznych CD8+ [10].

Komórki nowotworowe współdziałając z makrofagami TAMs M2 powodują immunosupresję⁶ układu immunologicznego. W początkowym etapie choroby można zaobserwować wzrost poziomu cytokin prozapalnych. Czynniki te hamują cytotoksyczną aktywność makrofagów. Makrofagi TAMs M2 wydzielają związki o działaniu przeciwzapalnym, czego efektem jest między innymi indukcja limfocytów T regulatorowych (T_{reg}) oraz supresja limfocytów T_{CD8+} [21]. Zwiększona ilość T_{reg} hamuje aktywność komórek NK, T_{CD4+} i T_{CD8+} , co przyczynia się do rozrostu nowotworu [22].

2.2.3 Interleukiny

Interleukiny są jedną z grup cytokin. Służą one, między innymi, do komunikacji pomiędzy komórkami układu odpornościowego. Interleukiny to białka produkowane głównie przez leukocyty.

Ze względu na cechy biologiczne, w tym różnice w budowie molekularnej i strukturze, interleukiny zostały zgrupowane w trzy rodziny [23]:

- pierwszą – podzieloną na podrodzinę interleukiny-2 i podrodzinę interferonów (reprezentowaną przez interferon- α (IFN- α) i interferon- β),
- drugą – rodzinę interleukiny-1,
- trzecią – zawierającą interleukinę 17A, B, C, D, F oraz IL-8, 25 i 27, a także IL-31, 32 i 33.

Największe znaczenie wśród interleukin ma IL-2, stymulująca proliferację komórek NK i wzmagająca działanie cytotoksyczne. Poza IL-2, aktywność komórek NK jest stymulowana również przez: IL-12, IL-18, IL-21, IFN- α , IFN- β oraz IFN- γ . Kolejną ważną interleukiną jest IL-15, która jest odpowiedzialna za różnicowanie i cytolityczną aktywność dojrzałych komórek NK. IL-15 ma wpływ na właściwości lityczne komórek NK i może mieć znaczenie w immunoterapii nowotworów.

Bardzo istotna dla odpowiedzi immunologicznej jest interakcja komórek NK z komórkami dendrytycznymi, która zależy od działania cytokin: IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 oraz IL-4. Cytokiny te uwalniane są w miejscu rozwoju odpowiedzi zapalnej zachodzącej z udziałem komórek NK [20].

⁶ Immunosupresja – stan charakteryzujący się osłabieniem bądź zahamowaniem odpowiedzi immunologicznej; dotyczy zarówno odpowiedzi typu humoralnego, jak i komórkowego. Wiąże się ze zmiennymi niedoborami poszczególnych klas przeciwciał (IgG, IgM, IgA) oraz spadkiem liczby i dysfunkcją komórek układu odpornościowego, głównie limfocytów T, ujawniającą się zahamowaniem wytwarzania cytokin [24].

IL-2 i IL-15 są najlepiej poznanymi naturalnymi stymulatorami komórek NK. Interleukiny te wzmacniają aktywność efektorową oraz pobudzają proliferację komórek NK. IL-2 stymuluje także regulatorowe i pomocnicze limfocyty typu T. Natomiast IL-15 jest niezbędnym czynnikiem w utrzymaniu homeostazy komórek NK [8].

IL-2 zidentyfikowano po raz pierwszy jako czynnik wzrostu TCGF komórek T (ang. T Cell Growth Factor). Najważniejszymi komórkami wytwarzającymi IL-2 są limfocyty T_{CD4+} , niektóre limfocyty T_{CD8+} oraz komórki NK aktywowane antygenem czy mitogenem. IL-2 jest produkowana także przez komórki nowotworowe niektórych chłoniaków. IL-2 działa endokrynnie na komórki wykazujące ekspresję jej receptora błonowego oraz autokrynnie na komórki, które ją wytwarzają. W procesie odpowiedzi immunologicznej, IL-2 ma za zadanie modulować układ immunologiczny oraz brać udział w mechanizmach odpornościowych w przypadku zakażeń i nowotworów.

IL-2 jest podstawowym czynnikiem proliferacji komórek efektorowych: aktywowanych limfocytów typu T, limfocytów T_{CD4+} i limfocytów T_{CD8+} . Zwiększa ich czas przeżycia oraz efektywność działania. Pod wpływem IL-2 komórki NK są aktywowane i stymulowane do wydzielania szeregu cytokin. IL-2 oddziałuje również, pośrednio i bezpośrednio, na inne komórki układu odpornościowego, np.: limfocyty typu B, makrofagi lub monocyty [25].

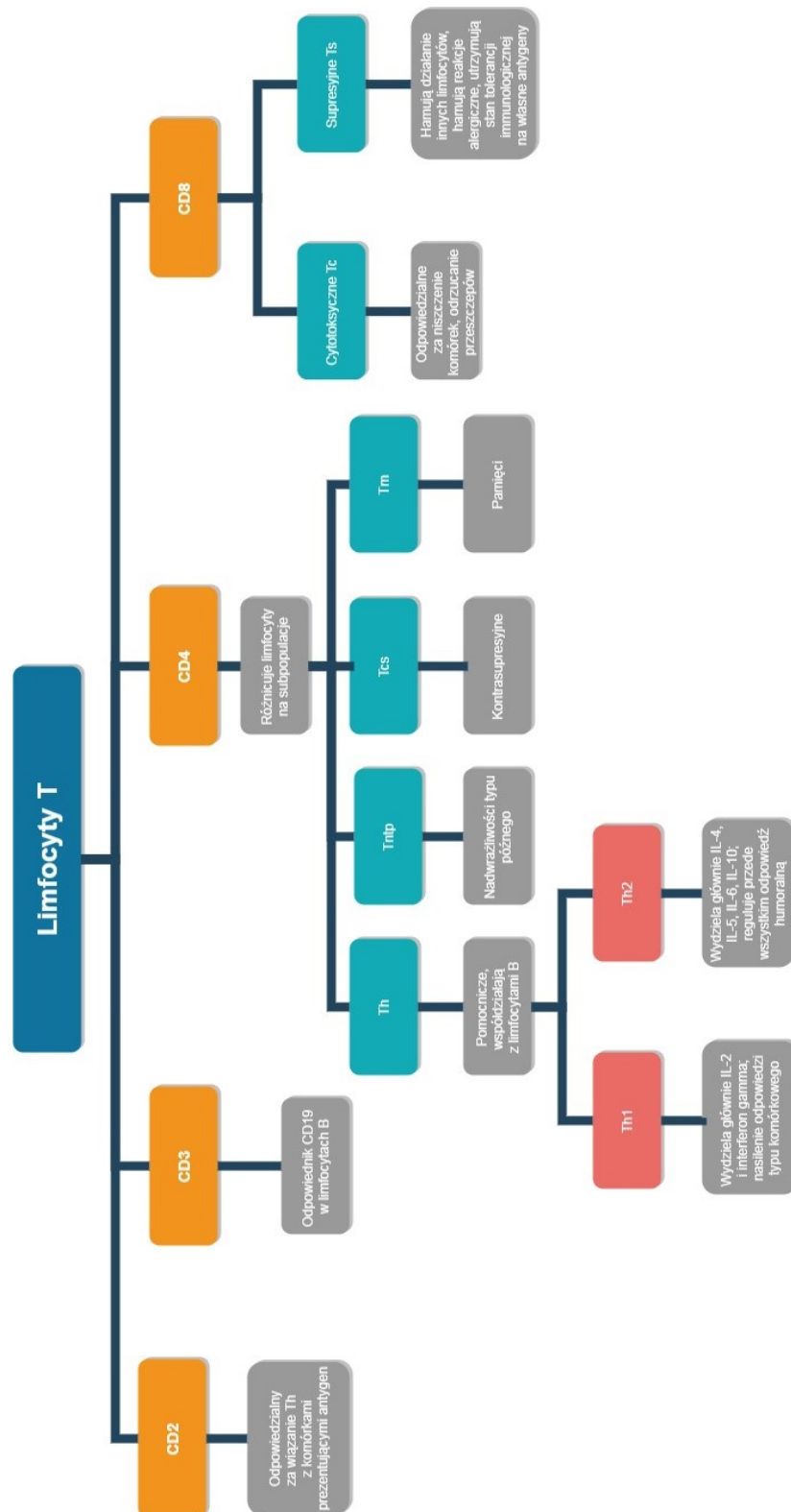
IL-2, wytwarzana przez limfocyty pomocnicze T_{H1} , wspomaga nabytą odpowiedź immunologiczną, podtrzymując proliferację i zwiększając aktywność limfocytów typu T_C i B oraz komórek NK. Dodatkowo, jest odpowiedzialna za indukcję apoptozy komórek aktywowanych i pełni kluczową rolę w powstawaniu limfocytów regulatorowych typu T (T_{reg}) oraz utrzymywaniu ich liczby w organizmie. Bierze również udział w regulacji odpowiedzi immunologicznej i jej wygaszaniu. IL-2 jest niezbędnym czynnikiem w aktywacji i pobudzeniu proliferacji cytotoksycznych limfocytów T_{CD8+} [19].

W („Możliwości wykorzystania komórek NK w immunoterapii nowotworów”, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2020, Tom 26, Nr 1, 8–16 [8]) 1992 roku *Agencja żywności i leków* FDA (ang. Food and Drug Administration) wydała zgodę na zastosowanie IL-2 podczas leczenia raka nerki i czerniaka, mimo pojawiającego się ryzyka ciężkiej toksyczności mogącej prowadzić nawet do zgonu. Ponadto, IL-2 wykazuje krótki okres półtrwania in vivo oraz może stymulować rozwój nowotworu poprzez utrzymanie pomocniczych limfocytów regulatorowych typu T i promowanie śmierci komórek indukowanej aktywacją AICD (ang. Activation-Induced Cell Death) limfocytów efektorowych typu T.

Aby zapobiec niepożądanym efektom, zaprojektowano IL-2 - „superkinę” posiadającą zwiększone powinowactwo do IL-2R β . Dzięki niej wspomagana jest proliferacja limfocytów cytotoksycznych typu T bez wpływu na liczbę limfocytów regulatorowych typu T oraz wzmocniona zostaje odpowiedź przeciwnowotworowa.

Obecnie testuje się niską dawkę IL-2 w formie monoterapii, jak i w połączeniu z adaptywnym transferem komórek NK i limfocytów typu T jako szczepionki. Badania [8] potwierdziły także przeciwnowotworowe działanie IL-15. Wykazano zwiększenie liczby komórek NK i limfocytów typu T cytotoksycznych [8].

IL-6 jest cytokiną o znaczącej roli w rozwoju zespołu wyniszczenia. Wytwarzana jest przez makrofagi, monocyty, fibroblasty, komórki śródbłónka oraz niektóre komórki nowotworowe. IL-6 to jeden z najsilniejszych stymulatorów białek ostrej fazy o działaniu prozapalnym. Jej wzmożone wytwarzanie występuje podczas przebiegu licznych ostrych i przewlekłych zapaleń oraz w obecności nowotworów. Innymi prozapalnymi cytokinami są m. in.: czynnik martwicy guza alfa TNF_α , IL-1, IL-2, IFN- α oraz IFN- γ [7]. Warto wspomnieć, że IL-2, IL-6 i interferony mają właściwości depresyjne [26].



Rys. 2.1: Podział (pola pomarańczowe, niebieskie i różowe) oraz funkcje i cechy charakterystyczne (pola szare) limfocytów typu T [13].

3. Leczenie nowotworów

Leczenie pacjentów onkologicznych, ma na celu osiągnięcie najkorzystniejszego efektu przeciwnowotworowego, ale także zapewnienie choremu jak najlepszej jakości życia. U wielu pacjentów skutek choroby nowotworowej dochodzi do pogorszenia kondycji zdrowotnej, a jedną z najczęstszych dolegliwości jest osłabienie, które może być równocześnie podstawowym objawem zespołu przewlekłego zmęczenia (ZPZ). ZPZ jest powodem ograniczenia codziennej aktywności u ponad 80% [27] pacjentów z nowotworami, u których pojawiające się objawy dotyczą nie tylko sfery fizycznej, lecz również psychicznej i socjalnej. ZPZ powoduje m. in. pogorszenie zdolności koncentracji uwagi, pacjenci zmuszeni są do ograniczenia lub rezygnacji z aktywności zawodowej, co pogarsza ich status ekonomiczny. Zazwyczaj chorzy nie znajdują zrozumienia wśród otoczenia, także wśród osób sprawujących nad nimi specjalistyczną opiekę. Większość onkologów (61% [27]) uważa, że ból towarzyszący chorobie nowotworowej jest najważniejszą dolegliwością u chorych, podczas gdy większość pacjentów (61% [27]) uważa osłabienie za istotniejszą dolegliwość.

Pierwsze objawy ZPZ pojawiają się najczęściej przy rozpoczęciu leczenia, jednak często występują już podczas badań diagnostycznych. U pacjentów poddawanych chemioterapii objawy nasilają się od momentu dożylnego podania cytostatyka, osiągając maksymalne natężenie po 2-3 dniach, następnie stopniowo się zmniejszają.

Ponad 30% chorych odczuwa osłabienie nawet pół roku po zakończeniu chemioterapii, a objawy ZPZ mogą utrzymywać się czasem nawet do 3 lat [27].

3.1 Chemioterapia

Chemioterapia to metoda leczenia, która polega na niszczeniu komórek nowotworowych, drobnoustrojów oraz bakterii za pomocą środków chemicznych. W przypadku nowotworów, stosuje się różne grupy leków, tzw. cytostatyków. Zależnie od indywidualnych cech pacjenta chemioterapia ma ściśle określony przebieg. Leki mogą być stosowane w monoterapii (stosowanie jednego leku cytostatycznego) lub polichemioterapii (stosowanie kilku leków zgodnie z określonym schematem). Leki cytostatyczne podawane są w sekwencjach co kilka dni, tygodni lub stale, bez przerwy w leczeniu [28]. Leki cytostatyczne działają w określonych fazach podziału komórek nowotworowych, zmniejszając lub spowalniając ich proliferację. Najczęściej podawane są w postaci dożylnych wlewów. Skutki uboczne chemioterapii można zaobserwować już po kilku dniach terapii, a czasem nawet po kilku godzinach [28].

Około 10% [7] nowotworów złośliwych można pokonać stosując wyłącznie chemioterapię. Do nowotworów tych można zaliczyć m. in. ostre białaczki u dzieci, raka ko-

smółki oraz większość litych nowotworów u dzieci [7].

Działanie cytostatyków opiera się na hamowaniu podziałów komórkowych limfocytów typu B i T. Część leków działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego, podczas gdy niektóre leki są aktywne wyłącznie w danej fazie cyklu. U pacjentów z nowotworami stosuje się większe dawki niż w przypadku chorób autoimmunizacyjnych. Ze względu na mechanizm działania, leki cytostatyczne można podzielić na [24]

- leki alkilujące,
- antymetabolity,
- antybiotyki cytotoksyczne.

W chorobach nowotworowych często stosuje się pochodne iperytu azotowego będące składnikami leków o działaniu alkilującym. Ich szczególnie korzystne działanie można zaobserwować w terapii u dzieci [24].

Duże znaczenie w chemioterapii ma objętość guza, ponieważ jej skuteczność zależy od początkowej liczby komórek klonogennych reprezentowanej przez objętość, a nie średnicę guza. Im mniejszy jest nowotwór, tym bardziej wrażliwy na leczenie cytostatyczne. Z kolei, im większy guz, tym więcej razy należy podać leki w celu zmniejszenia jego masy. Wzrost dawki leku cyklo-specyficznego (niezależnego od fazy cyklu komórkowego) powoduje zwiększenie efektu cytotoksycznego. W tej grupie leków istnieje zależność liniowa między efektem i dawką, natomiast dla leków zależnych od fazy cyklu zależność ta występuje tylko do określonej granicy. Po jej przekroczeniu, mimo zwiększania dawki, efekt cytotoksyczny nie zwiększa się [7].

W chemioterapii zazwyczaj stosowane są programy wielolekowe, gdyż tylko bardzo wrażliwe nowotwory poddają się leczeniu z wykorzystaniem pojedynczego leku. W programach tych kojarzy się leki aktywne o różnym mechanizmie działania i odmiennej toksyczności oraz pozbawione wzajemnej oporności krzyżowej. Leki powinny być stosowane zgodnie z właściwym rytmem, tzn. przerwy powinny być możliwie krótkie, ale powinny umożliwiać pełną odnowę najbardziej wrażliwych na cytostatyki tkanek prawidłowych. Stosowanie przerw pomiędzy kolejnymi etapami chemioterapii jest uzasadnione faktem, że dynamika wzrostu komórek nowotworowych jest mniejsza niż szybko proliferujących komórek prawidłowych. Kombinacje obejmujące więcej niż trzy leki tworzą ryzyko wystąpienia niebezpiecznych wzajemnych interakcji, dlatego tak złożone programy są w chemioterapii wyjątkami [7].

Największym ograniczeniem skuteczności leczenia metodą chemioterapii jest lekooporność komórek nowotworowych. Istnieją liczne mechanizmy oporności, która często zależy od interakcji kilku z nich. Można wyróżnić mechanizmy: komórkowe, biochemiczne oraz anatomiczne [7].

Glikoproteina CD133 pomaga zidentyfikować macierzyste komórki nowotworowe, jednak prawdopodobnie odpowiada ona równocześnie za zwiększenie oporności nowotworów na chemioterapię [29].

W efekcie toksycznego działania chemioterapii u osób chorych na nowotwór może wystąpić ból neuropatyczny. Jest to rodzaj bólu patologicznego rozwijającego się wskutek uszkodzenia lub choroby somatosensorycznej części układu nerwowego. Najczęstszym zespołem bólowym wywołanym przez chemioterapię w leczeniu choroby nowotworowej jest obwodowa polineuropatia CIPN (ang. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy). Może ona wywoływać dolegliwości bólowe w istotnym stopniu obniżające jakość życia pacjentów. Obwodowa neuropatia może być skutkiem ubocznym wielu stosowanych w chemioterapii leków, m. in. pochodnych platyny, paklitakselu czy bortezomibu. Leki te oddziałują na włókna nerwowe zmieniając amplitudę potencjału czynnościowego oraz szybkość przewodzenia w aksonach, co w konsekwencji wywołuje ból neuropatyczny.

W przypadku pochodnych platyny, ból zazwyczaj występuje kilka tygodni po rozpoczęciu chemioterapii, a czasem utrzymuje się nawet przez kilka miesięcy po jej zakończeniu. Na początku pojawia się ból i parestezje¹ części kończyn, które mogą ulec nasileniu wraz z objawami ataksji² czuciowej. W ostrym okresie neurotoksyczności, objawom tym mogą towarzyszyć skurcze mięśni. Czasem może pojawić się objaw Lhermitte’a³ i zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego takie, jak: bóle głowy, drgawki, encefalopatia, ubytki neurologiczne [30].

3.2 Immunoterapia

Podczas immunoterapii dochodzi do ingerencji w układ immunologiczny, która ma na celu wzmocnienie lub modyfikację mechanizmów obronnych walczących z nowotworem [8, 22, 31]. Jeżeli nie jest możliwe całkowite wyeliminowanie komórek nowotworowych, to immunoterapia ma za zadanie czasowe zahamowanie rozwoju nowotworu oraz wstrzymanie przerzutów. Cel ten można osiągnąć poprzez zwiększenie aktywności układu immunologicznego lub przez zahamowanie supresyjnego działania nowotworu [22].

Zdecydowaną zaletą leczenia immuno-onkologicznego w porównaniu do metod chirurgicznych, chemioterapii czy radioterapii jest mniejsza inwazyjność oraz mniejsze szkody dla organizmu przy takich samych lub lepszych efektach leczniczych. Podstawą immunoterapii są następujące działania [22]:

- wykrywanie przez układ odpornościowy komórek nowotworowych jako obce dla organizmu, dzięki antygenom TSA (ang. Tumor Specific Antigens) swoistym dla nowotworu,

¹ Parestezje – objawy nadmiarowe, zespół nietypowych wrażeń czuciowych w postaci mrowienia, drętwienia, uczucia przebiegających prądów, wibracji czy nawet pieczenia [32].

² Ataksja – beład lub niezdolność kończyn i tułowia, zespół występujących jednocześnie różnych zaburzeń ruchu wynikających z braku właściwej koordynacji skurczu mięśni kończyn i tułowia w czasie ruchu lub postawy, takich jak dysmetria, dekompozycja ruchu, drżenie czy dysdiadochokineza [33].

³ Objaw Lhermitte’a – uczucie przechodzenia „prądu elektrycznego” w dół kręgosłupa przy pochyleniu głowy [30].

- selektywne niszczenie zidentyfikowanych komórek nowotworowych przy jednoczesnym zachowaniu komórek prawidłowych.

Często w immunoterapii wykorzystuje się komórki NK ze względu na ich kluczową rolę w walce ze złośliwie transformowanymi komórkami [8].

Na początku rozwoju immunoterapii, stosowano terapię cytokinami lub terapię adaptatywną komórkami, ukierunkowaną na komórki nowotworowe bez angażowania układu odpornościowego leczonego pacjenta. Później, posługiwano się „aktywną immunoterapią nowotworów”, mającą na celu wzmożenie reaktywności immunologicznej pacjenta, jednak efektywność takiego leczenia była bardzo mała. Kolejnym etapem było wykorzystanie swoistych przeciwciał do zmiany części białych krwinek nowotworowych w komórki NK, które niszczą komórki nowotworowe, ale równocześnie pobudzają układ immunologiczny [22].

Pewnym postępowaniem w immunoterapii było opracowanie sposobu pozyskiwania modyfikowanych, cytotoksycznych limfocytów T, które wykazują ekspresję chimericznych receptorów, dla specyficznych antygenów nowotworowych CARs (ang. Chimeric Antigen Receptors). W błonie limfocytów cytotoksycznych, receptor chimeryczny połączony jest z regionami sygnałowymi, zdolnymi do aktywowania tych limfocytów. Limfocyty cytotoksyczne z ekspresją CARs potrafią wydzielać IL-2, powodując lizę komórek nowotworowych, posiadających odpowiedni antygen nowotworowy. Ponadto, w przypadku aktywacji z wykorzystaniem CARs, nie jest konieczna prezentacja antygenu przez wyspecjalizowane w tym celu komórki [34].

Immunoterapia adoptywna jest strategią leczenia, polegającą na modyfikacji komórek autologicznych układu odpornościowego pacjenta poza jego organizmem, a następnie podaniu mu ich w formie „szczepionki”. W adoptywnej immunoterapii wykorzystywane są komórki zabójcze aktywowane limfokiną LAK (ang. Lymphokine Activated Killers), TIL oraz komórki DC. Komórki LAK uzyskiwane są jako efekt stymulacji limfocytów interleukiną-2 i następnie namnażane. Limfocyty TIL mogą zostać podane z powrotem choremu po transfekcji genami TNF lub IL-2. Komórki DC są jednymi z najbardziej efektywnych komórek prezentujących antygen. Wytwarza się je w hodowli komórkowej, często z monocytów autologicznych krwi obwodowej i po stymulacji cytokinami i uczuleniu antygenami nowotworowymi podaje się je zwrotnie pacjentowi. W immunoterapii adoptywnej należy każdorazowo opracować procedury pozyskania i modyfikacji komórek pacjenta. Najwięcej trudności pod tym względem stwarzają wysocze zindywidualizowane komórki DC [34].

Skuteczność leczenia metodą immunoterapii jest zależna od różnych mechanizmów niszczenia komórek nowotworowych oraz różnych swoistych (zmiennych) dla nich markerów powierzchniowych. Za niszczenie kontroli immunologicznej nowotworzenia odpowiadają limfocyty regulatorowe $T_{reg}FoxP3+$ stanowiące tym samym jedną z najważniejszych barier w działaniu immuno-onkologicznym [22].

Immunoterapię można podzielić na bierną i czynną o charakterze swoistym albo nieswoistym [31].

3.2.1 Nieswoista bierna immunoterapia

Nieswoista bierna immunoterapia ma za zadanie wywołać nieswoistą aktywację układu immunologicznego, a w konsekwencji działanie przeciwnowotworowe na skutek podawania m.in. aktywowanych komórek efektorowych. Wykorzystuje się tu, na przykład cytokiny czy komórki LAK. Aby wywołać efekt biologiczny konieczne jest połączenie cytokiny ze swoistym receptorem na komórkach docelowych (limfocytach typu T i B, komórkach NK, monocytach, makrofagach i granulocytach). Działanie przeciwnowotworowe cytokin polega na:

- bezpośrednim efekcie cytotoksycznym,
- modyfikacji migracji limfocytów,
- wzroście wrażliwości komórek nowotworowych na efekty cytotoksyczne różnych czynników biologicznych lub chemicznych,
- hamowaniu proliferacji komórek nowotworowych,
- aktywacji komórek NK.

3.2.2 Swoista bierna immunoterapia

Swoista bierna immunoterapia to metoda leczenia nowotworu, która polega na podawaniu pacjentowi m.in. komórek efektorowych swoście ukierunkowanych na daną komórkę nowotworową. Do swoistej biernej immunoterapii zaliczamy [31]:

- przeciwciała podawane przeciwko antygenom, które występują na komórkach nowotworowych,
- terapie komórkowe, które wykorzystują limfocyty naciekające guz (TIL); są one izolowane z organizmu (nowotworu) pacjenta, następnie namnożone i aktywowane, po czym ponownie przetaczane pacjentowi,
- limfocyty krwi obwodowej stymulowane in vitro komórkami prezentującymi antygen.

3.2.3 Nieswoista czynna immunoterapia

W nieswoistej czynnej immunoterapii pobudzany jest układ odpornościowy, a zwłaszcza odpowiedź komórkowa. Wykorzystywane są do tego antygeny, niewystępujące w komórkach nowotworu. Substancjami stymulującymi procesy odpornościowe są nieswoiste immunostymulatory (np. mikroorganizmy, elementy ściany komórkowej) i immunomodulatory (m. in. wyciągi z grasicy, syntetyczne hormony grasicy, tuftsyna, enkefaliny, endorfiny, wyciągi z limfocytów) [31].

3.2.4 Swoista czynna immunoterapia

Leczenie metodą swoistej czynnej immunoterapii polega na pobudzaniu odporności na antygeny swoiste dla danego typu nowotworu. Wykorzystuje się w niej immunizację przy użyciu tzw. terapeutycznych szczepionek nowotworowych. Są to szczepionki:

- niekomórkowe, na bazie białek szoku cieplnego HSP (ang. Heat Shock Protein), szczepionki DNA oraz szczepionki wirusowe,
- komórkowe, niemodyfikowane i modyfikowane genetycznie oraz komórki DC „karmione” antygenami nowotworowymi [31].

3.3 Leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone polega na połączeniu u pacjenta kilku metod leczenia nowotworu. Ten sposób terapii posiada wiele zalet, między innymi umożliwia wykonanie zabiegu operacyjnego w wielu przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych i pozwala zastąpić okaleczające zabiegi chirurgiczne równie skutecznym leczeniem zachowawczym. Ponadto, zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej choroby i rozwoju odległych przerzutów, co wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Pomimo wielu zalet, leczenie skojarzone ma również pewne wady, chociażby, znaczne zwiększenie toksyczności w porównaniu z monoterapią czy brak współpracy między specjalistami, co z kolei utrudnia wdrożenie optymalnej terapii.

Wśród metod leczenia skojarzonego można wyróżnić [35]:

- leczenie sekwencyjne – poszczególne metody lecznicze stosowane jedna po drugiej, np.:
 - leczenie wstępne (neoadiuwantowe, indukcyjne) — poprzedza leczenie radykalne. Jego celem jest wczesne oddziaływanie na mikroprzerzuty lub zmniejszenie masy guza u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem i umożliwienie tym samym przeprowadzenia leczenia radykalnego;
 - uzupełniające (adiuwantowe) — stosowane jest po leczeniu radykalnym, czyli u osób bez cech choroby nowotworowej. Jego celem jest zniszczenie potencjalnie istniejących mikroprzerzutów i zmniejszenie tym samym prawdopodobieństwa nawrotu nowotworu;
- leczenie równoczesne — kojarzenie różnych metod leczenia w tym samym czasie, na przykład równoczesna chemioradioterapia oraz napromienianie śródoperacyjne;
- leczenie naprzemienne — dotyczy kojarzenia radioterapii i chemioterapii.

W tej pracy omawiany jest przypadek leczenia skojarzoną metodą chemioterapii i immunoterapii, zwanej także biochemioterapią [4].

4. Model matematyczny

Model matematyczny wykorzystany w pracy to model de Pillis [1]. Został on zaimplementowany przy pomocy programu MATLAB w wersji R2020a.

4.1 Założenia modelu

W pierwszym etapie rozważono model [1], bez uwzględnienia procesu leczenia, który obejmuje cztery populacje komórek, tj.:

- \mathcal{T} – populację komórek nowotworowych,
- \mathcal{N} – populację komórek NK,
- \mathcal{L} – populację limfocytów T_{CD8+} ,
- \mathcal{C} – populację limfocytów krążących.

W drugim etapie rozważany jest model [1] uwzględniający proces leczenia i dodatkowo badane są zmiany stężenia w czasie podawanych leków:

- $M(t)$ – funkcja czasowej zależności stężenia cytostatyka użytego w chemioterapii,
- $I(t)$ – funkcja czasowej zależności stężenia interleukin-2 użytych w immunoterapii.

W równaniach modelu w pierwszym etapie uwzględniono takie czynniki, jak:

- naturalny rozwój i śmierć komórek,
- śmierć komórek nowotworowych pod wpływem komórek NK, limfocytów T_{CD8+} ,
- wytwarzanie komórek NK i limfocytów T_{CD8+} ,
- dezaktywację komórek NK i limfocytów T_{CD8+} .

Natomiast w drugim etapie wzięto pod uwagę również:

- dawki podawanych leków i schemat ich podawania,
- śmierć komórek nowotworowych pod wpływem podawanych leków.

Przyjęto założenia jak w modelu de Pillis [1]:

1. W przypadku braku odpowiedzi układu immunologicznego liczba komórek nowotworowych wzrasta logistycznie.
2. Komórki NK i limfocyty T_{CD8+} są zdolne zniszczyć komórki nowotworu.
3. Pod wpływem komórek nowotworowych komórki NK i limfocyty T_{CD8+} ulegają szybszej proliferacji oraz wzrasta ich aktywność cytolityczna¹.
4. Komórki NK są zawsze obecne w organizmie, także w przypadku braku występowania komórek nowotworowych. Są one częścią wrodzonego układu odpornościowego.
5. W organizmie występuje duża liczba aktywnych limfocytów T_{CD8+} tylko w przypadku obecności komórek nowotworowych jako specyficzna odpowiedź immunologiczna.
6. Komórki NK i limfocyty T_{CD8+} ulegają całkowitej dezaktywacji po pewnej liczbie interakcji z komórkami nowotworowymi.
7. Poziom krążących limfocytów może służyć do oceny zdrowia pacjenta.
8. Odsetek komórek nowotworowych zniszczonych w wyniku chemioterapii zależy od ilości cytostatyka obecnego w organizmie. Maksymalny odsetek zniszczonych komórek wynosi mniej niż 1 ze względu na to, że pokonanie komórek nowotworowych wskutek chemioterapii jest możliwe tylko na niektórych etapach ich rozwoju.
9. Część komórek NK, limfocytów T_{CD8+} i limfocytów krążących jest niszczone podczas chemioterapii.
10. Komórki NK i limfocyty T_{CD8+} uczestniczą w procesie stymulacji i eliminacji aktywowanych komórek (efektorów); uproszczony model ma odzwierciedlać samoregulujący się charakter układu immunologicznego.

¹ Aktywność cytolityczna – jeden z mechanizmów cytotoksyczności limfocytów służący do niszczenia komórek zainfekowanych lub nowotworowych [19].

4.2 Model nieuwzględniający procesu leczenia

Przyjęto założenia dla modelu jak w rozdziale 4.1.

4.2.1 Równania i opis modelu

W modelu nieleczzonego guza rozważamy cztery populacje komórek. Są to: populacja komórek nowotworowych (T), populacja komórek NK (N), populacja limfocytów T_{CD8+} (L) oraz populacja limfocytów krążących (C).

Model 4.1 nieleczzonego guza nowotworowego jest układem równań różniczkowych zwyczajnych. Równania tego modelu przedstawiają tempo zmian proliferacji komórek nowotworowych oraz tempo zmian liczby komórek układu immunologicznego (komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących) w odpowiedzi na wzrost liczby komórek nowotworowych.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT, \\ \frac{dN}{dt} = eC - fN + g \frac{T^2}{h + T^2} N - pNT, \\ \frac{dL}{dt} = -mL + j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - uNL^2, \\ \frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C, \end{array} \right. \quad (4.1)$$

gdzie:

- $T(t)$ - liczba komórek nowotworowych w chwili czasowej t ,
- $N(t)$ - liczba komórek NK w chwili czasowej t ,
- $L(t)$ - liczba limfocytów T_{CD8+} w chwili czasowej t ,
- $C(t)$ - liczba limfocytów krążących w chwili czasowej t ,
- $D = d \frac{(\frac{L}{T})^l}{s + (\frac{L}{T})^l}$ - liza nowotworu pod wpływem działania limfocytów T_{CD8+} .

Pierwsze z równań modelu 4.1 opisuje tempo zmian $\frac{dT}{dt}$ liczby komórek nowotworowych, w chwili czasowej t , uwzględniając zarówno proces proliferacji tych komórek, jak i efekt cytotoksyczności wywołany odpowiedzią układu immunologicznego.

Wyrażenie $aT(1 - bT)$ zwiększa prędkość zmian liczebności populacji komórek nowotworowych, gdyż określa liczbę komórek nowotworowych, które powstały w danej chwili czasowej t w wyniku ich proliferacji. Wyrażenia $-cNT$ oraz $-DT$ z kolei hamują tempo zmian liczebności komórek nowotworowych, gdyż przedstawiają odpowiednio: liczbę komórek nowotworowych zniszczonych na skutek ich interakcji z komórkami NK oraz z limfocytami T_{CD8+} w danej chwili czasowej t .

Drugie równanie modelu 4.1 określa tempo zmian $\frac{dN}{dt}$ liczebności populacji komórek NK, w chwili czasowej t , na które wpływa kilka składników.

Składniki $g\frac{T^2}{h + T^2}N$ oraz eC wpływają na zwiększenie prędkości zmian liczby komórek NK. Pierwszy z nich oznacza liczbę nowych komórek NK powstałych w chwili czasowej t , natomiast drugi określa liczbę komórek NK, które wyodrębniły się z limfocytów krążących w chwili czasowej t . Do czynników hamujących tempo zmian liczebności populacji komórek NK należy wyrażenie $-fN$, oznaczające liczbę komórek NK ulegających apoptozie w chwili czasowej t oraz wyrażenie $-pNT$ określające liczbę komórek NK dezaktywowanych wskutek ich interakcji z komórkami nowotworowymi w chwili czasowej t .

Trzecim równaniem modelu 4.1 zostało opisane tempo zmian $\frac{dL}{dt}$ liczebności populacji limfocytów T_{CD8+} . Wyrażenia $j\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}L$ oraz $(r_1N + r_2C)T$ zwiększają prędkość zmian liczebności tej populacji. Wyrażenia te określają liczbę limfocytów T_{CD8+} stymulowanych w chwili czasowej t odpowiednio: komórkami nowotworowymi, które są lizowane przez inne limfocyty T_{CD8+} oraz komórki NK, a także liczbę limfocytów T_{CD8+} wytwarzanych na skutek interakcji komórek nowotworowych z limfocytami krążącymi. Z kolei wyrażenia $-mL$, $-qLT$ i $-uNL^2$ hamują prędkość zmian liczby limfocytów T_{CD8+} . Wyrażenie $-mL$ oznacza zmniejszenie ekspresji limfocytów T_{CD8+} z powodu braku komórek nowotworowych, w związku z czym w chwili czasowej t powstaje ich mniej. Natomiast liczba dezaktywowanych limfocytów T_{CD8+} w chwili czasowej t na skutek ich interakcji z komórkami nowotworowymi oraz na skutek działania komórek NK została określona poprzez wyrażenia odpowiednio: $-qLT$ i $-uNL^2$.

Równanie czwarte określa tempo zmian liczebności populacji limfocytów krążących $\frac{dC}{dt}$ w chwili czasowej t , które jest modulowane poprzez różnicę między stałą liczbą α krążących limfocytów a stopniem ich degradacji $-\beta C$, gdzie β to stała określająca tempo wyniszczania krążących limfocytów.

Parametry modelu nieleczzonego guza 4.1 przedstawia Tab. 4.1.

Tab. 4.1: Parametry modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór bez uwzględnienia procesu leczenia.

Nazwa	Jednostka	Opis
a	dzień^{-1}	Tempo wzrostu nowotworu
b	komórka^{-1}	Odwrotność pojemności środowiska
c	$\text{dzień}^{-1} \cdot \text{komórka}^{-1}$	Minimalna liczba komórek nowotworu zabita przez komórki NK
d	dzień^{-1}	Współczynnik skuteczności zabijania komórek nowotworowych przez limfocyty T_{CD8+}
e	dzień^{-1}	Liczba komórek NK wyodrębnionych z limfocytów krążących
l	bezwymiarowe	Współczynnik skalowania skuteczności układu odpornościowego
f	dzień^{-1}	Śmiertelność komórek NK
g	dzień^{-1}	Maksymalna liczba komórek NK wytwarzanych na skutek obecności komórek nowotworowych
h	komórka^2	Wartość T^2 konieczna do osiągnięcia połowy maksymalnej wartości cytotoksyczności komórek NK
j	dzień^{-1}	Maksymalna liczba limfocytów T_{CD8+} wytwarzanych na skutek obecności komórek nowotworowych
k	komórka^2	Wartość D^2T^2 konieczna do osiągnięcia połowy maksymalnej wartości cytotoksyczności limfocytów T_{CD8+}
m	dzień^{-1}	Śmiertelność limfocytów T_{CD8+}
q	$\text{dzień}^{-1} \cdot \text{komórka}^{-1}$	Tempo dezaktywacji limfocytów T_{CD8+} przez komórki nowotworu
p	$\text{dzień}^{-1} \cdot \text{komórka}^{-1}$	Tempo dezaktywacji komórek NK przez komórki nowotworu
s	bezwymiarowe	Wartość $(\frac{I}{T})^l$ konieczna do osiągnięcia połowy maksymalnej wartości cytotoksyczności limfocytów T_{CD8+}
r_1	$\text{dzień}^{-1} \cdot \text{komórka}^{-1}$	Tempo stymulacji wytwarzania limfocytów T_{CD8+} jako rezultat niszczenia komórek nowotworowych przez komórki NK
r_2	$\text{komórka}^{-1} \cdot \text{dzień}^{-1}$	Tempo stymulacji wytwarzania limfocytów T_{CD8+} jako rezultat interakcji komórek nowotworowych z krążącymi limfocytami
u	$\text{komórka}^{-2} \cdot \text{dzień}^{-1}$	Współczynnik funkcji komórek NK regulującej limfocyty T_{CD8+}
α	$\text{komórka} \cdot \text{dzień}^{-1}$	Stała liczba krążących limfocytów
β	dzień^{-1}	Tempo wyniszczania krążących limfocytów

4.3 Model leczonego guza

Przyjęto założenia dla modelu jak w rozdziale 4.1.

4.3.1 Równania i opis modelu

W modelu leczonego guza 4.2, poza czterema populacjami uwzględnionymi w modelu 4.1, rozważamy dodatkowo zmiany stężenia dwóch podawanych leków, cytostatyka użytego w chemioterapii (M) oraz interleukin-2 (I) wykorzystanych do immunoterapii. Przedstawione w układzie 4.2 równania określają tempo zmian liczebności populacji, analogicznie jak w modelu 4.1, ale także opisują wpływ podawanych leków na rozwój nowotworu oraz ich rozpad w organizmie. Wyrażenia odróżniające obydwa modele, odpowiadające podawanym lekom zaznaczono w układzie 4.2 na czerwono.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T, \\ \frac{dN}{dt} = eC - fN + g\frac{T^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N, \\ \frac{dL}{dt} = -mL + j\frac{D^2T^2}{k + D^2T^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_ILI}{g_I + I} + \nu_L(t), \\ \frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C, \\ \frac{dM}{dt} = -\gamma M + \nu_M(t), \\ \frac{dI}{dt} = -\mu_I I + \nu_I(t), \end{array} \right. \quad (4.2)$$

gdzie:

- $T(t)$ - liczba komórek nowotworowych w chwili czasowej t ,
- $N(t)$ - liczba komórek NK w chwili czasowej t ,
- $L(t)$ - liczba limfocytów T_{CD8+} w chwili czasowej t ,
- $C(t)$ - liczba limfocytów krążących w chwili czasowej t ,
- $M(t)$ - stężenie cytostatyka w chwili czasowej t ,
- $I(t)$ - stężenie interleukin-2 w chwili czasowej t ,
- $D = d\frac{(\frac{L}{T})^l}{s + (\frac{L}{T})^l}$ - liza nowotworu pod wpływem działania limfocytów T_{CD8+} .

W odróżnieniu od modelu 4.1, w modelu leczonego guza 4.2 występują dwa dodatkowe równania odnoszące się do tempa zmian stężenia cytostatyka $\frac{dM}{dt}$ oraz IL-2 $\frac{dI}{dt}$ w organizmie. Wyrażenia $-\gamma M$ oraz $-\mu_I L$ hamują tempo tych zmian poprzez spadek stężenia odpowiednio: cytostatyka i IL-2 na skutek rozpadu tych substancji.

Wyrażenia $\nu_L(t)$, $\nu_M(t)$ oraz $\nu_I(t)$ odpowiadają zewnętrznemu podawaniu leków: TIL (limfocytów naciekających nowotwór), cytostatyka oraz IL-2, w związku z czym zwiększają tempo zmian stężenia tych leków w organizmie.

Wpływ chemioterapii na tempo zmian $\frac{dT}{dt}$, $\frac{dN}{dt}$, $\frac{dL}{dt}$ oraz $\frac{dC}{dt}$ liczebności populacji odpowiednio: komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących określono za pomocą wyrażenia $-K_i(1 - e^{-M})i$, gdzie $i = T, N, L, C$. Wyrażenie to opisuje działanie cytostatyka hamujące tempo zmian liczebności każdej z wyżej wymienionych populacji. Działanie to wyraża się liczbą komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących zniszczonych w danej chwili czasowej t .

Wpływ immunoterapii na tempo zmian $\frac{dL}{dt}$ liczebności populacji limfocytów T_{CD8+} został określony poprzez wyrażenie $\frac{p_I L I}{g_I + I}$, które przyspiesza tempo tych zmian, gdyż oznacza liczbę limfocytów T_{CD8+} stymulowanych poprzez podawane zewnętrznie IL-2 w danej chwili czasowej t .

Parametry modelu leczonego guza 4.2, przedstawia Tab. 4.2.

Tab. 4.2: Dodatkowe parametry modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia.

Nazwa	Jednostka	Opis
γ	dzień ⁻¹	Tempo rozpadu leku chemioterapeutycznego
K_T	dzień ⁻¹	Ułamek komórek nowotworowych zniszczonych poprzez działanie cytostatyka
K_N	dzień ⁻¹	Ułamek komórek NK zniszczonych poprzez działanie cytostatyka
K_L	dzień ⁻¹	Ułamek limfocytów T_{CD8+} zniszczonych poprzez działanie cytostatyka
K_C	dzień ⁻¹	Ułamek limfocytów krążących zniszczonych poprzez działanie cytostatyka
p_I	dzień ⁻¹	Maksymalna liczba limfocytów T_{CD8+} wytwarzanych na skutek obecności IL-2
g_I	komórka ²	Wartość stężenia interleukiny-2 konieczna do osiągnięcia połowy maksymalnej wartości aktywności cytolitycznej limfocytów T_{CD8+}
μ_I	dzień ⁻¹	Tempo rozpadu interleukiny-2 (leku)

5. Symulacje - wprowadzenie

W pierwszej części pracy przeprowadzono modelowanie odpowiedzi układu immunologicznego na rozwijający się nowotwór bez uwzględnienia procesu leczenia.

Warunki początkowe (Tab. 5.1) oraz wartości parametrów (Tab. 5.2) dla modelu 4.1 dobrano zgodnie z literaturą [1]. Warunki te reprezentują zdrowy układ immunologiczny, natomiast wartość początkowa liczby komórek nowotworowych $T_0 = 1 \cdot 10^6$ wynika z faktu, że dopiero przy tej wielkości możliwe jest kliniczne rozpoznanie guza [1].

Tab. 5.1: Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór bez uwzględnienia procesu leczenia [1].

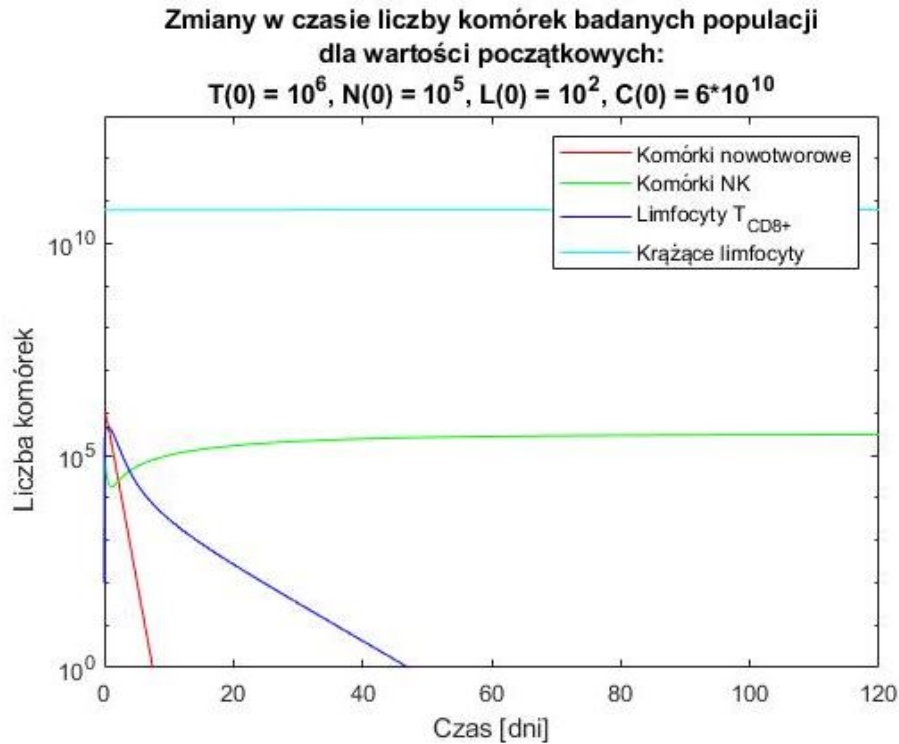
Początkowa liczba komórek	Rodzaj komórek	Początkowa długość promienia nowotworu R_0 [mm]
$T(0) = 1 \cdot 10^6$	Komórki nowotworowe	0,62
$N(0) = 1 \cdot 10^5$	Komórki NK	
$L(0) = 1 \cdot 10^2$	Limfocyty T_{CD8+}	
$C(0) = 6 \cdot 10^{10}$	Limfocyty krążące	

Dla większej czytelności, wielkość nowotworu określono również poprzez długość jego promienia, przyjmując, że nowotwór ma kształt zbliżony do kuli, a na 1 cm^3 przypada 10^9 komórek [36].

Tab. 5.2: Wartości parametrów (nazwy w Tab. 4.1) modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór bez oraz z uwzględnieniem procesu leczenia dla pacjenta 1 [1].

Pacjent 1			
Parametr	Wartość	Parametr	Wartość
a	$4,31 \cdot 10^{-1}$	k	$3,66 \cdot 10^7$
b	$1,02 \cdot 10^{-9}$	m	$2,04 \cdot 10^{-1}$
c	$6,41 \cdot 10^{-11}$	q	$1,42 \cdot 10^{-6}$
d	2,34	p	$3,42 \cdot 10^{-6}$
e	$2,08 \cdot 10^{-7}$	s	$8,39 \cdot 10^{-2}$
l	2,09	r_1	$1,1 \cdot 10^{-7}$
f	$4,12 \cdot 10^{-2}$	r_2	$6,5 \cdot 10^{-11}$
g	$1,25 \cdot 10^{-2}$	u	$3 \cdot 10^{-10}$
h	$2,02 \cdot 10^7$	α	$7,5 \cdot 10^8$
j	$2,49 \cdot 10^{-2}$	β	$1,2 \cdot 10^{-2}$

Zmiany w czasie liczby komórek każdej z czterech badanych populacji, tj. komórek nowotworowych $T(t)$, komórek NK $N(t)$, limfocytów T_{CD8+} $L(t)$ i limfocytów krążących $C(t)$ dla warunków początkowych (Tab. 5.1) przedstawia Rys. 5.1, gdzie można zaobserwować regresję nowotworu (rozumianą jako spadek i utrzymanie się liczby komórek nowotworowych poniżej $T = 1$ [liczba komórek]) wskutek działania układu immunologicznego po czasie $T_r \approx 7$ dni. Duża początkowa liczba komórek nowotworowych wywołała nagły wzrost liczby limfocytów T_{CD8+} , których liczba po osiągnięciu wartości maksymalnej $L = 4,67 \cdot 10^5$ zaczęła spadać wraz ze zmniejszającą się liczbą komórek nowotworowych. Oznacza to, że układ immunologiczny na obecność nowotworu odpowiada zwiększoną produkcją limfocytów T_{CD8+} oraz, że pomiędzy komórkami nowotworowymi i limfocytami T_{CD8+} występuje interakcja prowadząca do stopniowego wymierania komórek nowotworowych. Warto też zwrócić uwagę na liczbę komórek NK malejącą do wartości $N = 1,82 \cdot 10^4$, powracającą do początkowej wartości $N = 10^5$, dopiero gdy liczba komórek nowotworowych spadnie do pewnej wartości. Z tej symulacji wynika, że zarówno komórki NK, jak i limfocyty T_{CD8+} biorą czynny udział w zwalczaniu komórek nowotworowych, podczas gdy liczba limfocytów krążących pozostaje niezmiennie na poziomie $C \approx 6 \cdot 10^{10}$.



Rys. 5.1: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla wartości początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1 \cdot 10^6$. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po czasie $T_r \approx 7$ dni (168 godzin).

W drugiej części pracy przeprowadzono modelowanie odpowiedzi układu immunologicznego na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem leczenia:

- wyłącznie metodą chemioterapii,
- wyłącznie metodą immunoterapii,
- skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii.

Jako warunki początkowe przyjęto takie wartości początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ i limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$, dla których układ immunologiczny nie jest w stanie (jak wynika z symulacji opisanych w rozdziałach 6.1 i 6.2) pokonać nowotworu bez zastosowania leczenia. Warunki początkowe (Tab. 5.3) reprezentują osłabiony układ immunologiczny.

Tab. 5.3: Warunki początkowe dla modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia.

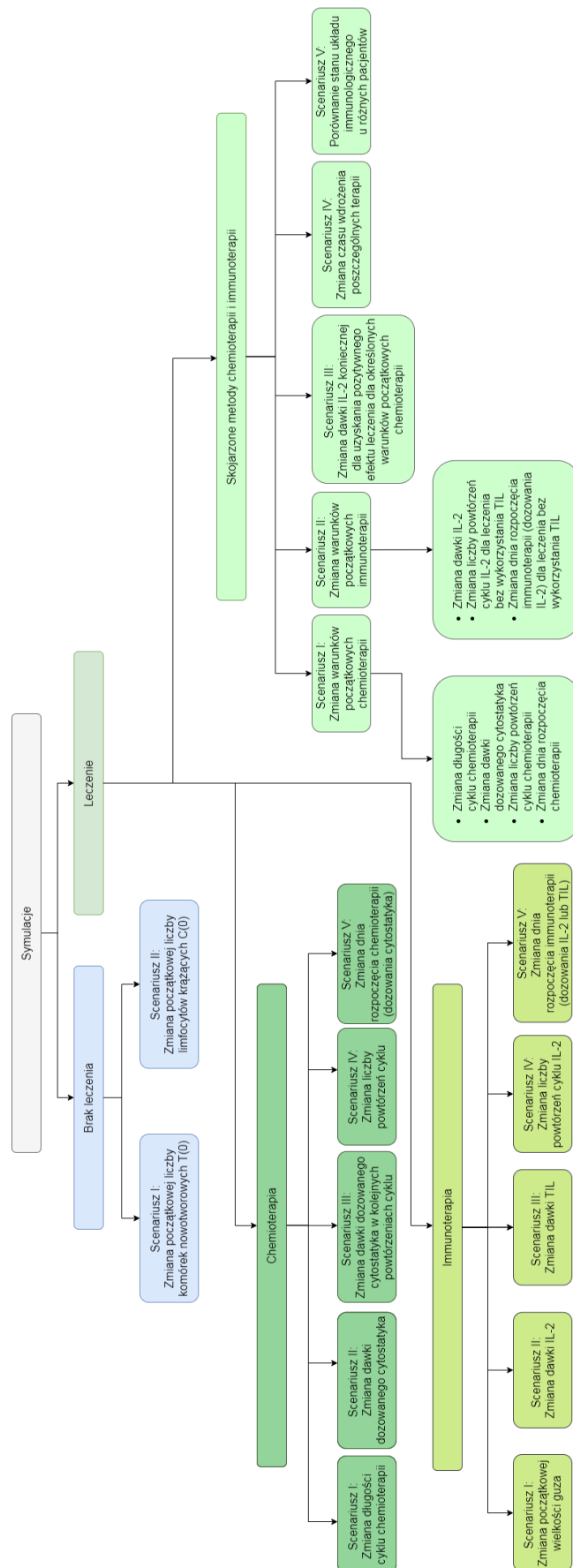
Początkowa liczba komórek	Rodzaj komórek	Początkowa długość promienia nowotworu R_0 [mm]
$T(0) = 1,8 \cdot 10^7$	Komórki nowotworowe	1,63
$N(0) = 1 \cdot 10^5$	Komórki NK	
$L(0) = 1 \cdot 10^2$	Limfocyty T_{CD8+}	
$C(0) = 3,5 \cdot 10^9$	Limfocyty krążące	

Wartości parametrów (Tab. 5.2) oraz wartości dodatkowych parametrów uwzględniających proces leczenia (Tab. 5.4) dla modelu 4.2 dobrano zgodnie z literaturą [1].

Tab. 5.4: Wartości dodatkowych parametrów modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia.

Nazwa	γ	K_T	K_N	K_L	K_C	p_I	g_I	μ_I
Wartość	$9 \cdot 10^{-1}$	$9 \cdot 10^{-1}$	$6 \cdot 10^{-1}$	$6 \cdot 10^{-1}$	$6 \cdot 10^{-1}$	$9 \cdot 10^3$	$2 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^1$

Rys. 5.2 przedstawia analizy, jakie wykonano oraz opisano w niniejszej pracy, zarówno dla braku leczenia, jak i leczenia metodami chemioterapii, immunoterapii oraz skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii.



Rys. 5.2: Schemat przeprowadzonych w niniejszej pracy analiz rozwoju guza, bez i z uwzględnieniem terapii.

6. Symulacje modelu rozwoju nieleczzonego guza

6.1 Scenariusz I – zmiana początkowej liczby komórek nowotworowych

Podjmowany problem:

Analiza zmian odpowiedzi układu immunologicznego (tj. liczby komórek nowotworowych oraz komórek układu odpornościowego) w ostatnim dniu symulacji w zależności od początkowej liczby komórek nowotworowych.

Warunki początkowe:

Wielkość (tj. początkową liczbę komórek) nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu nieuwzględniającego leczenia przedstawia Tab. 5.2.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

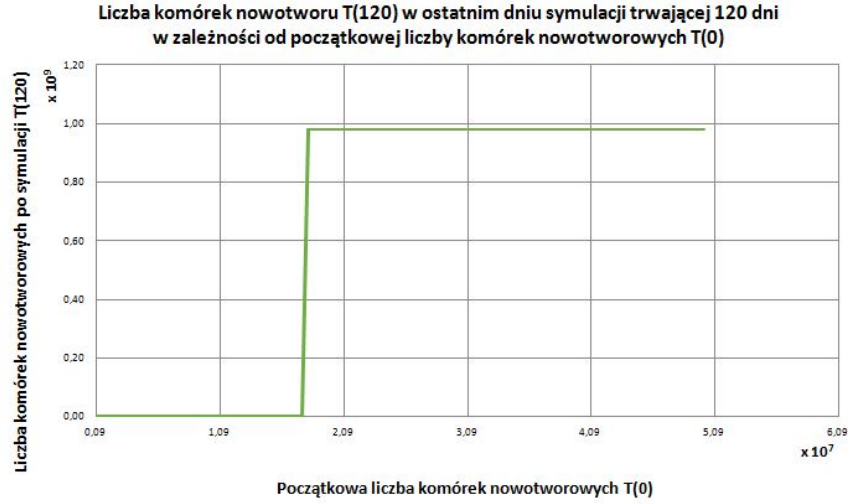
Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$ zebrano w Tab. 6.1.

Tab. 6.1 przedstawia zależność liczby komórek nowotworu w ostatnim dniu symulacji, tj. w chwili $T_k = 120$ dni $T(120)$ od zmieniającej się początkowej liczby komórek nowotworu $T(0)$. Dodatkowo, w tabeli zamieszczono szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim dniu symulacji.

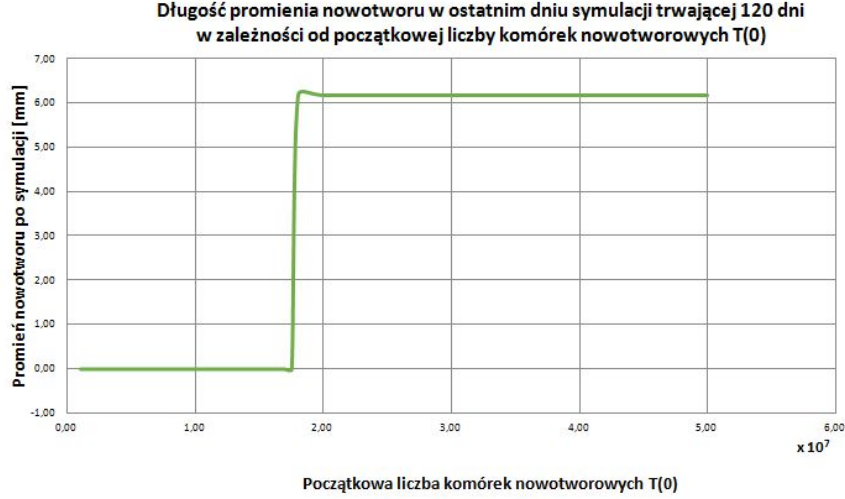
Tab. 6.1: Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0)$, początkowa szacowana długość promienia nowotworu R_0 , liczba komórek nowotworowych w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni $T(120)$ oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu po 120 dniach symulacji w chwili $T_k = 120$ dni.

$T(0)$ [liczba komórek]	Początkowa długość promienia nowotworu R_0 [mm]	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
$1 \cdot 10^6$	0,62	$6,76 \cdot 10^{-8}$	$6,76 \cdot 10^{-14}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
$2 \cdot 10^6$	0,78	$8,15 \cdot 10^{-8}$	$8,15 \cdot 10^{-14}$	$2,7 \cdot 10^{-5}$
$5 \cdot 10^6$	1,06	$2,69 \cdot 10^{-8}$	$2,69 \cdot 10^{-14}$	$1,9 \cdot 10^{-5}$
$1 \cdot 10^7$	1,34	$3,44 \cdot 10^{-8}$	$3,44 \cdot 10^{-14}$	$2 \cdot 10^{-5}$
$1,5 \cdot 10^7$	1,53	$4,41 \cdot 10^{-8}$	$4,41 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
$1,7 \cdot 10^7$	1,6	$2,96 \cdot 10^{-8}$	$2,96 \cdot 10^{-14}$	$1,9 \cdot 10^{-5}$
$1,75 \cdot 10^7$	1,61	$3,67 \cdot 10^{-8}$	$3,67 \cdot 10^{-14}$	$2,1 \cdot 10^{-5}$
$1,8 \cdot 10^7$	1,63	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$2 \cdot 10^7$	1,69	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$5 \cdot 10^7$	2,29	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Zmiany wielkości nowotworu obserwowane w ostatnim dniu symulacji $T_k = 120$ dni w zależności od początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$ przedstawia Rys. 6.1a. Z kolei Rys. 6.1b przedstawia zmiany długości promienia nowotworu obserwowane w ostatnim (120) dniu symulacji w zależności od początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$.



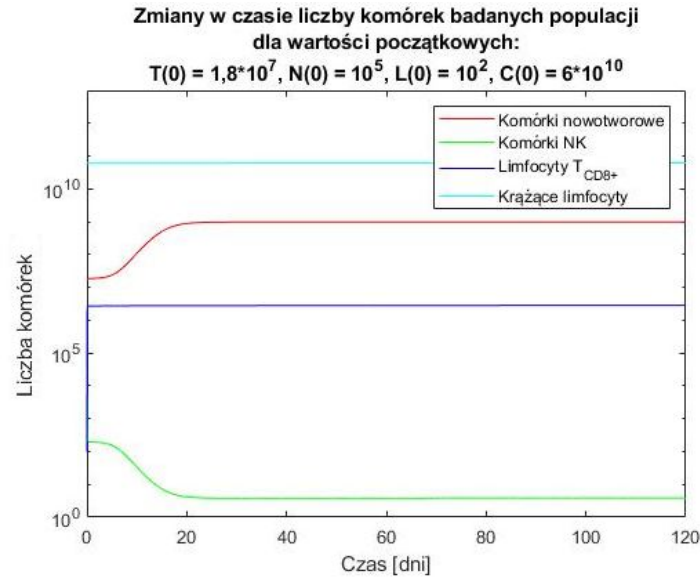
(a) Zależność liczby komórek nowotworowych w ostatnim 120 dniu symulacji ($T_k = 120$ dni) od początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$.



(b) Zależność długości promienia nowotworu w ostatnim 120 dniu symulacji ($T_k = 120$ dni) od początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$.

Rys. 6.1: Wyniki obserwowane w ostatnim dniu symulacji $T_k = 120$ dni. Liczba komórek nowotworowych oraz długość promienia nowotworu [mm] w ostatnim (120) dniu symulacji w zależności od początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$.

Przykładowo, Rys. 6.2 przedstawia przypadek, w którym układ immunologiczny nie jest w stanie zwalczyć nowotworu – liczba jego komórek stabilizuje się po około 24 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$ (co odpowiada objętości 980 mm^3 i długości promienia $6,16 \text{ mm}$).



Rys. 6.2: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla wartości początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$. Po czasie $T_s \approx 24$ dni (576 godzin) widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych około wartości $9,8 \cdot 10^8$.

Wnioski:

- zdrowy układ immunologiczny, reprezentowany przez liczbę komórek występujących naturalnie w organizmie: komórek NK $N(0) = 10^5$, limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$ oraz limfocytów krążących $C(0) = 6 \cdot 10^{10}$ jest w stanie zniszczyć (Rys. 5.1) komórki nowotworowe bez ingerencji dodatkowych czynników (np. leczenia), jeśli początkowa liczba komórek nowotworu wynosi $T(0) = 10^6$ komórek (wielkość, przy której guz jest wykrywalny klinicznie);
- przy zbyt dużej początkowej liczbie komórek nowotworu ($T(0) \approx 1,8 \cdot 10^7$) układ immunologiczny, mimo dobrej kondycji, nie potrafi samoistnie zwalczyć nowotworu (Rys. 6.2);
- wzrost liczby komórek nowotworowych powoduje nagły przyrost limfocytów T_{CD8+} wywołany nieudaną próbą zniszczenia nowotworu; liczba limfocytów T_{CD8+} utrzymuje się (nie zmniejsza się) na poziomie $L \approx 2,8 \cdot 10^6$ komórek;
- na skutek interakcji, tj. próby zniszczenia komórek nowotworu przez komórki NK, liczba komórek NK maleje i utrzymuje się na zbyt niskim poziomie $N \approx 3,78$ komórek;

- liczba limfocytów krążących, mimo zmian w czasie pozostałych populacji, utrzymuje się na poziomie $C \approx 6 \cdot 10^{10}$ komórek;

Analiza zmian początkowej wielkości guza wykazała, że istnieje możliwość samoistnego pokonania nowotworu przez organizm pacjenta, o ile początkowa liczba komórek nowotworu $T(0)$ nie przekroczy pewnej wartości. Jeśli początkowa liczba komórek nowotworowych pacjenta przekracza $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, konieczne jest wdrożenie leczenia.

6.2 Scenariusz II – zmiana początkowej liczby limfocytów krążących

Podejmowany problem:

Analiza zmian odpowiedzi układu immunologicznego (tj. liczby komórek nowotworowych oraz komórek układu odpornościowego) w ostatnim dniu symulacji w zależności od początkowej liczby limfocytów krążących $C(0)$.

Warunki początkowe:

Wielkość (tj. początkową liczbę komórek) nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu nieuwzględniającego leczenia przedstawia Tab. 5.2.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

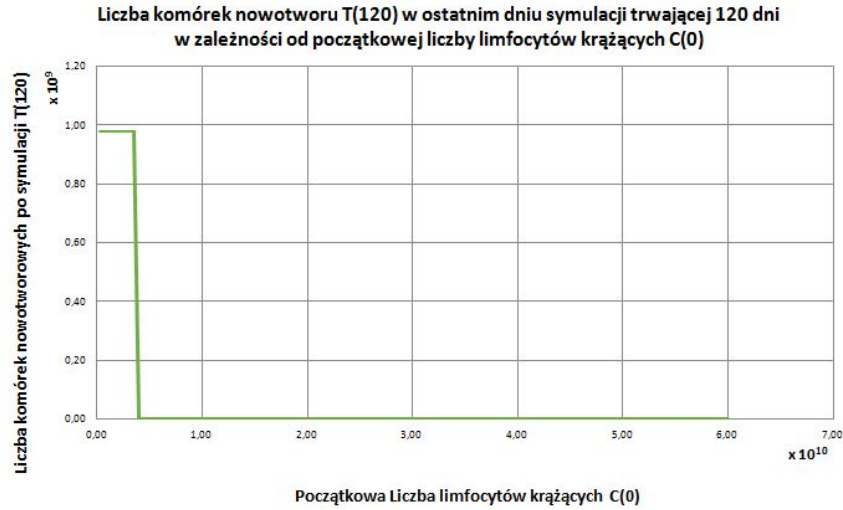
Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się początkowej liczby limfocytów krążących $C(0)$ zebrano w Tab. 6.2.

Tab. 6.2 przedstawia zależność liczby komórek nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji od zmieniającej się początkowej liczby limfocytów krążących $C(0)$. Dodatkowo, w tabeli zamieszczono szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim dniu symulacji, tj. w chwili $T_k = 120$ dni.

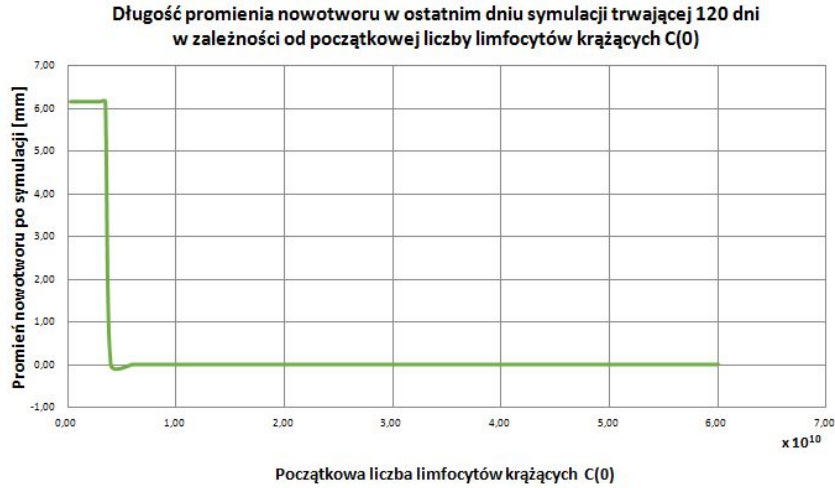
Tab. 6.2: Początkowa liczba limfocytów krążących $C(0)$, liczba komórek nowotworowych w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni.

$C(0)$ [liczba komórek]	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$6 \cdot 10^{10}$	$6,76 \cdot 10^{-8}$	$6,76 \cdot 10^{-14}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
$3 \cdot 10^{10}$	$1,69 \cdot 10^{-7}$	$1,69 \cdot 10^{-13}$	$3,4 \cdot 10^{-5}$
$1 \cdot 10^{10}$	$3,09 \cdot 10^{-8}$	$1,33 \cdot 10^{-14}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$
$6 \cdot 10^9$	$4,79 \cdot 10^{-8}$	$4,79 \cdot 10^{-14}$	$2,3 \cdot 10^{-5}$
$4 \cdot 10^9$	$5,72 \cdot 10^{-8}$	$5,72 \cdot 10^{-14}$	$2,4 \cdot 10^{-5}$
$3,5 \cdot 10^9$	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$3 \cdot 10^9$	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^9$	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$6 \cdot 10^8$	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$3 \cdot 10^8$	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Zmiany w czasie wielkości nowotworu obserwowane po 120 dniach symulacji ($T_k = 120$ dni) w zależności od początkowej liczby krążących limfocytów $C(0)$ przedstawia Rys. 6.3a. Rys. 6.3b przedstawia zmiany długości promienia nowotworu obserwowane w ostatnim (120) dniu symulacji w zależności od początkowej liczby krążących limfocytów $C(0)$.



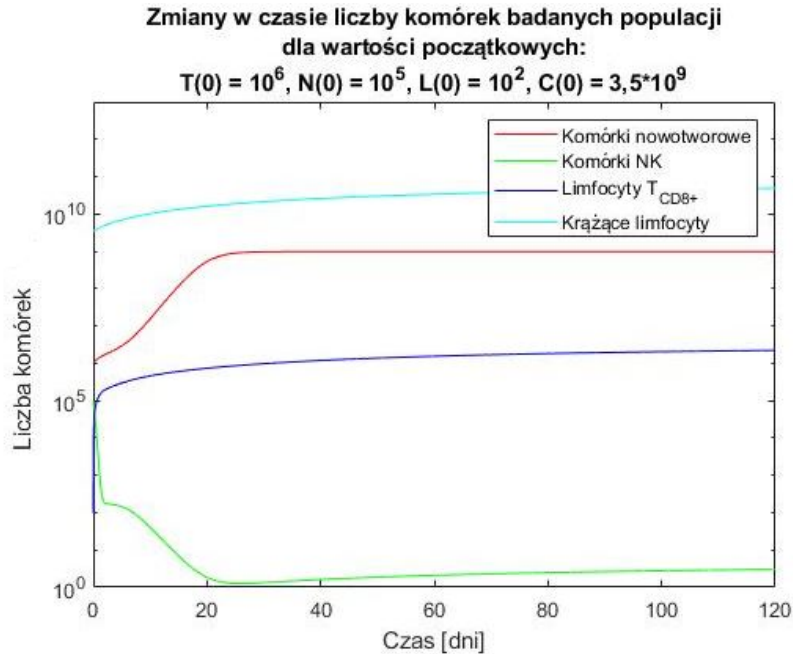
(a) Zależność liczby komórek nowotworowych w ostatnim (120) dniu symulacji ($T_k = 120$ dni) od początkowej liczby krążących limfocytów $C(0)$.



(b) Zależność długości promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji ($T_k = 120$ dni) od początkowej liczby krążących limfocytów $C(0)$.

Rys. 6.3: Wyniki obserwowane w ostatnim dniu symulacji $T_k = 120$ dni. Liczba komórek nowotworowych oraz długość promienia nowotworu [mm] w ostatnim (120) dniu symulacji w zależności od początkowej liczby krążących limfocytów $C(0)$.

Przykładowo, Rys. 6.4 przedstawia sytuację, w której układ immunologiczny ze względu na zmniejszoną liczbę krążących limfocytów jest zbyt słaby, by zniszczyć komórki nowotworu. Liczba komórek nowotworowych rośnie i po około 28 dniach stabilizuje się około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



Rys. 6.4: Zmiany liczby komórek badanych populacji dla wartości początkowej liczby limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$. Po czasie $T_s \approx 28$ dni (672 godziny) widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych około wartości $9,8 \cdot 10^8$.

Wnioski:

- przy dużej początkowej liczbie ($C(0) \approx 4 \cdot 10^9$) krążących limfocytów, układ immunologiczny jest w stanie zniszczyć komórki nowotworowe bez ingerencji zewnętrznych czynników (np. leczenia);
- przy obniżonej liczbie krążących limfocytów (oznaczającej słabą kondycję układu immunologicznego) organizm nie jest w stanie zniszczyć komórek nowotworu;
- w symulacji opisanej w rozdziale 6.1 liczba krążących limfocytów pozostawała na stałym poziomie, można więc wnioskować, że zmiany liczby komórek nowotworowych i limfocytów T_{CD8} są niezależne od liczby limfocytów krążących, jednak w symulacji 6.2 widać, że stosunkowo niewielka zmiana liczby limfocytów krążących znacząco wpływa na wynik symulacji;

Dzięki analizie zmian początkowej liczby limfocytów krążących $C(0)$ można wnioskować, że mimo stosunkowo niewielkiego zmniejszenia liczby tych limfocytów, mają one znaczny wpływ na odpowiedź immunologiczną organizmu. Mimo liczby limfocytów krążących o wartości rzędu 10^9 , organizm jest zbyt osłabiony, by zwalczyć nowotwór.

7. Leczenie metodą chemioterapii – symulacje wykonane dla modelu leczonego guza

W symulacji leczenia metodą chemioterapii wzięto pod uwagę takie zmienne, jak:

- długość cyklu dozowania cytostatyka (określająca czas przerw pomiędzy kolejnymi dozowanymi dawkami),
- czas dozowania cytostatyka podczas jednego cyklu,
- dawka dozowanego cytostatyka V_M ,
- liczba powtórzeń cyklu dozowania cytostatyka,
- dzień rozpoczęcia leczenia.

Cykl podawania leku określa czas ciągłego podawania leku oraz przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami konieczne do regeneracji organizmu. Przykładowy schemat cyklu [1 5] oznacza podawanie leku przez 1-dzień (24 godziny) oraz 5-dni (120 godzin) przerwy. Podczas terapii cykl może zostać powtórzony, co oznacza kolejny 1 dzień podawania leku, i kolejne 5 dni przerwy.

Tab. 7.1: Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia za pomocą chemioterapii.

Długość cyklu [dni]	Czas dozowania cytostatyka [dni]	Schemat cyklu [dozowanie przerwa]	Dawka dozowanego cytostatyka V_M [$\frac{mg}{m^2}$]	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień rozpoczęcia chemioterapii
4	1	[1 3]	5	9	1

We wszystkich symulacjach leczenia metodą chemioterapii analizowano zmiany odpowiedzi układu immunologicznego (tj. liczby komórek nowotworowych oraz komórek układu odpornościowego) po 120 dniach ($T_k = 120$ dni) symulacji w zależności od wyżej wymienionych zmiennych określających chemioterapię.

7.1 Scenariusz I – zmiana długości cyklu

Podejmowany problem:

Wpływ zmian długości cyklu chemioterapii, tj. czasu dozowania cytostatyka oraz przerw pomiędzy kolejnymi dozowanymi dawkami na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, dawkę dozowanego cytostatyka V_M , liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 7.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmian długości cyklu zebrano w Tab. 7.2.

Tab. 7.2 przedstawia zmiany długości cyklu (długość przerw pomiędzy dawkami przy stałym czasie dozowania cytostatyka oraz czas dozowania cytostatyka przy stałej długości przerw pomiędzy dawkami) chemioterapii oraz schemat cyklu. Dodatkowo, w Tab. 7.2 umieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także, dla łatwiejszego zobrazowania otrzymanych wyników, szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni).

Tab. 7.2: Długość oraz schemat cyklu chemioterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla zmieniającej się długości przerw pomiędzy poszczególnymi dawkami chemioterapii (przy stałym czasie dozowania pojedynczej dawki równym 1 dzień (24 godziny)) oraz zmieniającego się czasu dozowania pojedynczej dawki (przy stałej długości przerwy pomiędzy dawkami równej 3 dni (72 godziny)).

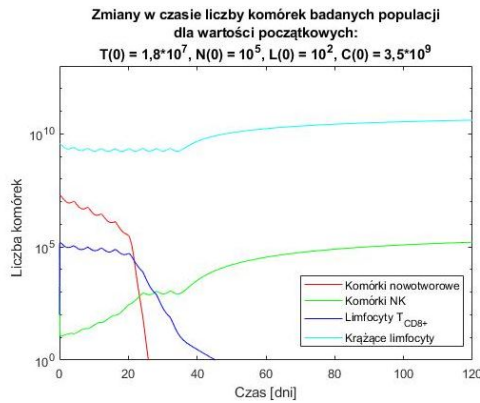
Zmiana długości przerwy pomiędzy dawkami					
Długość cyklu [dni]	Schemat cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
4	[1 3]	25,84	$4,64 \cdot 10^{-8}$	$4,64 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
4,5	[1 3,5]	32,25	$2,46 \cdot 10^{-7}$	$2,46 \cdot 10^{-13}$	$3,9 \cdot 10^{-5}$
5	[1 4]	45,1	$9,37 \cdot 10^{-8}$	$9,37 \cdot 10^{-14}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
5,5	[1 4,5]	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
8	[1 7]	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
12	[1 11]	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
Zmiana czasu dozowania poszczególnych dawek					
Długość cyklu [dni]	Schemat cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
4	[1 3]	25,84	$4,64 \cdot 10^{-8}$	$4,64 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
3,75	[0,75 3]	34,34	$8,94 \cdot 10^{-8}$	$8,94 \cdot 10^{-14}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
3,5	[0,5 3]	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowo, Rys. 7.1 przedstawia zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla długości cyklu chemioterapii wynoszącej 4 (Rys. 7.1a) oraz 8 (Rys. 7.1b) dni, a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka (Rys. 7.1c i 7.1d).

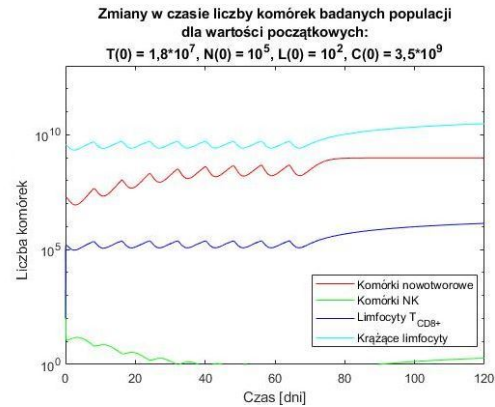
Symulacja zakładała rozpoczęcie chemioterapii (podanie pierwszej dawki cytostatyka) w pierwszym dniu symulacji oraz dziewięciokrotne powtórzenie cyklu. Każde z tych powtórzeń można zaobserwować w postaci pików na wykresach zmian stężenia oraz jako charakterystyczne załamanie krzywych odpowiadających badanym populacjom (Rys. 7.1). We wszystkich powtórzeniach dawka cytostatyka $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$, zaś czas podawania cytostatyka wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami była zależna od długości i schematu cyklu. Dla 4-dniowego cyklu (schemat [1 3]) były to 3 dni przerwy, natomiast dla 8-dniowego cyklu (schemat [1 7]) 7 dni przerwy.

Podczas każdej z przerw liczba komórek nowotworowych zaczynała ponownie wzrastać. W przypadku cyklu trwającego 4 dni czas przerwy był zbyt krótki aby komórki

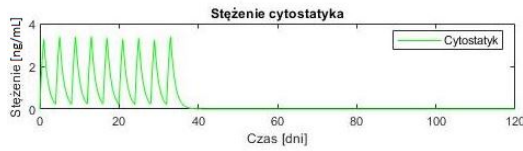
nowotworu znacznie się rozmnożyły, dlatego możliwa była regresja nowotworu, która nastąpiła w 26 dniu symulacji. W przypadku cyklu trwającego 8 dni, czas przerwy pomiędzy dawkami był wystarczająco długi do niekontrolowanego rozrostu nowotworu. Liczba komórek nowotworowych wzrastała i ustabilizowała się na wysokim poziomie ($9,8 \cdot 10^8$) w 91 dniu symulacji (Rys. 7.1b).



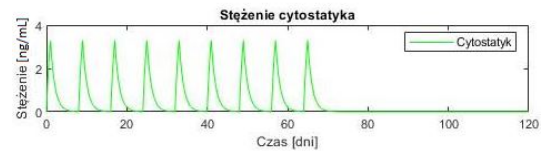
(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla 4-dniowego cyklu chemioterapii. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 26 dniach.



(b) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla 8-dniowego cyklu chemioterapii. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych w 91 dniu symulacji około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



(c) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytotatyku dla 4-dniowego cyklu chemioterapii.



(d) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytotatyku dla 8-dniowego cyklu chemioterapii.

Rys. 7.1: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas chemioterapii cytotatyku dla 4-dniowego oraz 8-dniowego cyklu chemioterapii. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- osłabiony układ immunologiczny, reprezentowany przez: komórki NK $N(0) = 10^5$, limfocyty T_{CD8+} $L(0) = 10^2$ oraz limfocyty krążące $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$ wspomagany leczeniem metodą chemioterapii jest w stanie zniszczyć komórki nowotworowe, jeśli początkowa liczba komórek guza wynosi około $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$;
- długość cyklu (tj. długość przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami cytotatyku oraz czas dozowania pojedynczej dawki cytotatyku) chemioterapii ma wpływ

(im dłuższy cykl, tym mniejsza skuteczność) na skuteczność tej metody leczenia (regresję nowotworu lub jej brak) oraz na czas potrzebny do regresji nowotworu;

- regresja nowotworu następuje w przypadku 4-dniowego cyklu chemioterapii, natomiast przy dwukrotnie oraz trzykrotnie dłuższym czasie cyklu nowotwór nie zostaje zniszczony;
- dla niewielkich zmian długości przerwy pomiędzy podawaniem kolejnych dawek cytostatyka (długość ta wynosiła: 3, 3,5 oraz 4 dni) czas konieczny do regresji nowotworu znacznie się wydłużył (dzień, w którym nastąpiła regresja, odpowiednio: 26, 33 oraz 46); zatem wydłużenie przerwy między dawkami o pół dnia (12 godzin) skutkuje przedłużeniem leczenia o tydzień, natomiast w efekcie wydłużenia przerwy o 1 dzień (24 godziny) terapia jest dłuższa o prawie 3 tygodnie (około 2 razy dłużej niż w przypadku, gdy przerwa wynosi 3 dni);
- skrócenie czasu podawania cytostatyka o 6 godzin przy stałej przerwie trwającej 3 dni (72 godziny) powoduje przedłużenie czasu koniecznego do regresji nowotworu z 26 do 35 dni, natomiast skrócenie tego czasu o pół dnia (12 godzin) powoduje brak wystąpienia regresji nowotworu.

Zmiany długości cyklu (zarówno przerw pomiędzy dawkami jak i czasu dawkowania) mają znaczenie, jeśli chodzi o wywołanie regresji nowotworu lub jej braku. Im częściej powtarzane dozowanie, tym większa szansa na zniszczenie komórek nowotworowych, jednak należy pamiętać także o szkodliwym wpływie cytostatyka na zdrowe tkanki. Dzięki symulacjom można oszacować długość cyklu konieczną do osiągnięcia pozytywnego efektu leczenia (tj. regresji nowotworu) przy równoczesnym ograniczeniu czasu dozowania cytostatyka.

7.2 Scenariusz II – zmiana dawki dozowanego cytostatyka

Podejmowany problem:

Wpływ zmian dawki dozowanego cytostatyka V_M na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, dawkę dozowanego cytostatyka V_M , liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 7.1. Długość cyklu wynosiła 4, 8 oraz 12 dni.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się dawki cytostatyka zebrano w Tab. 7.3.

Tab. 7.3 przedstawia zmiany dawki dozowanego cytostatyka V_M oraz schemat cyklu chemioterapii. Dodatkowo, w Tab. 7.3 zamieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla 4-dniowego, 8-dniowego oraz 12-dniowego cyklu chemioterapii.

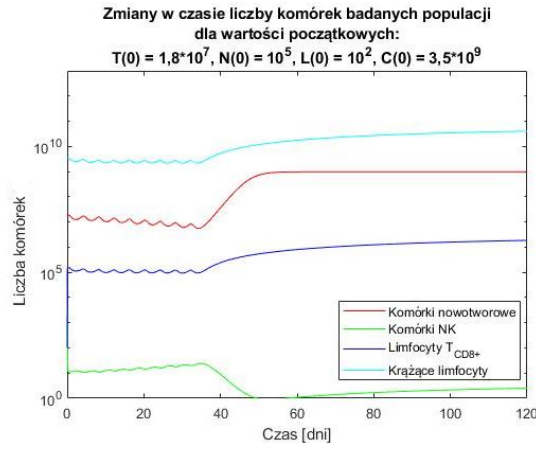
Tab. 7.3: Schemat cyklu chemioterapii, dawka dozowanego cytostatyka, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla 4-dniowego, 8-dniowego oraz 12-dniowego cyklu chemioterapii.

Długość cyklu: 4 dni					
Schemat cyklu	Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	3	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 3]	3,5	49,34	$8,32 \cdot 10^{-8}$	$8,32 \cdot 10^{-14}$	$2,7 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	4	34	$9,18 \cdot 10^{-8}$	$9,18 \cdot 10^{-14}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	5	25,84	$4,64 \cdot 10^{-8}$	$4,64 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	7	20,67	~ 0	~ 0	~ 0
[1 3]	9	18,5	~ 0	~ 0	~ 0
[1 3]	11	17,58	~ 0	~ 0	~ 0
[1 3]	15	16,38	~ 0	~ 0	~ 0
[1 3]	20	15,63	~ 0	~ 0	~ 0
[1 3]	30	15,7	~ 0	~ 0	~ 0
Długość cyklu: 8 dni					
Schemat cyklu	Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 7]	5	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 7]	10	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 7]	12	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 7]	13	70,79	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-13}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$
Długość cyklu: 12 dni					
Schemat cyklu	Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 11]	52	brak	$7,69 \cdot 10^8$	769	5,69
[1 11]	53	98,25	$1,79 \cdot 10^{-13}$	$1,79 \cdot 10^{-19}$	$3,5 \cdot 10^{-7}$

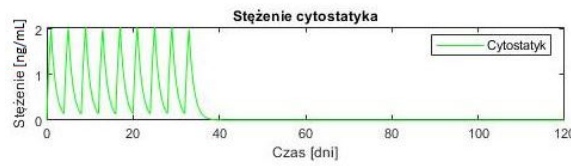
Przykładowo, Rys. 7.2 przedstawia zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla 4-dniowego cyklu chemioterapii (Rys. 7.2a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka (Rys. 7.2b).

Symulacja zakładała rozpoczęcie chemioterapii w pierwszym dniu symulacji oraz dziewięciokrotne powtórzenie cyklu. Dawka cytostatyka $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$ dla każdego powtórzenia, a czas podawania cytostatyka wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami wynosiła 3 dni.

Mimo długości cyklu równej 4 dni, która w symulacji 7.1 zapewniała skuteczność leczenia, w przypadku zmniejszenia dawki cytostatyka do $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$ nie była ona wystarczająca do wystąpienia regresji nowotworu. Po zakończeniu leczenia liczba komórek nowotworowych wzrastała do 66 dnia symulacji (Rys. 7.2a) po czym ustabilizowała się na wysokim poziomie ($9,8 \cdot 10^8$).



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po 66 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$.

Rys. 7.2: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas chemioterapii cytostatyka dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Rys. 7.3 przedstawia zależność dnia wystąpienia regresji nowotworu od użytej dawki cytostatyka V_M . Powyżej pewnego progu ($\sim 10 \frac{mg}{m^2}$) zwiększanie dawki nie ma wpływu na przyspieszenie regresji.



Rys. 7.3: Dzień regresji nowotworu w zależności od dawki dozowanego cytostatyka V_M .

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 7.4.



Rys. 7.4: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki dozowanego cytostatyka V_M .

Wnioski:

- skuteczność chemioterapii (regresja nowotworu lub jej brak) oraz czas potrzebny do regresji nowotworu będącej skutkiem chemioterapii zależy od dawki dozowanego podczas leczenia cytostatyka; regresja nowotworu nie występuje dla dawki $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$, natomiast dla dawki $V_M = 3,5 \frac{mg}{m^2}$ występuje w 50 dniu od rozpoczęcia symulacji (leczenia);
- dla niewielkich wartości dawki cytostatyka V_M (np.: $V_M = 3,5 \frac{mg}{m^2}$, $V_M = 4 \frac{mg}{m^2}$, $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$) małe zmiany dawki powodują znaczne skrócenie czasu potrzebnego do regresji nowotworu (dzień regresji, odpowiednio: 50, 34, 26), natomiast przy większych dawkach (np.: $V_M = 11 \frac{mg}{m^2}$, $V_M = 20 \frac{mg}{m^2}$, $V_M = 30 \frac{mg}{m^2}$), ich zmiana nie wpływa znacząco na dzień regresji (dzień regresji, odpowiednio: 18, 16, 16);
- skuteczna dawka cytostatyka różni się w zależności od długości cyklu chemioterapii; dla 4-dniowego cyklu chemioterapii do skutecznego leczenia wystarczająca jest dawka $V_M = 3,5 \frac{mg}{m^2}$, przy dwukrotnie dłuższym cyklu (8 dni) konieczna jest prawie 4 razy większa dawka ($V_M = 13 \frac{mg}{m^2}$), natomiast przy cyklu trzykrotnie dłuższym (12 dni) jest ponad 15 razy większa ($V_M = 53 \frac{mg}{m^2}$).

Analiza zmian dawki podawanego cytostatyka V_M wykazała, że możliwe jest uzyskanie podobnych efektów leczenia przy wykorzystaniu ograniczonej ilości szkodliwego dla zdrowych komórek cytostatyka. Jediną różnicą przy zmniejszaniu dawki V_M jest wydłużony czas terapii. Ponadto, wykazano, że dla danego cytostatyka powyżej pewnego progu ($\sim 10 \frac{mg}{m^2}$) dalsze zwiększanie dawki V_M nie wpływa na polepszenie skutków leczenia.

7.3 Scenariusz III – zmiana dawki dozowanego cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu

Podejmowany problem:

Wpływ zmian dawki dozowanego cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, dawkę dozowanego cytostatyka V_M , liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 7.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się dawki cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu zebrano w Tab. 7.4.

Tab. 7.4 przedstawia zmiany dawki dozowanego cytostatyka V_M w kolejnych powtórzeniach cyklu (w każdym kolejnym cyklu zmniejszano dawkę V_M o podaną wartość, zaczynając od $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$). Dodatkowo, Tab. 7.4 przedstawia schemat cyklu, dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni).

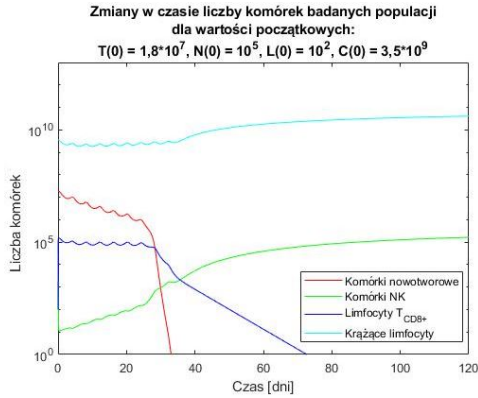
Tab. 7.4: Schemat cyklu chemioterapii, różnica pomiędzy kolejnymi dawkami (dawka V_M zmniejszana z każdym kolejnym powtórzeniem cyklu o podaną w tabeli wartość, zaczynając od $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$) dozowanego cytostatyka V_M , dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni).

Schemat cyklu	Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	0, 1	26,84	$1,53 \cdot 10^{-7}$	$1,53 \cdot 10^{-13}$	$3,3 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	0, 2	27,96	$3,13 \cdot 10^{-8}$	$3,13 \cdot 10^{-14}$	$2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	0, 3	29,34	$4,25 \cdot 10^{-8}$	$4,25 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	0, 4	33,04	$2,04 \cdot 10^{-7}$	$2,04 \cdot 10^{-13}$	$3,7 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	0, 5	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowo, Rys. 7.5 przedstawia zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz dawki dozowanego cytostatyka V_M zmniejszanej w kolejnych powtórzeniach o $0,4 \frac{mg}{m^2}$ (Rys. 7.5a) oraz o $0,5$ (Rys. 7.5b), a także zmiany w czasie stężenia (Rys. 7.5c oraz Rys. 7.5d), dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka.

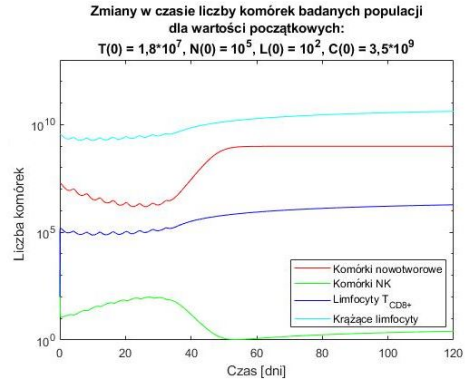
Symulacja zakładała rozpoczęcie chemioterapii w pierwszym dniu symulacji i dziewięciokrotne powtórzenie cyklu, przy czym w każdym kolejnym powtórzeniu dawka V_M zmniejszana była odpowiednio o $0,4 \frac{mg}{m^2}$ i $0,5 \frac{mg}{m^2}$, rozpoczynając od dawki początkowej $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$. Czas podawania cytostatyka wynosił 1 dzień (24 godziny), natomiast długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami wynosiła 3 dni.

Zmniejszanie dawki V_M o $0,4 \frac{mg}{m^2}$ pozwoliło ograniczyć negatywne skutki działania cytostatyka przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności leczenia (regresja nowotworu po 34 dniach (Rys. 7.5a)). W przypadku zmniejszania dawki V_M o $0,5 \frac{mg}{m^2}$ regresja nie nastąpiła, a liczba komórek nowotworowych w 67 dniu symulacji (Rys. 7.5b) ustabilizowała się na wysokim poziomie ($9,8 \cdot 10^8$).



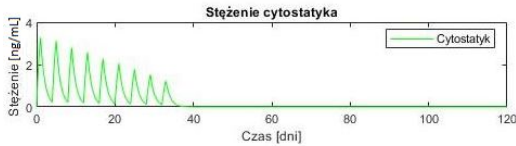
(a) Zmiany w czasie liczby

komórek badanych populacji dla dawki dozowanego cytostatyka V_M zmniejszanej w kolejnych powtórzeniach o $0,4 \frac{mg}{m^2}$. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 34 dniach.



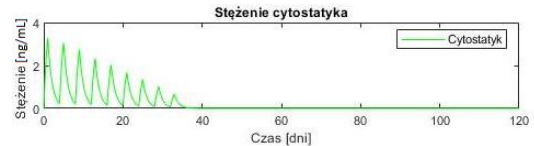
(b) Zmiany w czasie liczby komórek

badanych populacji dla dawki dozowanego cytostatyka V_M zmniejszanej w kolejnych powtórzeniach o $0,5 \frac{mg}{m^2}$. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po 67 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



(c) Zmiany w czasie stężenia, do-

zowanego podczas chemioterapii, cytostatyka dla dawki dozowanego cytostatyka V_M zmniejszanej w kolejnych powtórzeniach o $0,4 \frac{mg}{m^2}$.



(d) Zmiany w czasie stężenia, do-

zowanego podczas chemioterapii, cytostatyka dla dawki dozowanego cytostatyka V_M zmniejszanej w kolejnych powtórzeniach o $0,5 \frac{mg}{m^2}$.

Rys. 7.5: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas chemioterapii cytostatyka dla dawki dozowanego cytostatyka V_M zmniejszanej w kolejnych powtórzeniach o $0,4 \frac{mg}{m^2}$ i $0,5 \frac{mg}{m^2}$. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- chemioterapia jest skuteczna (występuje regresja nowotworu) w przypadku zmniejszania wielkości dawki z każdym kolejnym cyklem; leczenie metodą chemioterapii przy stałej dawce cytostatyka $V_M = 4 \frac{mg}{m^2}$ (dzień regresji: 34, Tab. 7.3) ma czas potrzebny do wystąpienia regresji nowotworu porównywalny do leczenia ze zmniejszaniem dawki V_M o $0,4 \frac{mg}{m^2}$ w kolejnych cyklach rozpoczynając od $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ (dzień regresji: 34); w pierwszym przypadku regresja zostaje osiągnięta poprzez dziewięciokrotne użycie takiej samej dawki $V_M = 4 \frac{mg}{m^2}$, podczas gdy w drugim przypadku wykorzystane są 3 większe oraz 6 mniejszych dawek, co pozwala osiągnąć ten sam efekt przy mniejszej sumarycznej dawce cytostatyka przyjmowanej przez pacjenta, tj. mniejszych skutkach ubocznych.

Poza analizą dawek cytostatyka o stałej wartości przez cały czas trwania leczenia, testowano również zmniejszanie dawki w kolejnych powtórzeniach cyklu. Z symulacji wynika, że może to być sposób na ograniczenie przyjmowanego przez pacjenta szkodliwego cytostatyka.

7.4 Scenariusz IV – zmiana liczby powtórzeń cyklu

Podejmowany problem:

Wpływ zmian liczby powtórzeń cyklu chemioterapii na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 7.1. Dawka dozowanego cytostatyka V_M wynosiła $5 \frac{mg}{m^2}$, $4 \frac{mg}{m^2}$, $3,5 \frac{mg}{m^2}$ oraz $3 \frac{mg}{m^2}$.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się liczby powtórzeń cyklu chemioterapii zebrano w Tab. 7.5.

Tab. 7.5 przedstawia zmiany liczby powtórzeń cyklu. Dodatkowo, umieszczono w Tab. 7.5 schemat cyklu, dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla dawki dozowanego cytostatyka V_M równej $5 \frac{mg}{m^2}$, $4 \frac{mg}{m^2}$, $3,5 \frac{mg}{m^2}$ oraz $3 \frac{mg}{m^2}$.

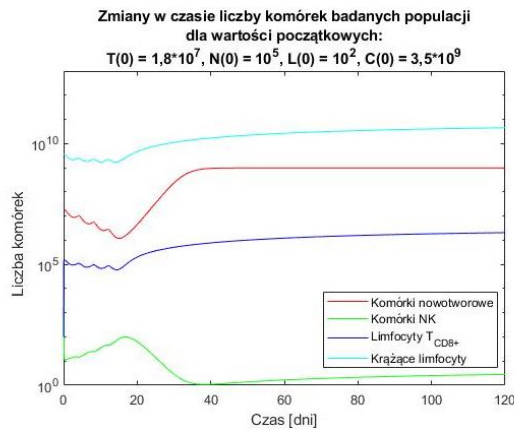
Tab. 7.5: Schemat oraz liczba powtórzeń cyklu chemioterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla dawki dozowanego cytostatyka V_M równej $5 \frac{mg}{m^2}$, $4 \frac{mg}{m^2}$, $3,5 \frac{mg}{m^2}$ oraz $3 \frac{mg}{m^2}$.

$V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$					
Schemat cyklu	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	9	25,84	$4,64 \cdot 10^{-8}$	$4,64 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	8	25,84	$1,32 \cdot 10^{-7}$	$1,32 \cdot 10^{-13}$	$3,2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	7	25,84	$2 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-13}$	$3,6 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	6	26,5	$6,08 \cdot 10^{-8}$	$6,08 \cdot 10^{-14}$	$2,4 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	5	27,92	$2,31 \cdot 10^{-8}$	$2,31 \cdot 10^{-14}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	4	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$V_M = 4 \frac{mg}{m^2}$					
Schemat cyklu	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	9	34	$9,18 \cdot 10^{-8}$	$9,18 \cdot 10^{-14}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	8	34,67	$1,19 \cdot 10^{-7}$	$1,19 \cdot 10^{-13}$	$3,1 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	7	36,04	$5,37 \cdot 10^{-8}$	$5,37 \cdot 10^{-14}$	$2,3 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	6	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$V_M = 3,5 \frac{mg}{m^2}$					
Schemat cyklu	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	9	49,34	$8,32 \cdot 10^{-8}$	$8,32 \cdot 10^{-14}$	$2,7 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	8	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$					
Schemat cyklu	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	9	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 3]	15	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 3]	19	86,92	$1,37 \cdot 10^{-7}$	$1,37 \cdot 10^{-13}$	$3,2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	20	84,5	$6,8 \cdot 10^{-8}$	$6,8 \cdot 10^{-14}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$

Przykładowo, Rys. 7.6 ukazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz 4 powtórzeń cyklu (Rys. 7.6a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka (Rys. 7.6b).

Założono dawkę $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ oraz rozpoczęcie chemioterapii pierwszego dnia symulacji. Czas podawania cytostatyka wynosił 1 dzień (24 godziny), natomiast długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami wynosiła 3 dni.

Ograniczenie liczby powtórzeń cyklu do 4 uniemożliwiło uzyskanie regresji guza. Po zakończeniu leczenia liczba komórek nowotworowych wzrosła i ustabilizowała się na wysokim poziomie ($9,8 \cdot 10^8$) w 52 dniu symulacji (Rys. 7.6a).



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz liczby powtórzeń cyklu wynoszącej 4. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po czasie 52 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz liczby powtórzeń cyklu wynoszącej 4.

Rys. 7.6: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas chemioterapii cytostatyka dla 4-dniowego cyklu chemioterapii oraz liczby powtórzeń cyklu wynoszącej 4. Początkowa liczba komórek nowotworu $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- skuteczność chemioterapii (regresja nowotworu) zależy od liczby powtórzeń cyklu chemioterapii; dla dawki cytostatyka $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ leczenie jest skuteczne (dzień regresji: 28) przy 5 powtórzeniach cyklu, natomiast przy większej liczbie powtórzeń (6, 7 powtórzeń) moment wystąpienia regresji nowotworu następuje nieznacznie wcześniej (dzień regresji: 27, 26) lub w tym samym czasie (8, 9 powtórzeń - dzień regresji: 26, 26);
- chemioterapia przy użyciu dawki $V_M = 3 \frac{mg}{m^2}$, która nie jest skuteczna dla 9 powtórzeń cyklu (brak regresji nowotworu) przy większej ilości powtórzeń cyklu (19 powtórzeń) pozwala osiągnąć pozytywny wynik leczenia; czas do wystąpienia regresji wynosi w tym przypadku 87 dni (ponad 3 razy więcej niż przy 5 powtórzeniach i dawce $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$), ale jest to możliwość zastosowania chemioterapii u pacjentów, których organizm jest zbyt wyniszczony, by zastosować większą dawkę cytostatyka V_M .

Zgodnie z przeprowadzoną analizą zmian liczby powtórzeń cyklu można stwierdzić, że leczenie metodą chemioterapii jest procesem złożonym, w którym jednym z istotnych czynników jest określenie ile razy należy powtórzyć dozowanie cytostatyka u danego pacjenta. Symulacje umożliwiają wyznaczenie momentu, w którym działanie cytostatyka obniża liczbę komórek nowotworowych do takiej wartości, przy której guz ulega regresji i nie zaczyna na nowo wzrastać.

7.5 Scenariusz V – zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii

Podejmowany problem:

Wpływ zmian dnia rozpoczęcia chemioterapii (dozowania cytostatyka) na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 7.1. Dawka dozowanego cytostatyka V_M wynosiła $5 \frac{mg}{m^2}$ oraz $4,5 \frac{mg}{m^2}$.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającego się dnia rozpoczęcia chemioterapii (dozowania cytostatyka) zebrano w Tab. 7.6.

Tab. 7.6 przedstawia zmiany dnia rozpoczęcia chemioterapii. Dodatkowo, w Tab. 7.6 umieszczono schemat cyklu, dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla dawki dozowanego cytostatyka V_M równej $5 \frac{mg}{m^2}$ oraz $4,5 \frac{mg}{m^2}$.

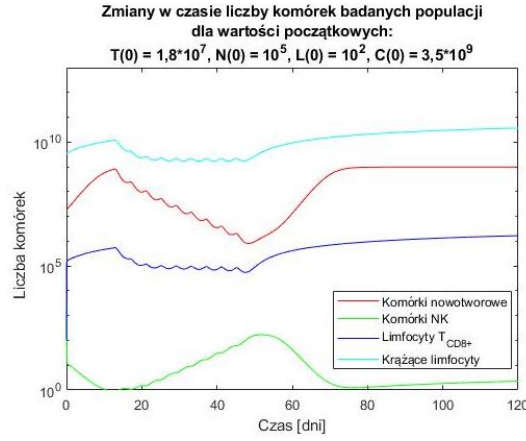
Tab. 7.6: Schemat cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla dawki dozowanego cytostatyka V_M równej $5 \frac{mg}{m^2}$ oraz $4,5 \frac{mg}{m^2}$.

$V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$					
Schemat cyklu	Dzień rozpoczęcia chemioterapii	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	1	25,84	$4,64 \cdot 10^{-8}$	$4,64 \cdot 10^{-14}$	$2,2 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	2	29,54	$2,29 \cdot 10^{-8}$	$2,29 \cdot 10^{-14}$	$1,8 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	5	39,84	$1,79 \cdot 10^{-7}$	$1,79 \cdot 10^{-13}$	$3,5 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	11	59,25	$2,61 \cdot 10^{-7}$	$2,61 \cdot 10^{-13}$	$4 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	12	60	$3,93 \cdot 10^{-8}$	$3,93 \cdot 10^{-14}$	$2,1 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	13	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$V_M = 4,5 \frac{mg}{m^2}$					
Schemat cyklu	Dzień rozpoczęcia chemioterapii	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
[1 3]	1	28,46	$9,03 \cdot 10^{-8}$	$9,03 \cdot 10^{-14}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	2	31,92	$8,87 \cdot 10^{-8}$	$8,87 \cdot 10^{-14}$	$2,8 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	3	37,38	$1,72 \cdot 10^{-7}$	$1,72 \cdot 10^{-13}$	$3,5 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	4	43,54	$2,66 \cdot 10^{-7}$	$2,66 \cdot 10^{-13}$	$4 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	5	49,84	$1,75 \cdot 10^{-7}$	$1,75 \cdot 10^{-13}$	$3,5 \cdot 10^{-5}$
[1 3]	6	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
[1 3]	7	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowo, Rys. 7.7 przedstawia zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla 4-dniowego cyklu chemioterapii, rozpoczętej w 13 dniu symulacji (Rys. 7.7a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka (Rys. 7.7b).

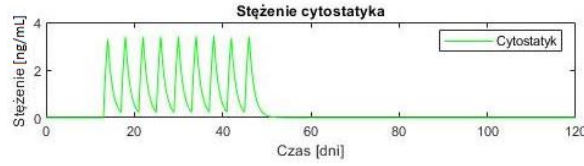
Symulacja zakładała dziewięciokrotne powtórzenie dozowania cytostatyka o dawce $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$. Czas podawania cytostatyka wynosił 1 dzień (24 godziny), natomiast długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami wynosiła 3 dni.

Opóźnienie leczenia o niecałe dwa tygodnie skutkowało rozrostem guza i brakiem wystąpienia regresji (Rys. 7.7a). Liczba komórek nowotworowych ustabilizowała się w 88 dniu symulacji na wysokim poziomie ($9,8 \cdot 10^8$).



(a) Zmiany

w czasie liczby komórek badanych populacji dla chemioterapii rozpoczętej w 13 dniu. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po czasie 88 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.

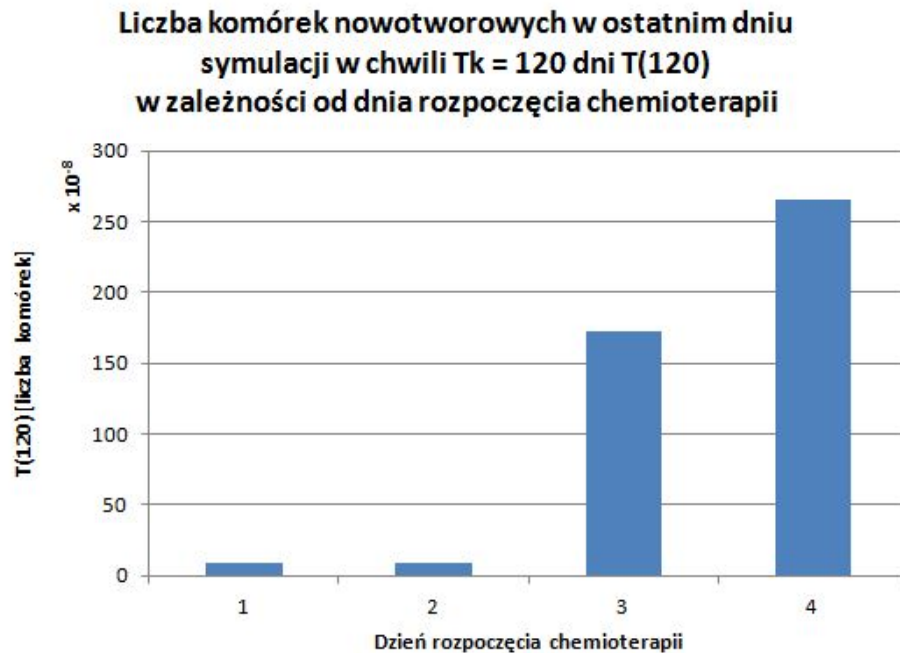


(b) Zmiany w cza-

sie stężenia, dozowanego podczas chemioterapii, cytostatyka dla chemioterapii rozpoczętej w 13 dniu.

Rys. 7.7: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas chemioterapii cytostatyka dla chemioterapii rozpoczętej w 13 dniu. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 7.8.



Rys. 7.8: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dnia rozpoczęcia chemioterapii (dozowania cytostatyka).

Wnioski:

- skuteczność chemioterapii (regresja nowotworu) zależy od dnia rozpoczęcia leczenia (dozowania cytostatyka); dla dawki cytostatyka $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ i $V_M = 4,5 \frac{mg}{m^2}$ leczenie rozpoczęte w 1 dniu symulacji trwa odpowiednio: 26 dni oraz 29 dni (dzień regresji nowotworu), podczas gdy rozpoczęte 4 dni później trwa, odpowiednio 40 dni (o 2 tygodnie dłużej) oraz 50 dni (o 3 tygodnie dłużej);
- dla dawki $V_M = 4,5 \frac{mg}{m^2}$, przesunięcie dnia rozpoczęcia chemioterapii zaledwie o 5 dni skutkuje negatywnym wynikiem leczenia (brakiem regresji nowotworu), podczas gdy dla dawki $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ leczenie można rozpocząć nawet 12 dnia zachowując skuteczność terapii, jednak ponad dwukrotnie (dzień 60) wydłużając czas do wystąpienia regresji nowotworu.

Skuteczność chemioterapii w dużym stopniu zależy od dnia jej rozpoczęcia. Jak wynika z symulacji, w pewnych przypadkach, nawet niewielkie zmiany (np. opóźnienie leczenia o 5 dni dla dawki $V_M = 4,5 \frac{mg}{m^2}$) mogą decydować o wyniku leczenia.

8. Leczenie metodą immunoterapii – symulacje wykonane dla modelu leczonego guza

W symulacji leczenia metodą immunoterapii wzięto pod uwagę takie zmienne, jak:

- wielkość nowotworu (tj. liczba komórek nowotworowych) w dniu rozpoczęcia immunoterapii,
- dawkę interleukin-2 (IL-2) V_I ,
- dawkę limfocytów naciekających nowotwór TIL (ang. Tumor Infiltrating Lymphocytes) V_L ,
- liczbę powtórzeń cyklu dawkowania IL-2,
- dzień rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2 lub TIL).

Tab. 8.1: Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia za pomocą immunoterapii.

Lek: IL-2					
Długość cyklu [dni]	Czas dozowania leku [dni]	Schemat cyklu	Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień rozpoczęcia immunoterapii
0,5	0,3	[0,3 0,2]	$5 \cdot 10^6$	6	9
Lek: TIL					
Długość cyklu [dni]	Czas dozowania leku [dni]	Schemat cyklu	Dawka TIL V_L [liczba komórek]	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień rozpoczęcia immunoterapii
1	1	[1 0]	$1 \cdot 10^9$	1	8

We wszystkich symulacjach leczenia metodą immunoterapii analizowano zmiany odpowiedzi układu immunologicznego (tj. liczby komórek nowotworowych oraz komórek układu odpornościowego) po 120 dniach ($T_k = 120$ dni) symulacji w zależności od wyżej wymienionych zmiennych określających immunoterapię.

8.1 Scenariusz I – zmiana początkowej wielkości guza

Podejmowany problem:

Wpływ zmian początkowej wielkości guza (liczby komórek nowotworowych) na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$ zebrano w Tab. 8.2.

Tab. 8.2 przedstawia zmiany początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0)$. Dodatkowo, w Tab. 8.2 umieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni).

Tab. 8.2: Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0)$, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni).

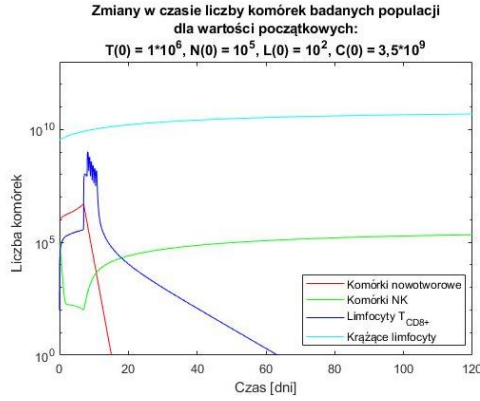
$T(0)$ [liczba komórek]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
$1 \cdot 10^6$	15,13	$1,07 \cdot 10^{-87}$	$1,07 \cdot 10^{-93}$	$6,4 \cdot 10^{-32}$
$2 \cdot 10^6$	16,13	$7,46 \cdot 10^{-87}$	$7,46 \cdot 10^{-93}$	$1,2 \cdot 10^{-31}$
$5 \cdot 10^6$	18,88	$1,45 \cdot 10^{-84}$	$1,45 \cdot 10^{-90}$	$7 \cdot 10^{-31}$
$6 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^7$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1,8 \cdot 10^7$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowo, Rys. 8.1 prezentuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla immunoterapii, gdzie początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 10^6$ (Rys. 8.1a) oraz $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ (Rys. 8.1b), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 (Rys. 8.1c).

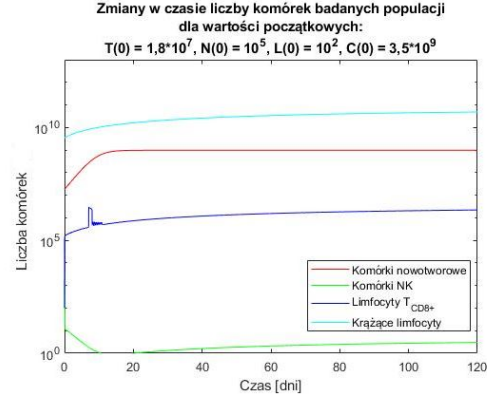
Symulacja zakładała sześciokrotny cykl dozowania IL-2 o dawce $V_I = 5 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz jednokrotny cykl podawania TIL o dawce $V_L = 10^9$ komórek.

Czas dawkowania IL-2 wynosił 7 godzin i 12 minut, natomiast czas dozowania TIL wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu IL-2 wynosiła 4 godziny i 48 minut. Dzień rozpoczęcia dozowania IL-2 to 9 dzień symulacji, natomiast rozpoczęcie dozowania TIL nastąpiło w 8 dniu symulacji.

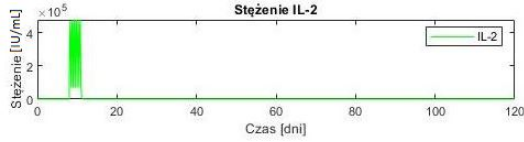
Immunoterapia była skuteczna w przypadku niewielkiego guza ($T(0) = 10^6$), spowodowała regresję w 16 dniu symulacji, natomiast w przypadku większej początkowej liczby komórek nowotworowych ($T(0) = 1,8 \cdot 10^7$) regresja nie wystąpiła, a liczba komórek nowotworowych ustabilizowała się w 28 dniu symulacji (Rys. 8.1b) na wysokim poziomie. W obydwu przypadkach można było zaobserwować nagły wzrost limfocytów T_{CD8+} wywołany podaniem TIL w 8 dniu symulacji.



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 10^6$. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 16 dniach.



(b) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po 28 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



(c) Zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 10^6$ oraz $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$.

Rys. 8.1: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanych podczas immunoterapii IL-2 dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 10^6$ oraz $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$. Początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- osłabiony układ immunologiczny, reprezentowany poprzez liczbę komórek występujących naturalnie w organizmie: komórek NK $N(0) = 10^5$, limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$ oraz limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$, wspomagany leczeniem metodą immunoterapii jest w stanie zniszczyć komórki nowotworowe, jeśli ich początkowa liczba $T(0) = 1 \cdot 10^6$ komórek, tzn. początkowa długość promienia nowotworu to $R_0 = 1,63$ mm (wielkość, przy której guz jest wykrywalny klinicznie), co nie było możliwe w przypadku braku leczenia;
- leczenie metodą immunoterapii, zgodne z warunkami początkowymi (Tab. 8.1) nie jest skuteczne (nie następuje regresja nowotworu) dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$.

Immunoterapia to metoda leczenia mniej szkodliwa niż chemioterapia, ponieważ skupia się na wzmocnieniu organizmu. Daje ona możliwość zniszczenia komórek nowotworowych, jednak tylko w przypadku guza o niewielkim rozmiarze lub wtedy, gdy układ immunologiczny jest zdrowy, nieosłabiony.

8.2 Scenariusz II – zmiana dawki IL-2 V_I

Podejmowany problem:

Wpływ zmian dawki IL-2 V_I na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się dawki IL-2 V_I dla leczenia z wykorzystaniem TIL oraz bez wykorzystania TIL zebrano w Tab. 8.3.

Tab. 8.3 przedstawia zmianę dawki IL-2 V_I . Dodatkowo, w Tab. 8.3 umieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania TIL.

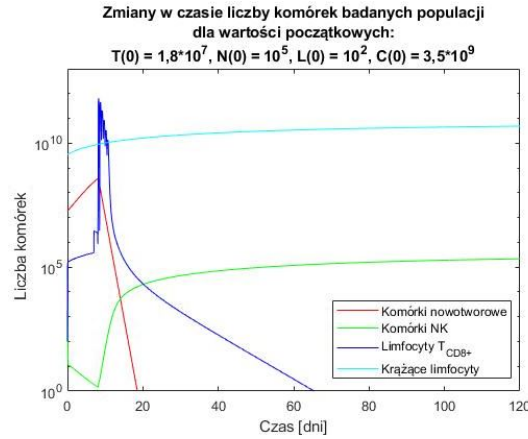
Tab. 8.3: Dawka IL-2 V_I , dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania TIL.

Leczenie z wykorzystaniem TIL				
Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$5 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6, 16
$1 \cdot 10^7$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6, 16
$2 \cdot 10^7$	18,54	$7,69 \cdot 10^{-85}$	$7,69 \cdot 10^{-91}$	$5,7 \cdot 10^{-31}$
$3 \cdot 10^7$	18,42	$5,69 \cdot 10^{-85}$	$5,69 \cdot 10^{-91}$	$5,1 \cdot 10^{-31}$
$4 \cdot 10^7$	18,38	$5,43 \cdot 10^{-85}$	$5,43 \cdot 10^{-91}$	$5,1 \cdot 10^{-31}$
$6 \cdot 10^7$	18,34	$5,22 \cdot 10^{-85}$	$5,22 \cdot 10^{-91}$	$5 \cdot 10^{-31}$
$1 \cdot 10^8$	18,34	$5,05 \cdot 10^{-85}$	$5,05 \cdot 10^{-91}$	$4,9 \cdot 10^{-31}$
Leczenie bez wykorzystania TIL				
Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$5 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6, 16
$1 \cdot 10^7$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6, 16
$2 \cdot 10^7$	18,54	$7,34 \cdot 10^{-85}$	$7,34 \cdot 10^{-91}$	$5,6 \cdot 10^{-31}$
$3 \cdot 10^7$	18,42	$5,7 \cdot 10^{-85}$	$5,7 \cdot 10^{-91}$	$5,2 \cdot 10^{-31}$
$4 \cdot 10^7$	18,38	$5,44 \cdot 10^{-85}$	$5,44 \cdot 10^{-91}$	$5,1 \cdot 10^{-31}$
$6 \cdot 10^7$	18,34	$5,22 \cdot 10^{-85}$	$5,22 \cdot 10^{-91}$	$5 \cdot 10^{-31}$
$1 \cdot 10^8$	18,34	$5,06 \cdot 10^{-85}$	$5,06 \cdot 10^{-91}$	$5 \cdot 10^{-31}$

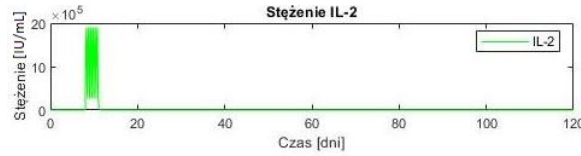
Przykładowo, Rys. 8.2 obrazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla immunoterapii z wykorzystaniem IL-2 o dawce $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$ oraz TIL o dawce $V_L = 10^9$ komórek (Rys. 8.2a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 (Rys. 8.2b).

Symulacja zakładała sześciokrotne powtórzenie cyklu dozowania IL-2 oraz jednokrotny cykl podawania TIL. Czas dawkowania IL-2 wynosił 7 godzin i 12 minut. Czas dawkowania TIL wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu IL-2 wynosiła 4 godziny i 48 minut. Dzień rozpoczęcia dozowania IL-2 to 9 dzień symulacji, natomiast rozpoczęcie dozowania TIL nastąpiło w 8 dniu symulacji.

Dzięki zwiększeniu dawki IL-2 do wartości $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$ immunoterapia była skuteczna w przypadku guza o początkowej liczbie komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, czego nie udało się uzyskać w symulacji 8.1. Regresja nastąpiła po 19 dniach od rozpoczęcia symulacji. Można było zaobserwować znaczny wzrost liczby limfocytów T_{CD8+} na skutek zwiększenia dawki IL-2 V_I (Rys. 8.2a).



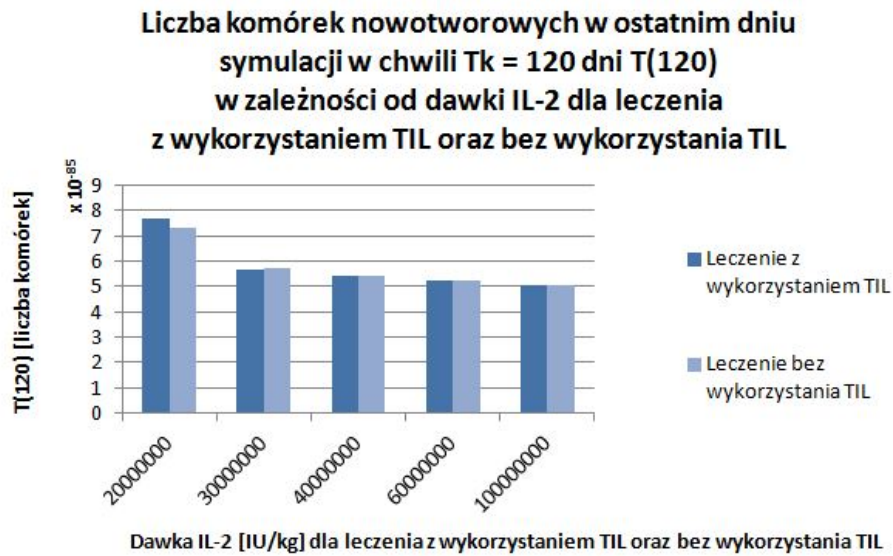
(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$ dla leczenia z wykorzystaniem TIL. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 19 dniach.



(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 dla dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$ dla leczenia z wykorzystaniem TIL.

Rys. 8.2: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanych podczas immunoterapii IL-2 dla dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$ dla leczenia z wykorzystaniem TIL. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 8.3.



Rys. 8.3: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki IL-2 V_I .

Wnioski:

- zmiana dawki IL-2 V_I ma wpływ na skuteczność immunoterapii (wystąpienie regresji nowotworu lub jej brak); zarówno w przypadku wykorzystania w leczeniu IL-2 wraz z TIL, jak i wyłącznie IL-2 dawką konieczną do zniszczenia nowotworu (regresji) jest $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$;
- zwiększanie dawki IL-2 V_I (dla $V_I > 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$) nie ma znaczącego wpływu na moment wystąpienia regresji; w każdym przypadku jest to 19 dzień symulacji;
- leczenie z wykorzystaniem IL-2 oraz TIL nie różni się znacząco od leczenia z wykorzystaniem wyłącznie IL-2; wykorzystanie TIL w leczeniu nie ma wpływu na dzień regresji nowotworu, jedyną zmianą w stosunku do leczenia przy użyciu wyłącznie IL-2 są bardzo małe zmiany liczby komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji;
- symulacja leczenia z wykorzystaniem wyłącznie IL-2 wykazała, że leczenie to jest w stanie doprowadzić do regresji nowotworu, co może sugerować, że wykorzystanie TIL w immunoterapii nie jest konieczne.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą, dawka IL-2 V_I w leczeniu metodą immunoterapii ma wpływ na wystąpienie regresji nowotworu, jednak jej zwiększanie nie wpływa na moment, w którym regresja ta następuje. Wykazano także, że do skuteczności leczenia w tym przypadku nie jest konieczne użycie TIL.

8.3 Scenariusz III – zmiana dawki TIL V_L

Podejmowany problem:

Wpływ zmian dawki TIL V_L na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się dawki TIL V_L dla leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania IL-2 zebrano w Tab. 8.4.

Tab. 8.4 przedstawia zmianę dawki TIL V_L . Dodatkowo, Tab. 8.4 przedstawia dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania IL-2.

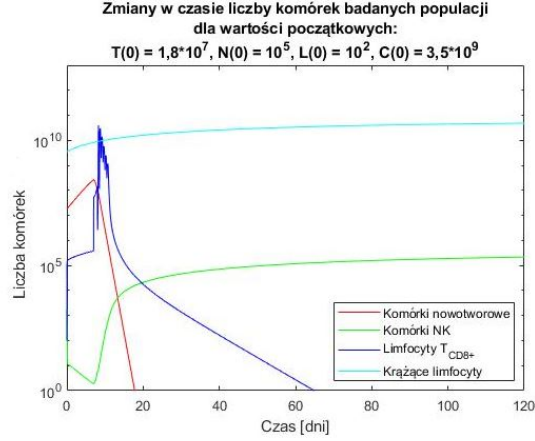
Tab. 8.4: Dawka TIL V_L , dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania IL-2.

Leczenie z wykorzystaniem IL-2				
Dawka TIL V_L [liczba komórek]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$1 \cdot 10^9$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^{10}$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$2 \cdot 10^{10}$	17,79	$1,86 \cdot 10^{-85}$	$1,86 \cdot 10^{-91}$	$3,5 \cdot 10^{-31}$
$5 \cdot 10^{10}$	17,21	$6 \cdot 10^{-86}$	$6 \cdot 10^{-92}$	$2,4 \cdot 10^{-31}$
$1 \cdot 10^{11}$	17,17	$5,53 \cdot 10^{-86}$	$5,53 \cdot 10^{-92}$	$2,4 \cdot 10^{-31}$
$1 \cdot 10^{15}$	17,17	$5,38 \cdot 10^{-86}$	$5,38 \cdot 10^{-92}$	$2,3 \cdot 10^{-31}$
Leczenie bez wykorzystania IL-2				
Dawka TIL V_L [liczba komórek]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$1 \cdot 10^9$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^{10}$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^{11}$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^{15}$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

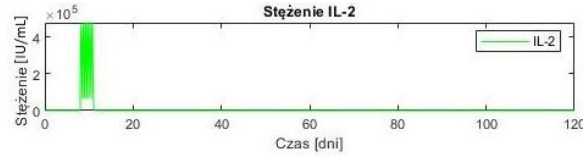
Przykładowo, Rys. 8.4 obrazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla immunoterapii z wykorzystaniem TIL o dawce $V_L = 2 \cdot 10^{10}$ komórek oraz IL-2 o dawce $V_I = 5 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ (Rys. 8.4a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas immunoterapii, IL-2 (Rys. 8.4b).

Symulacja zakładała sześciokrotne powtórzenie cyklu dozowania IL-2 oraz jednokrotny cykl podawania TIL. Czas dawkowania IL-2 wynosił 7 godzin i 12 minut. Czas dawkowania TIL wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu IL-2 wynosiła 4 godziny i 48 minut. Dzień rozpoczęcia dozowania IL-2 to 9 dzień symulacji, natomiast rozpoczęcie dozowania TIL nastąpiło w 8 dniu symulacji.

Dzięki zwiększeniu dawki TIL do wartości $V_L = 2 \cdot 10^{10}$ komórek immunoterapia była skuteczna w przypadku guza o początkowej liczbie komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, czego nie udało się uzyskać w symulacji 8.1. Regresja nastąpiła po 18 dniach od rozpoczęcia symulacji. Można było zaobserwować znaczny wzrost liczby limfocytów T_{CD8+} na skutek zwiększenia dawki TIL V_L (Rys. 8.4a).



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla dawki TIL $V_L = 2 \cdot 10^{10}$ komórek dla leczenia z wykorzystaniem IL-2. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 18 dniach.



(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 dla dawki TIL $V_L = 2 \cdot 10^{10}$ komórek dla leczenia z wykorzystaniem IL-2.

Rys. 8.4: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanych podczas immunoterapii IL-2 dla dawki TIL $V_L = 2 \cdot 10^{10}$ komórek dla leczenia z wykorzystaniem IL-2. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- zmiana dawki TIL V_L ma wpływ na skuteczność immunoterapii (wystąpienie regresji nowotworu lub jej brak) w przypadku wykorzystania w leczeniu zarówno TIL oraz IL-2; dawką konieczną do regresji nowotworu jest $V_L = 2 \cdot 10^{10}$ komórek;
- zwiększanie dawki TIL V_L nie ma znaczącego wpływu na moment wystąpienia regresji; w każdym przypadku (dla $V_L \geq 2 \cdot 10^{10}$ komórek) jest to 18 dzień symulacji;
- leczenie z wykorzystaniem TIL oraz IL-2 różni się znacząco od leczenia z wykorzystaniem wyłącznie TIL; leczenie z wykorzystaniem wyłącznie TIL nie jest w stanie doprowadzić do regresji nowotworu; wykorzystanie IL-2 w immunoterapii dla tego przypadku jest konieczne.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą, dawka TIL V_L w leczeniu metodą immunoterapii (w połączeniu z wykorzystaniem IL-2) ma wpływ na skuteczność terapii (regresję nowotworu), jednak nie ma znaczącego wpływu na moment wystąpienia regresji. Leczenie z wykorzystaniem wyłącznie TIL nie doprowadza w tym przypadku do regresji nowotworu.

8.4 Scenariusz IV – zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2

Podejmowany problem:

Wpływ zmian liczby powtórzeń cyklu IL-2 na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się liczby powtórzeń cyklu IL-2 8.5.

Tab. 8.5 przedstawia zaminy liczby powtórzeń cyklu IL-2. Dodatkowo, zamieszczono w Tab. 8.5 dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla początkowej liczby komórek nowotworowych równej $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ oraz $T(0) = 1 \cdot 10^6$.

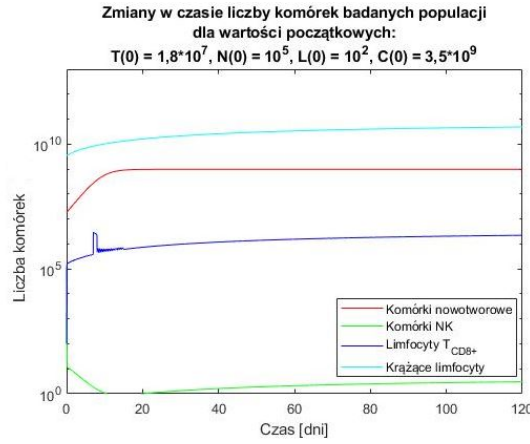
Tab. 8.5: Liczba powtórzeń cyklu IL-2, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla początkowej liczby komórek nowotworowych równej $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ oraz $T(0) = 1 \cdot 10^6$.

Początkowa liczba komórek nowotworu $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$				
Liczba powtórzeń cyklu IL-2	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
6	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
10	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
14	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
Początkowa liczba komórek nowotworu $T(0) = 1 \cdot 10^6$				
Liczba powtórzeń cyklu IL-2	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
6	15,13	$1,07 \cdot 10^{-87}$	$1,07 \cdot 10^{-93}$	$6,4 \cdot 10^{-32}$
3	15,13	$1,07 \cdot 10^{-87}$	$1,07 \cdot 10^{-93}$	$6,4 \cdot 10^{-32}$
1	15,13	$1,07 \cdot 10^{-87}$	$1,07 \cdot 10^{-93}$	$6,4 \cdot 10^{-32}$

Przykładowo, Rys. 8.5 przedstawia zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla immunoterapii z wykorzystaniem IL-2 o dawce $V_I = 5 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ i liczbie powtórzeń cyklu równej 14 oraz jednokrotnym dozowaniem TIL o dawce $V_L = 10^9$ komórek (Rys. 8.5a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 (Rys. 8.5b).

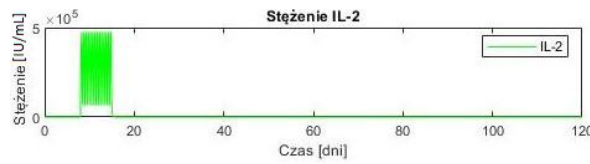
Czas dawkowania IL-2 wynosił 7 godzin i 12 minut. Czas dawkowania TIL wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu IL-2 wynosiła 4 godziny i 48 minut. Dzień rozpoczęcia dozowania IL-2 to 9 dzień symulacji, natomiast rozpoczęcie dozowania TIL nastąpiło w 8 dniu symulacji.

Mimo wielokrotnego powtarzania cyklu IL-2, regresja nie nastąpiła, a liczba komórek nowotworowych ustabilizowała się w 28 dniu symulacji (Rys. 8.5a). Można było zaobserwować nagły wzrost liczby limfocytów T_{CD8+} na skutek podania TIL oraz nieznaczne zmiany liczby limfocytów T_{CD8+} przy kolejnych powtórzeniach cyklu IL-2.



(a)

Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 14. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po 28 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.



(b) Zmiany

w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 dla liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 14.

Rys. 8.5: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas immunoterapii IL-2 dla liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 14. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- liczba powtórzeń cyklu IL-2 nie ma wpływu na skuteczność leczenia (wystąpienie regresji nowotworu); niezależnie od liczby powtórzeń cyklu (analizowano: 6, 10 oraz 14 powtórzeń) nie występuje regresja guza dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$;
- dla małej początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1 \cdot 10^6$ zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 nie wpływa na skuteczność leczenia (w każdym przypadku następuje regresja nowotworu) ani na moment wystąpienia regresji (w każdym przypadku dniem regresji jest 16 dzień symulacji).

W przeciwieństwie do leczenia metodą chemioterapii, liczba powtórzeń cyklu leczenia (dozowania IL-2) w immunoterapii nie ma wpływu na efekt terapii, a regresja guza nie występuje dla guza o dużej początkowej liczbie komórek nowotworowych ($T(0) = 1,8 \cdot 10^7$). Dla mniejszych guzów ($T(0) = 1 \cdot 10^6$) liczba powtórzeń cyklu również nie wpływa na efekt terapii (w każdym przypadku regresja występuje), więc immunoterapię można ograniczyć do jednego cyklu dozowania IL-2.

8.5 Scenariusz V – zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii

Podejmowany problem:

Wpływ zmian dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2 lub TIL) na skuteczność terapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającego się dnia rozpoczęcia immunoterapii zebrano w Tab. 8.6.

Tab. 8.6 przedstawia zmiany dnia rozpoczęcia immunoterapii. Dodatkowo, w Tab. 8.6 zamieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla zmieniającego się dnia rozpoczęcia dozowania IL-2 oraz TIL.

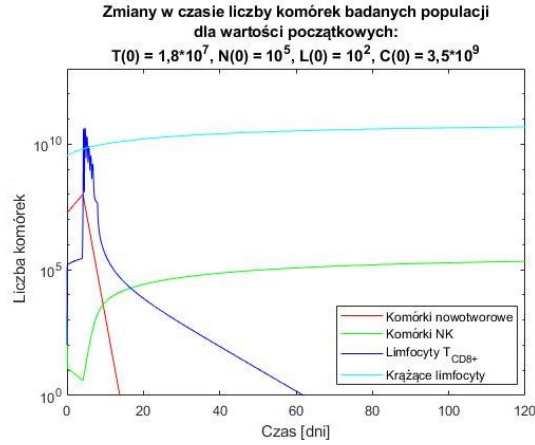
Tab. 8.6: Dzień rozpoczęcia immunoterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla IL-2 (przy dozowaniu TIL zgodnie z warunkami początkowymi (8.1)) oraz dla TIL (przy dozowaniu IL-2 zgodnie z warunkami początkowymi (8.1)).

IL-2				
Dzień rozpoczęcia immunoterapii	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
9	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
6	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
5	13,84	$9,46 \cdot 10^{-89}$	$9,46 \cdot 10^{-95}$	$2,8 \cdot 10^{-32}$
4	12,58	$8,3 \cdot 10^{-90}$	$8,3 \cdot 10^{-96}$	$1,3 \cdot 10^{-32}$
3	11,34	$7,76 \cdot 10^{-92}$	$7,76 \cdot 10^{-98}$	$2,7 \cdot 10^{-33}$
2	10,08	$7,38 \cdot 10^{-92}$	$7,38 \cdot 10^{-98}$	$2,6 \cdot 10^{-33}$
1	8,88	$7,17 \cdot 10^{-93}$	$7,17 \cdot 10^{-99}$	$1,2 \cdot 10^{-33}$
TIL				
Dzień rozpoczęcia immunoterapii	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
9	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
4	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
3	12,29	$4,95 \cdot 10^{-90}$	$4,95 \cdot 10^{-96}$	$1,1 \cdot 10^{-32}$
2	10,04	$6,55 \cdot 10^{-92}$	$6,55 \cdot 10^{-98}$	$2,5 \cdot 10^{-33}$
1	8,8	$6,26 \cdot 10^{-93}$	$6,26 \cdot 10^{-99}$	$1,1 \cdot 10^{-33}$

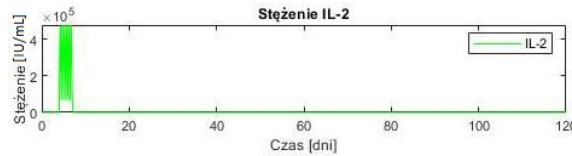
Przykładowo, Rys. 8.6 ukazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla immunoterapii (dozowania IL-2) rozpoczętej 5 dnia symulacji (Rys. 8.6a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 (Rys. 8.6b).

Dawka IL-2 $V_I = 5 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, dawka TIL $V_L = 10^9$ komórek. Czas dawkowania IL-2 wynosił 7 godzin i 12 minut. Czas dawkowania TIL wynosił 1 dzień (24 godziny). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu IL-2 wynosiła 4 godziny i 48 minut. Rozpoczęcie dozowania TIL nastąpiło w 8 dniu symulacji. Liczba powtórzeń cyklu IL-2 wynosiła 6, natomiast dozowanie TIL było jednokrotne.

Wcześniejsze rozpoczęcie (dzień 5) dozowania IL-2 wywołuje regresję nowotworu w 14 dniu symulacji (8.6a).



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla immunoterapii (dozowania IL-2) rozpoczętej 5 dnia. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 14 dniach.



(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanych podczas immunoterapii, IL-2 dla immunoterapii (dozowania IL-2) rozpoczętej 5 dnia.

Rys. 8.6: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowego podczas immunoterapii IL-2 dla immunoterapii (dozowania IL-2) rozpoczętej 5 dnia. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- dzień rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) przy dozowaniu TIL zgodnie z warunkami początkowymi (Tab. 8.1) ma wpływ na skuteczność leczenia (wystąpienie regresji nowotworu lub jej brak); przy rozpoczęciu dozowania IL-2 w 5 dniu symulacji (tj. 4 dni wcześniej niż dla warunków początkowych (Tab. 8.1), gdzie nie następuje regresja) w 14 dniu symulacji występuje regresja nowotworu;
- dzień rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) przy dozowaniu TIL zgodnie z warunkami początkowymi (Tab. 8.1) ma wpływ na czas wystąpienia regresji; od dnia rozpoczęcia dozowania IL-2 do dnia regresji mija 9 dni (z wyjątkiem rozpoczęcia dozowania IL-2 w pierwszym dniu - wtedy regresja następuje po 8 kolejnych dniach symulacji);

- dzień rozpoczęcia immunoterapii (dozowania TIL) przy dozowaniu IL-2 zgodnie z warunkami początkowymi (Tab. 8.1) ma wpływ na skuteczność leczenia (wystąpienie regresji nowotworu lub jej brak); przy rozpoczęciu dozowania TIL w 3 dniu symulacji (6 dni wcześniej niż dla warunków początkowych (Tab. 8.1), gdzie nie następuje regresja) w 13 dniu symulacji występuje regresja nowotworu;
- dzień rozpoczęcia immunoterapii (dozowania TIL) przy dozowaniu IL-2 zgodnie z warunkami początkowymi (Tab. 8.1) ma wpływ na czas wystąpienia regresji; rozpoczęcie dozowania TIL o 1 dzień wcześniej skutkuje skróceniem czasu koniecznego do wystąpienia regresji o 1 dzień, tj. dla rozpoczęcia leczenia dnia: 3, 2 oraz 1 czas do regresji wynosi, odpowiednio: 10, 9 oraz 8 dni.

Podobnie, jak w przypadku chemioterapii, skuteczność leczenia zależy od dnia jej rozpoczęcia, a przyspieszenie jej o zaledwie kilka dni może decydować o wystąpieniu regresji nowotworu. Równocześnie, dzień rozpoczęcia immunoterapii nie wpływa znacząco na czas od momentu rozpoczęcia leczenia do momentu wystąpienia regresji.

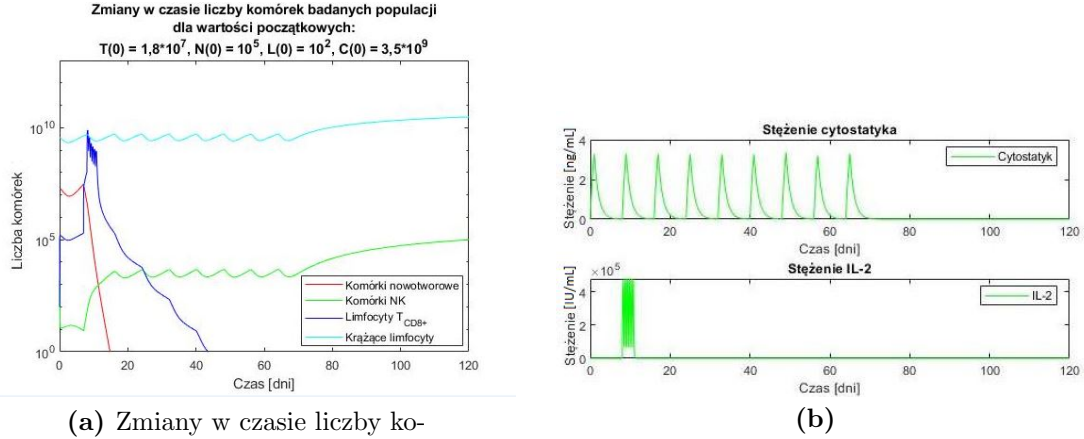
9. Leczenie metodami skojarzonymi – symulacje wykonane dla modelu leczonego guza

W symulacji leczenia skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii badano:

- zmiany warunków początkowych chemioterapii przy stałych warunkach początkowych immunoterapii,
- zmiany warunków początkowych immunoterapii przy stałych warunkach początkowych chemioterapii,
- zmiany warunków początkowych immunoterapii (dawki IL-2 V_I) w celu uzyskania pozytywnego efektu leczenia dla określonych warunków początkowych chemioterapii;
- zmiany kolejności wdrożenia poszczególnych terapii;
- efekty leczenia u różnych pacjentów w oparciu o ich cechy osobnicze (reprezentujące kondycję ich układów immunologicznych).

Przykładowo, Rys. 9.1 przedstawia zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii (Rys. 9.1a), a także zmiany w czasie stężenia, cytostatyka i IL-2, dozowanych podczas leczenia skojarzonego (Rys. 9.1b). Przyjęto dawki: cytostatyka $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$, IL-2 $V_I = 5 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz TIL $V_L = 10^9$ komórek. Czas dawkowania cytostatyka oraz TIL wynosił 1 dzień (24 godziny), a IL-2 7 godzin i 12 minut. Liczba powtórzeń cyklu wynosiła, odpowiednio: chemioterapii 9, IL-2 6, TIL 1. Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu chemioterapii wynosiła 3 dni, natomiast dla IL-2 4 godziny i 48 minut. Dozowanie cytostatyka rozpoczęto pierwszego dnia, TIL 8 dnia, a IL-2 9 dnia symulacji. Długość cyklu chemioterapii była równa 8 dni.

Symulacja zakładała połączenie metod chemioterapii i immunoterapii w leczeniu nowotworu, które dla podanych warunków stosowane osobno były nieskuteczne. Takie skojarzenie chemioterapii i immunoterapii skutkuje regresją nowotworu w 15 dniu symulacji.



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla leczenia z wykorzystaniem skojarzonych metod chemioterapii i immunoterapii (dla warunków początkowych Tab. 7.1, Tab. 8.1 i długości cyklu chemioterapii równej 8 dni) z widoczną regresją nowotworu po 15 dniach ($T_r \approx 15$ dni, tj. 360 godzin).

(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2.

Rys. 9.1: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego cytostatyka oraz IL-2 dla warunków początkowych (Tab. 7.1, Tab. 8.1) i długości cyklu chemioterapii równej 8 dni). Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

We wszystkich symulacjach leczenia skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii analizowano zmiany odpowiedzi układu immunologicznego (tj. liczby komórek nowotworowych oraz komórek układu odpornościowego) po 120 dniach ($T_k = 120$ dni) symulacji w zależności od wyżej wymienionych zmian określających biochemioterapię.

9.1 Scenariusz I – zmiana warunków początkowych chemioterapii

Podejmowany problem:

Zmiany warunków początkowych chemioterapii, tj. długości cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka V_M , liczby powtórzeń cyklu oraz dnia rozpoczęcia chemioterapii przy stałych warunkach początkowych immunoterapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, dawkę dozowanego cytostatyka V_M , liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 7.1;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniających się warunków początkowych chemioterapii przy stałej wartości warunków początkowych immunoterapii zebrano w Tab. 9.1 - 9.4.

9.1.1 Zmiana długości cyklu chemioterapii

Tab. 9.1 przedstawia zmiany długości cyklu chemioterapii (przerwę pomiędzy dozowaniem poszczególnych dawek). Ponadto, tabela zawiera schemat cyklu (rozumiany jako [dozowanie leku [dni] przerwa [dni]), dzień regresji nowotworu (rozumiany jako dzień, w którym liczba komórek nowotworowych spada i utrzymuje się poniżej wartości $T = 1$) oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni).

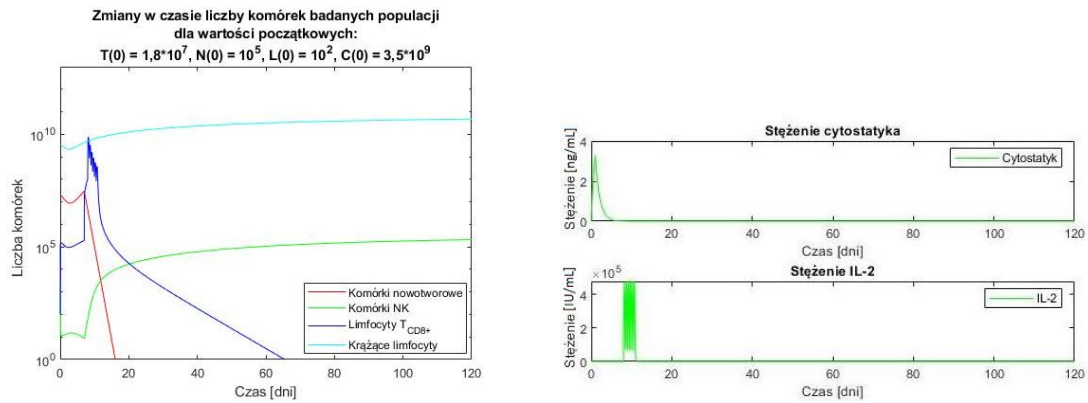
Tab. 9.1: Długość oraz schemat cyklu chemioterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji dla immunoterapii o warunkach początkowych (Tab. 8.1).

Długość cyklu [dni]	Schemat cyklu	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
4	[1 3]	13,25	$9,43 \cdot 10^{-95}$	$9,43 \cdot 10^{-101}$	$2,8 \cdot 10^{-34}$
8	[1 7]	14,79	$5,57 \cdot 10^{-95}$	$5,57 \cdot 10^{-101}$	$2,4 \cdot 10^{-34}$
20	[1 19]	16,08	$8,92 \cdot 10^{-92}$	$8,92 \cdot 10^{-98}$	$2,8 \cdot 10^{-33}$
50	[1 49]	16,08	$5,95 \cdot 10^{-89}$	$5,95 \cdot 10^{-95}$	$2,4 \cdot 10^{-32}$
100	[1 99]	16,08	$6,47 \cdot 10^{-88}$	$6,47 \cdot 10^{-94}$	$5,4 \cdot 10^{-32}$
120	[1 199]	16,08	$6,71 \cdot 10^{-87}$	$6,71 \cdot 10^{-93}$	$1,2 \cdot 10^{-31}$

Przykładowo, Rys. 9.2 ukazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, gdzie długość cyklu chemioterapii wynosi 120 dni (Rys. 9.2a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.2b).

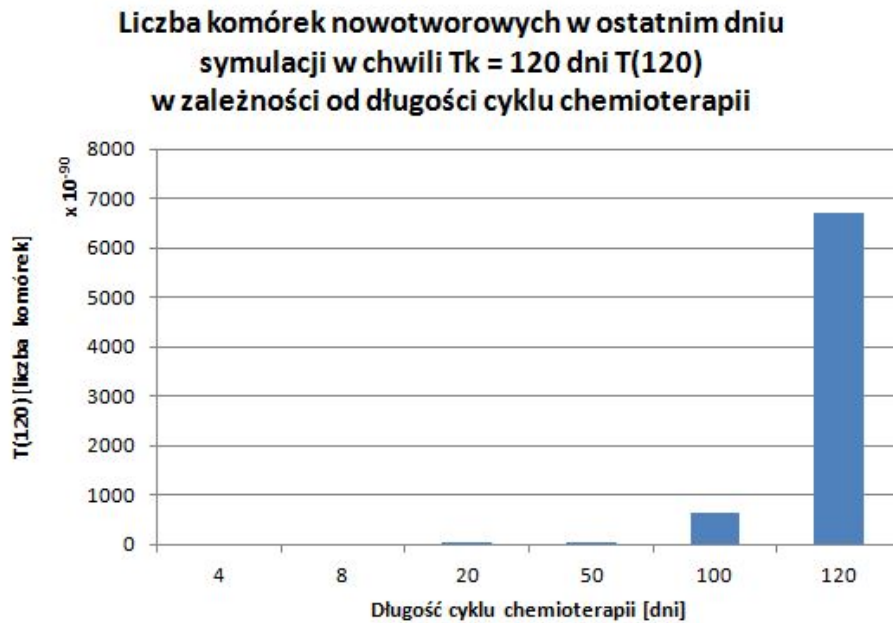
Warunki początkowe immunoterapii przedstawia Tab. 8.1. Dawka cytostatyka $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$. Czas dawkowania cytostatyka wynosił 1 dzień (24 godziny). Liczba powtórzeń cyklu chemioterapii wynosiła 9 (czas symulacji $T_k = 120$ obejmuje tylko jedno powtórzenie). Długość przerwy pomiędzy kolejnymi powtórzeniami cyklu chemioterapii wynosiła 119 dni. Rozpoczęcie dozowania cytostatyka nastąpiło w pierwszym dniu symulacji.

Przy równoczesnym wykorzystaniu immunoterapii, regresja nowotworu wystąpiła nawet przy bardzo długim cyklu dozowania cytostatyka. Regresja nastąpiła w 17 dniu symulacji.



Rys. 9.2: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 120-dniowego cyklu chemioterapii. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 9.3.



Rys. 9.3: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od długości cyklu chemioterapii w leczeniu skojarzonym.

Wnioski:

- zmiana długości cyklu chemioterapii w leczeniu skojarzonym wpływa na dzień nastąpienia regresji nowotworu, natomiast powyżej cyklu wynoszącego 20 dni (w tym 1 dzień dozowania cytostatyka i reszta dni przerwy), długość cyklu nie powoduje opóźnień regresji i zawsze występuje ona w 17 dniu symulacji;
- leczenie skojarzone z chemioterapią o długości cyklu równej 4 dni i schemacie [1 3] prowadzi do regresji nowotworu (dzień regresji: 14) podobnie jak w przypadku leczenia wyłącznie metodą chemioterapii (dzień regresji: 26), jednak regresja w tym przypadku następuje dużo wcześniej (12 dni), co jest oczywistą korzyścią dla pacjenta;
- leczenie skojarzone zawierające chemioterapię o długości cyklu równej 8 dni i schemacie [1 7] prowadzi do regresji nowotworu (dzień regresji: 15) co było niemożliwe w przypadku leczenia wyłącznie metodą chemioterapii, ponadto regresja w tym przypadku następuje zaledwie dzień później niż w przypadku cyklu o długości 4 dni przy dwukrotnie rzadszym dozowaniu cytostatyka;
- leczenie skojarzone umożliwia regresję nowotworu nawet przy długości cyklu równej 120 dni (co dla symulacji wynoszącej 120 dni jest równoznaczne z jednorazowym dozowaniem cytostatyka); dzięki leczeniu skojarzonemu możliwe jest znaczne wydłużenie cyklu chemioterapii (tj. wydłużenie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami cytostatyka) przy zachowaniu skuteczności leczenia, co pozwala na większą regenerację zdrowych tkanek w przerwach pomiędzy kolejnymi dawkami cytostatyka lub nawet ograniczenie leczenia do podania pacjentowi pojedynczej dawki cytostatyka i tym samym ograniczenie skutków ubocznych chemioterapii.

9.1.2 Zmiana dawki dozowanego cytostatyka

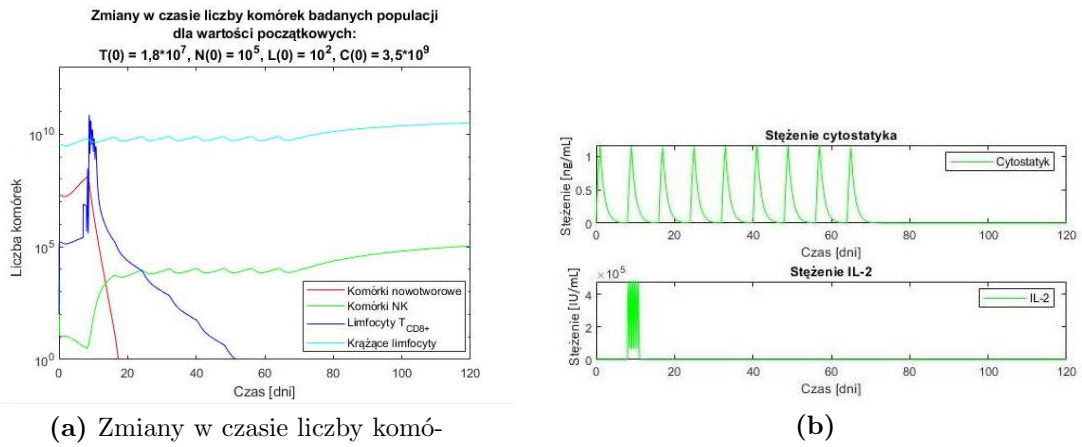
Tab. 9.2 przedstawia zmiany dawki dozowanego cytostatyka V_M . Dodatkowo, w tabeli zamieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla długości cyklu równej: 4, 8 oraz 120 dni.

Tab. 9.2: Dawka dozowanego cytostatyka V_M , dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla immunoterapii o warunkach początkowych (8.1) dla długości cyklu równej 4, 8 oraz 120 dni.

Długość cyklu: 4 dni				
Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
5	13,25	$9,43 \cdot 10^{-95}$	$9,43 \cdot 10^{-101}$	$2,8 \cdot 10^{-34}$
4	13,5	$5,23 \cdot 10^{-94}$	$5,23 \cdot 10^{-100}$	$5 \cdot 10^{-34}$
3	13,92	$1,25 \cdot 10^{-92}$	$1,25 \cdot 10^{-98}$	$1,4 \cdot 10^{-33}$
2	14,54	$1,06 \cdot 10^{-90}$	$1,06 \cdot 10^{-96}$	$6,3 \cdot 10^{-33}$
1	16,5	$3,08 \cdot 10^{-88}$	$3,08 \cdot 10^{-94}$	$4,2 \cdot 10^{-32}$
0,75	17,75	$1,13 \cdot 10^{-86}$	$1,13 \cdot 10^{-92}$	$1,4 \cdot 10^{-31}$
0,5	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
Długość cyklu: 8 dni				
Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
5	14,79	$5,57 \cdot 10^{-95}$	$5,57 \cdot 10^{-101}$	$2,4 \cdot 10^{-34}$
4	15,08	$5,05 \cdot 10^{-94}$	$5,05 \cdot 10^{-100}$	$4,9 \cdot 10^{-34}$
3	15,67	$9,99 \cdot 10^{-93}$	$9,99 \cdot 10^{-99}$	$1,3 \cdot 10^{-33}$
2	16,92	$2,95 \cdot 10^{-90}$	$2,95 \cdot 10^{-96}$	$8,9 \cdot 10^{-33}$
1,75	17,34	$3,14 \cdot 10^{-89}$	$3,14 \cdot 10^{-95}$	$2 \cdot 10^{-32}$
1,5	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
1	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
Długość cyklu: 120 dni				
Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
5	16,08	$6,71 \cdot 10^{-87}$	$6,71 \cdot 10^{-93}$	$1,2 \cdot 10^{-31}$
4	16,25	$9,35 \cdot 10^{-87}$	$9,35 \cdot 10^{-93}$	$1,3 \cdot 10^{-31}$
3	16,63	$1,94 \cdot 10^{-86}$	$1,94 \cdot 10^{-92}$	$1,7 \cdot 10^{-31}$
2	17,88	$2,13 \cdot 10^{-85}$	$2,13 \cdot 10^{-91}$	$3,7 \cdot 10^{-31}$
1,75	19,42	$3,92 \cdot 10^{-84}$	$3,92 \cdot 10^{-90}$	$9,8 \cdot 10^{-31}$
1,5	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

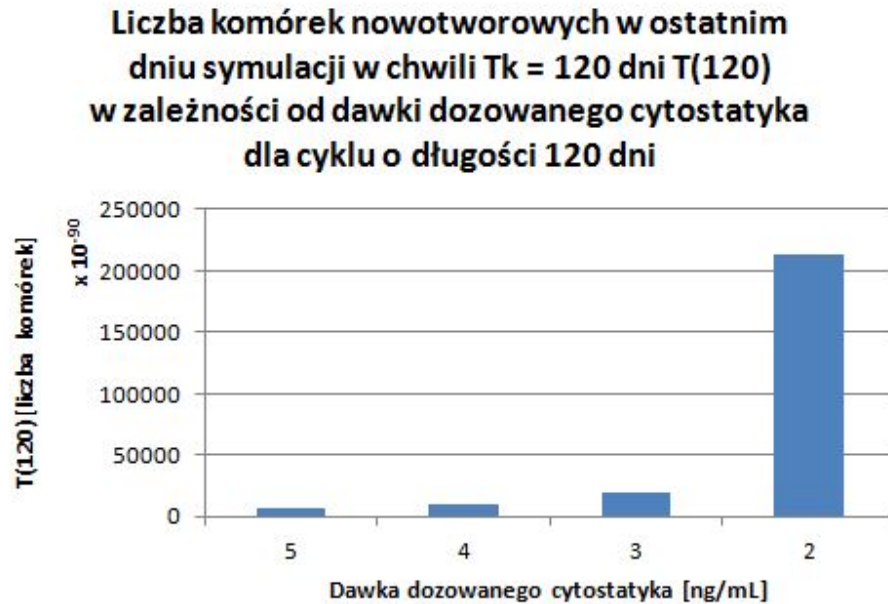
Przykładowy wynik leczenia metodami skojarzonymi przedstawia Rys. 9.4. Ukazuje on zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, gdzie długość cyklu chemioterapii wynosi 8 dni (Rys. 9.4a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.2b).

Warunki początkowe immunoterapii przedstawia Tab. 8.1. Dawkę cytostatyka zmniejszono do wartości $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$, ponieważ jest to najmniejsza dawka skuteczna (powodująca regresję guza) przy niezmienionych pozostałych wartościach początkowych. Regresja wystąpiła w 18 dniu symulacji.



Rys. 9.4: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii oraz dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 9.5.



Rys. 9.5: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki dozowanego cytostatyka V_M w leczeniu skojarzonym.

Wnioski:

- skuteczność leczenia skojarzonego zależy od wielkości dawki dozowanego w chemioterapii cytostatyka; dla krótkiego cyklu (4 dni) dawką wystarczającą do osiągnięcia zamierzonego efektu (regresji nowotworu) w 18 dniu symulacji jest $V_M = 0,75 \frac{mg}{m^2}$ (w przypadku leczenia wyłącznie metodą chemioterapii ta dawka wynosi $V_M = 3,5 \frac{mg}{m^2}$ (Tab. 7.3), czyli ponad cztery razy więcej, podczas gdy dzień regresji to 50 dzień symulacji), natomiast dla dłuższych cykli (8 oraz 120 dni) jest to dawka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ (wartość tą wykorzystano w dalszych symulacjach), podczas gdy w leczeniu wyłącznie metodą chemioterapii dla cyklu o długości 8 dni regresja nie występuje lub występuje dla bardzo dużej wartości dawki ($V_M = 13 \frac{mg}{m^2}$); leczenie skojarzone umożliwia osiągnięcie regresji nowotworu, co jest nieosiągalne w leczeniu wyłącznie metodą chemioterapii (dla takich samych warunków początkowych);
- w przypadku leczenia metodami skojarzonymi, dawka może zostać kilkakrotnie zmniejszona w porównaniu do leczenia wyłącznie metodą chemioterapii, co zabezpiecza pacjenta przed negatywnymi skutkami ubocznymi stosowania cytostyków.

9.1.3 Zmiana liczby powtórzeń cyklu chemioterapii

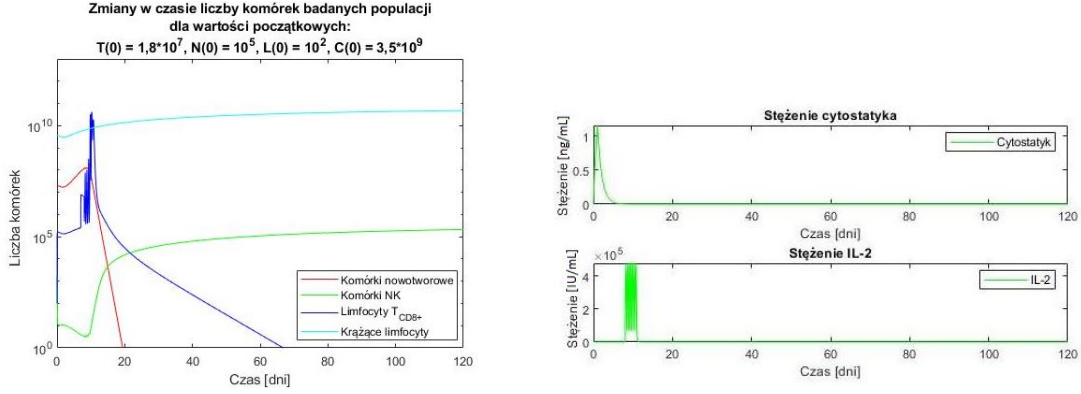
Tab. 9.3 przedstawia zmiany liczby powtórzeń cyklu chemioterapii. Dodatkowo, w tabeli umieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla długości cyklu równej 8 dni (wybrano taką długość cyklu ze względu na porównanie pozytywnego efektu (wystąpienia regresji) leczenia skojarzonego dla tej wartości z brakiem wystąpienia tego efektu w leczeniu wyłącznie metodą chemioterapii dla tej długości cyklu) oraz dawki cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ (analizę przeprowadzono dla takiej wartości dawki, ponieważ jest to najmniejsza, a tym samym najmniej szkodliwa dawka, przy której następuje regresja nowotworu dla długich cykli (8 oraz 120 dni)).

Tab. 9.3: Liczba powtórzeń cyklu chemioterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla immunoterapii o warunkach początkowych (Tab. 8.1) dla długości cyklu równej 8 dni oraz dawki cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$.

Długość cyklu: 8 dni, $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$				
Liczba powtórzeń	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
9	17,34	$3,14 \cdot 10^{-89}$	$3,14 \cdot 10^{-95}$	$2 \cdot 10^{-32}$
8	17,34	$1,1 \cdot 10^{-88}$	$1,1 \cdot 10^{-94}$	$3 \cdot 10^{-32}$
7	17,34	$3,59 \cdot 10^{-88}$	$3,59 \cdot 10^{-94}$	$4,4 \cdot 10^{-32}$
6	17,34	$1,23 \cdot 10^{-87}$	$1,23 \cdot 10^{-93}$	$6,7 \cdot 10^{-32}$
5	17,34	$2,91 \cdot 10^{-87}$	$2,91 \cdot 10^{-93}$	$8,9 \cdot 10^{-32}$
4	17,34	$1,06 \cdot 10^{-86}$	$1,06 \cdot 10^{-92}$	$1,4 \cdot 10^{-31}$
3	17,34	$3,85 \cdot 10^{-86}$	$3,85 \cdot 10^{-92}$	$2,1 \cdot 10^{-31}$
2	17,67	$1,41 \cdot 10^{-85}$	$1,41 \cdot 10^{-91}$	$3,2 \cdot 10^{-31}$
1	19,42	$3,92 \cdot 10^{-84}$	$3,92 \cdot 10^{-90}$	$9,8 \cdot 10^{-31}$

Przykładowy wynik symulacji przedstawia Rys. 9.6, który ukazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, gdzie długość cyklu chemioterapii wynosiła 8 dni (Rys. 9.6a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.6b).

Warunki początkowe immunoterapii przedstawia Tab. 8.1. Dawka cytostatyka wynosiła $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$. Już jeden cykl chemioterapii skutkował regresją nowotworu w 20 dniu symulacji (Rys. 9.6a).

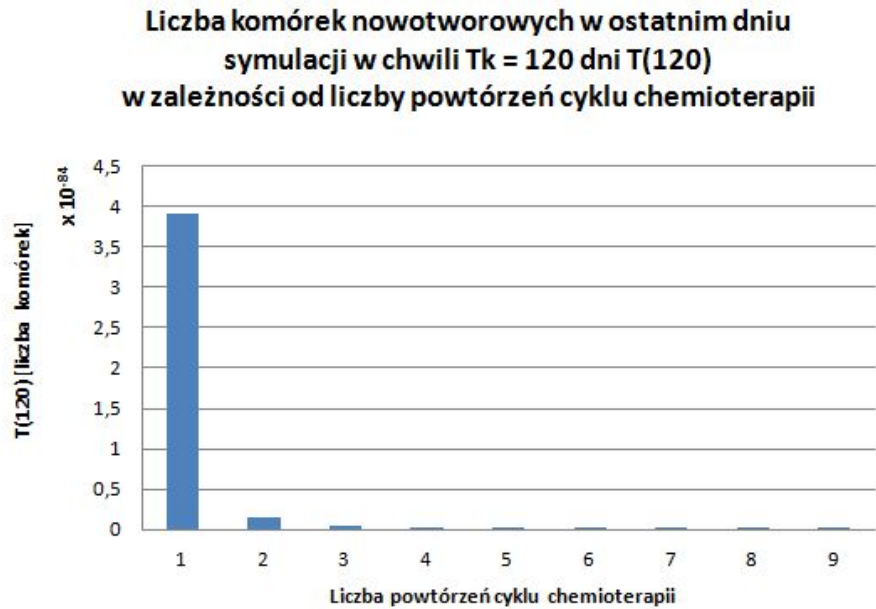


(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ oraz jednokrotnego cyklu chemioterapii. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 20 dniach.

(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ oraz pojedynczego cyklu chemioterapii.

Rys. 9.6: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ pojedynczego cyklu chemioterapii. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 9.7.



Rys. 9.7: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od liczby powtórzeń cyklu chemioterapii w leczeniu skojarzonym.

Wnioski:

- liczba powtórzeń cyklu nie ma wpływu na skuteczność leczenia (wystąpienie regresji nowotworu) w leczeniu skojarzonym; zarówno dla 9 powtórzeń (podobnie jak we wcześniejszych symulacjach dla leczenia wyłącznie metodą chemioterapii oraz wyłącznie metodą immunoterapii), jak i dla pojedynczego cyklu dozowania cytostatyka (brak regresji we wcześniejszych symulacjach) następuje regresja nowotworu;
- liczba powtórzeń cyklu nie wpływa lub wpływa nieznacznie na czas wystąpienia regresji, dla 3 do 9 powtórzeń jest to dokładnie ten sam moment (dzień 18), dla 2 powtórzeń ten sam dzień, jednak nieznacznie później, natomiast dla 1 powtórzenia cyklu dniem regresji nowotworu jest 20 dzień symulacji.

9.1.4 Zmiana dnia rozpoczęcia chemioterapii

Tab. 9.4 przedstawia zmiany dnia rozpoczęcia chemioterapii. Ponadto, tabela przedstawia dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji. Dodatkowo, w tabeli umieszczono szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla 8-dniowego cyklu, dawki cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ oraz pojedynczego cyklu dozowania.

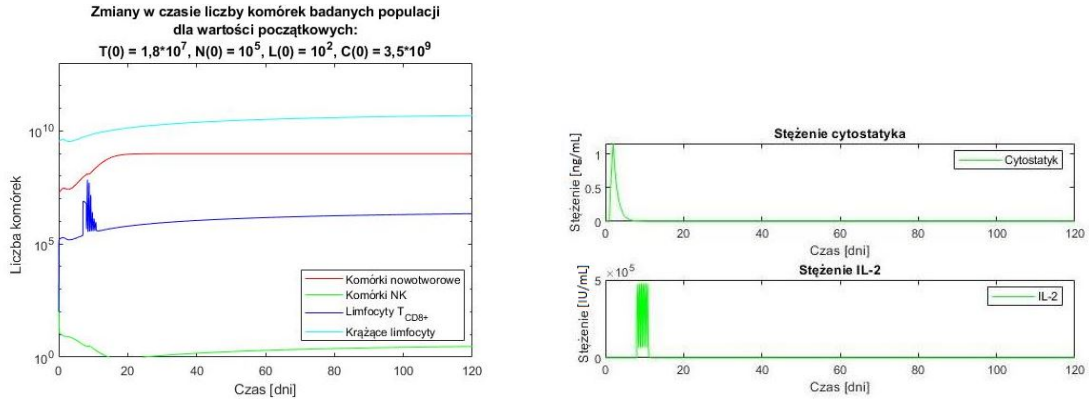
Tab. 9.4: Dzień rozpoczęcia chemioterapii, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla immunoterapii o warunkach początkowych (8.1) dla długości cyklu równej 8 dni, dawki cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ oraz pojedynczego cyklu dozowania.

Długość cyklu: 8 dni, $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$, liczba powtórzeń cyklu: 1				
Dzień rozpoczęcia chemioterapii	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
1	19,42	$3,92 \cdot 10^{-84}$	$3,92 \cdot 10^{-84}$	$9,8 \cdot 10^{-31}$
2	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowy wynik symulacji przedstawia Rys. 9.8. Są to zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, gdzie długość cyklu chemioterapii wynosi 8 dni (Rys. 9.8a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.8b).

Warunki początkowe immunoterapii przedstawia Tab. 8.1. Dawka cytostatyka wynosiła $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$. Stosowano pojedynczy cykl chemioterapii.

Dla podanych warunków chemioterapii, opóźnienie rozpoczęcia leczenia o 1 dzień skutkuje brakiem regresji nowotworu i stabilizacją komórek nowotworowych w 32 dniu symulacji na poziomie $9,8 \cdot 10^8$.



ny w czasie liczby komórek badanych populacji dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania oraz chemioterapii rozpoczętej 2 dnia. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po 32 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.

żenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania oraz chemioterapii rozpoczętej 2 dnia.

Rys. 9.8: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas leczenia skojarzonego cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania oraz chemioterapii rozpoczętej 2 dnia. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- leczenie skojarzone dla warunków początkowych immunoterapii (Tab. 8.1) daje pozytywny skutek (rozumiany jako regresja nowotworu) dla rozważanego typu chemioterapii (długość cyklu = 8 dni, dawka cytostatyka $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$, liczba powtórzeń cyklu: 1) tylko w przypadku, gdy pierwszy dzień symulacji jest równocześnie pierwszym dniem leczenia (rozpoczęcie dozowania cytostatyka następuje w pierwszym dniu symulacji); chemioterapia dla rozważanych warunków jest więc ograniczona (przy warunkach początkowych immunoterapii) tak, aby otrzymać oczekiwany efekt przy jednoczesnych jak najmniejszych skutkach ubocznych chemioterapii (które mogą być spowodowane zbyt dużą dawką cytostatyka czy długim czasem leczenia metodą chemioterapii).

Leczenie skojarzone metodami chemioterapii i immunoterapii umożliwia zniszczenie nowotworu dla warunków, dla których nie jest to możliwe przy zastosowaniu tych

terapii osobno, co pokazuje przewagę leczenia skojarzonego nad pozostałymi metodami. Poza umożliwieniem regresji nowotworu, leczenie skojarzone znacznie skraca czas konieczny do jej wystąpienia. Dzięki włączeniu do leczenia immunoterapii, możliwe jest również znaczne ograniczenie bardziej szkodliwej dla organizmu chemioterapii, np. wydłużenie cyklu chemioterapii (nawet do 120 dni), ograniczenie dawki cytostatyka $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ do $V_M = 1,75 \frac{mg}{m^2}$ oraz założenie pojedynczego cyklu dozowania cytostatyka (zamiast 9 powtórzeń). Leczenie (od dnia dozowania cytostatyka do dnia regresji nowotworu) w takim przypadku trwa 20 dni, zakładając rozpoczęcie leczenia w pierwszym dniu symulacji.

9.2 Scenariusz II – zmiana warunków początkowych immunoterapii

Podejmowany problem:

Zmiany warunków początkowych immunoterapii, tj. dawki IL-2, liczby powtórzeń cyklu IL-2 oraz dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) przy stałych warunkach początkowych chemioterapii.

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, dawkę dozowanego cytostatyka, liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 9.5;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Tab. 9.5: Warunki początkowe modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia za pomocą chemioterapii.

Długość cyklu [dni]	Czas dozowania cytostatyka [dni]	Schemat cyklu [dozowanie przerwa]	Dawka dozowanego cytostatyka $V_M [\frac{mg}{m^2}]$	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień rozpoczęcia chemioterapii
8	1	[1 7]	5	9	1

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniających się warunków początkowych immunoterapii przy stałej wartości warunków początkowych chemioterapii zebrano w Tab. 9.6 - 9.8.

9.2.1 Zmiana dawki IL-2

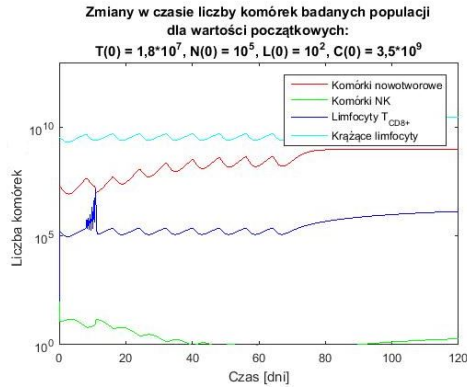
Tab. 9.6 przedstawia zmiany dawki IL-2 V_I . Ponadto, zamieszczono w niej dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji. Dodatkowo, w tabeli umieszczono szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania TIL.

Tab. 9.6: Dawka IL-2 V_I , dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla chemioterapii o warunkach początkowych (9.5) i leczenia z wykorzystaniem oraz bez wykorzystania TIL.

Leczenie z wykorzystaniem TIL				
Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$5 \cdot 10^6$	14,79	$5,57 \cdot 10^{-95}$	$5,57 \cdot 10^{-101}$	$1,4 \cdot 10^{-34}$
$1 \cdot 10^6$	14,79	$5,46 \cdot 10^{-95}$	$5,46 \cdot 10^{-101}$	$2,4 \cdot 10^{-34}$
$9 \cdot 10^5$	14,79	$3,06 \cdot 10^{-95}$	$3,06 \cdot 10^{-101}$	$1,9 \cdot 10^{-34}$
0	14,79	$6,7 \cdot 10^{-35}$	$6,7 \cdot 10^{-41}$	$2,5 \cdot 10^{-14}$
Leczenie bez wykorzystania TIL				
Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$5 \cdot 10^6$	16,08	$3,69 \cdot 10^{-94}$	$3,69 \cdot 10^{-100}$	$4,5 \cdot 10^{-34}$
$4 \cdot 10^6$	16,08	$5,93 \cdot 10^{-94}$	$5,93 \cdot 10^{-100}$	$5,2 \cdot 10^{-34}$
$3 \cdot 10^6$	16,13	$6,64 \cdot 10^{-94}$	$6,64 \cdot 10^{-100}$	$5,4 \cdot 10^{-34}$
$2 \cdot 10^6$	16,42	$8,32 \cdot 10^{-94}$	$8,32 \cdot 10^{-100}$	$5,8 \cdot 10^{-34}$
$1 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

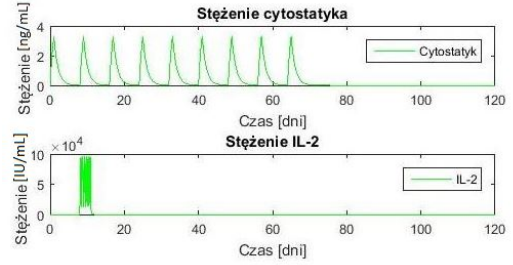
Przykładowy wynik symulacji przedstawia Rys. 9.9, który ukazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, dla 8-dniowego cyklu chemioterapii i dawki IL-2 $V_I = 1 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ (Rys. 9.9a) oraz $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ (Rys. 9.9c), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.9b i Rys. 9.9d).

Pozostałe warunki początkowe chemioterapii przedstawia Tab. 7.1. Symulacja nie obejmowała leczenia z wykorzystaniem TIL. Dawkę IL-2 zmniejszono do wartości $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, ponieważ jest to najmniejsza dawka skuteczna (powodująca regresję guza) przy niezmiennych pozostałych wartościach początkowych. Regresja wystąpiła w 17 dniu symulacji.



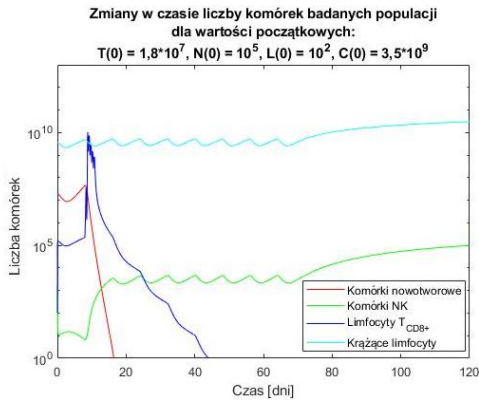
(a) Zmia-

ny w czasie liczby komórek badanych populacji dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki IL-2 $V_I = 1 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz leczenia bez wykorzystania TIL. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworu po 80 dniach.



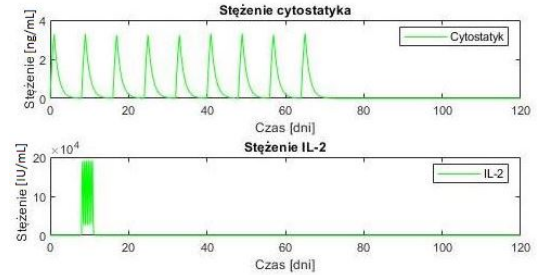
(b) Zmiany

w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki IL-2 $V_I = 1 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz leczenia bez wykorzystania TIL.



(c) Zmiany w czasie liczby komórek

badanych populacji dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz leczenia bez wykorzystania TIL. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 17 dniach.

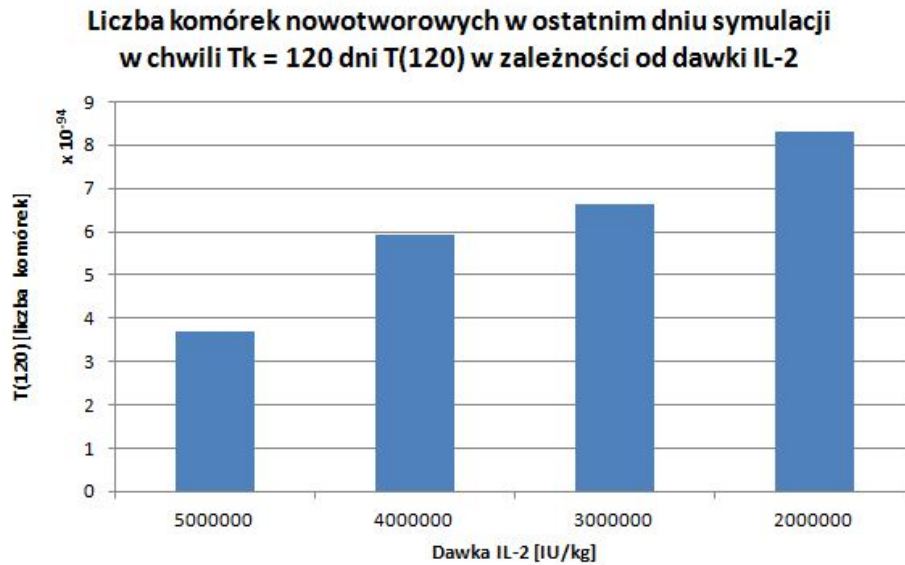


(d) Zmiany

w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz leczenia bez wykorzystania TIL.

Rys. 9.9: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas leczenia skojarzonego cytostatyka oraz IL-2 dla 8-dniowego cyklu chemioterapii, dawki IL-2 $V_I = 1 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ i $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz leczenia bez wykorzystania TIL. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 9.10.



Rys. 9.10: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dawki IL-2 V_I w leczeniu skojarzonym.

Wnioski:

- w leczeniu z wykorzystaniem TIL wielkość dawki IL-2 nie wpływa na skuteczność (wystąpienie regresji nowotworu) terapii skojarzonej; niezależnie od wielkości dawki IL-2 regresja następuje w 15 dniu symulacji;
- możliwe jest osiągnięcie regresji nowotworu bez udziału IL-2 w leczeniu, jeśli zastosowano TIL oraz chemioterapię zgodnie z warunkami początkowymi (Tab. 8.1, 9.5);
- w leczeniu bez wykorzystania TIL skuteczność (wystąpienie regresji nowotworu) terapii skojarzonej zależy od wielkości dawki IL-2 (regresja dla dawki $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ (Rys. 9.9c), brak regresji dla dawki $V_I = 1 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$), natomiast moment wystąpienia regresji zmienia się nieznacznie zależnie od wybranej dawki.

9.2.2 Zmiana liczby powtórzeń cyklu IL-2 dla leczenia bez wykorzystania TIL

Tab. 9.7 przedstawia zmiany liczby powtórzeń cyklu IL-2. Dodatkowo w tabeli umieszczono dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla leczenia bez wykorzystania TIL w celu sprawdzenia skuteczności terapii z wykorzystaniem wyłącznie IL-2 (jak wykazano w symulacji 9.2.1, leczenie wykorzystujące TIL jest skuteczne w każdym przypadku dla podanych warunków początkowych 8.1) oraz dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ (najmniejszej dawki, przy której możliwe jest zniszczenie (regresja) nowotworu).

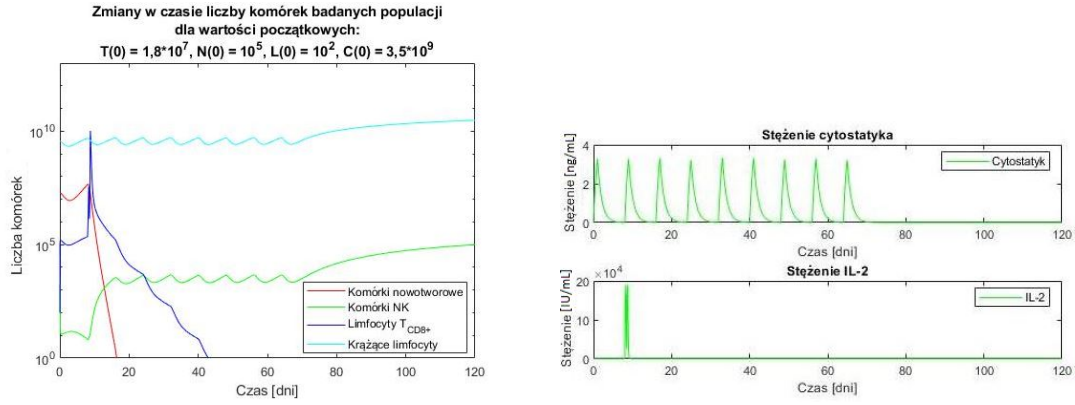
Tab. 9.7: Liczba powtórzeń cyklu IL-2, dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla chemioterapii o warunkach początkowych (9.5) dla leczenia bez wykorzystania TIL oraz dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$.

Leczenie bez wykorzystania TIL, $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$				
Liczba powtórzeń cyklu IL-2	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
6	16,42	$7,7 \cdot 10^{-94}$	$7,7 \cdot 10^{-100}$	$5,7 \cdot 10^{-34}$
4	16,42	$7,18 \cdot 10^{-94}$	$7,18 \cdot 10^{-100}$	$5,6 \cdot 10^{-34}$
3	16,42	$2,19 \cdot 10^{-93}$	$2,19 \cdot 10^{-100}$	$3,7 \cdot 10^{-34}$
2	16,42	$1,4 \cdot 10^{-93}$	$1,4 \cdot 10^{-100}$	$3,2 \cdot 10^{-34}$
1	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowy wynik leczenia metodami skojarzonymi przedstawia Rys. 9.11. Ukazuje on zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, gdzie długość cyklu chemioterapii wynosiła 8 dni, dawka IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, a liczba powtórzeń cyklu IL-2 wynosiła 2 (Rys. 9.11a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.11b).

Pozostałe warunki początkowe chemioterapii przedstawia Tab. 7.1. Symulacja nie obejmowała leczenia z wykorzystaniem TIL.

Podwójne powtórzenie cyklu IL-2 było wystarczające do wystąpienia regresji nowotworu przy niezmiennych pozostałych warunkach początkowych. Regresja wystąpiła w 17 dniu symulacji.



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, leczenia bez wykorzystania TIL oraz liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2. Widoczna (linia czerwona) regresja nowotworu po 17 dniach.

(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, leczenia bez wykorzystania TIL oraz liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2.

Rys. 9.11: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas leczenia skojarzonego cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, leczenia bez wykorzystania TIL oraz liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Wnioski:

- skuteczność leczenia skojarzonego z wykorzystaniem chemioterapii i IL-2 oraz bez wykorzystania TIL jest zależna od liczby powtórzeń cyklu IL-2; konieczne są co najmniej 2 powtórzenia cyklu do uzyskania regresji nowotworu;
- dzień regresji nowotworu nie zależy od liczby powtórzeń (większej lub równej 2); zawsze jest to 17 dzień symulacji.

9.2.3 Zmiana dnia rozpoczęcia immunoterapii dla leczenia bez wykorzystania TIL

Tab. 9.8 przedstawia zmiany dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2). Ponadto, zawiera dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla leczenia bez wykorzystania TIL, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2 (najmniejszej możliwej liczby powtórzeń do uzyskania regresji nowotworu).

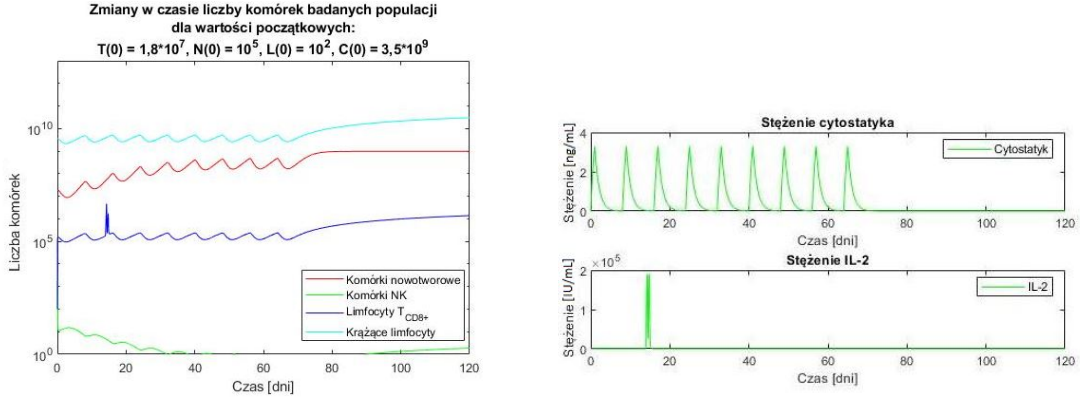
Tab. 9.8: Dzień rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2), dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla chemioterapii o warunkach początkowych (9.5) dla leczenia bez wykorzystania TIL, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2.

Leczenie bez wykorzystania TIL, $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, liczba powtórzeń cyklu: 2				
Dzień rozpoczęcia immunoterapii	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm ³]	Długość promienia nowotworu [mm]
9	16,42	$1,4 \cdot 10^{-93}$	$3,14 \cdot 10^{-95}$	$2 \cdot 10^{-32}$
10	17,04	$3,9 \cdot 10^{-93}$	$1,1 \cdot 10^{-94}$	$3 \cdot 10^{-32}$
11	17,88	$4,77 \cdot 10^{-92}$	$3,59 \cdot 10^{-94}$	$4,4 \cdot 10^{-32}$
12	18,79	$8,94 \cdot 10^{-91}$	$1,23 \cdot 10^{-93}$	$6,7 \cdot 10^{-32}$
13	19,88	$3,42 \cdot 10^{-90}$	$2,91 \cdot 10^{-93}$	$8,9 \cdot 10^{-32}$
14	21,08	$1,19 \cdot 10^{-88}$	$1,06 \cdot 10^{-92}$	$1,4 \cdot 10^{-31}$
15	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16

Przykładowy wynik symulacji leczenia przedstawia Rys. 9.12, który ukazuje zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji, tj. komórek nowotworowych, komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących dla leczenia skojarzonego metodami chemioterapii i immunoterapii, gdzie długość cyklu chemioterapii wynosi 8 dni, dawka IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, a liczba powtórzeń cyklu IL-2 wynosi 2 (Rys. 9.12a), a także zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka i IL-2 (Rys. 9.12b).

Pozostałe warunki początkowe chemioterapii przedstawia Tab. 7.1. Symulacja nie obejmowała leczenia z wykorzystaniem TIL.

Dla wymienionych warunków, połączona z chemioterapią, immunoterapia (dozowanie IL-2) rozpoczynająca się w 15 dniu symulacji nie była skuteczna, a liczba komórek nowotworowych ustabilizowała się na poziomie $9,8 \cdot 10^8$ w 91 dniu symulacji.



(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, leczenia bez wykorzystania TIL, liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2 oraz immunoterapii rozpoczętej w 15 dniu. Widoczna (linia czerwona) stabilizacja liczby komórek nowotworowych po 91 dniach około wartości $9,8 \cdot 10^8$.

(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, leczenia bez wykorzystania TIL, liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2 oraz immunoterapii rozpoczętej w 15 dniu.

Rys. 9.12: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas leczenia skojarzonego cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$, leczenia bez wykorzystania TIL, liczby powtórzeń cyklu IL-2 równej 2 oraz immunoterapii rozpoczętej w 15 dniu. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

Część wyników symulacji w formie graficznej, przedstawia Rys. 9.13.



Rys. 9.13: Liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim dniu symulacji w chwili $T_k = 120$ dni w zależności od dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2) w leczeniu skojarzonym.

Wnioski:

- skuteczność leczenia skojarzonego zależy od dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2); aby doszło do regresji nowotworu, może się ona rozpocząć najpóźniej w 14 dniu symulacji (dzień regresji: 22);
- dzień regresji w leczeniu skojarzonym zależy od dnia rozpoczęcia immunoterapii (dozowania IL-2).

W leczeniu skojarzonym możliwe jest uzyskanie regresji nowotworu przy początkowych warunkach chemioterapii (Tab. 7.1) i ograniczeniu immunoterapii do wykorzystania wyłącznie TIL (nie jest konieczne równoczesne wykorzystanie IL-2). z kolei w leczeniu wykorzystującym wyłącznie IL-2 możliwe jest zmniejszenie dawki IL-2 do $V_I = 2 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ bez utraty skuteczności leczenia. Ponadto, regresja następuje już przy dwóch powtórzeniach cyklu dozowania IL-2, podczas gdy w leczeniu wyłącznie metodą immunoterapii regresja nie występowała, niezależnie od liczby powtórzeń dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$. Skuteczną immunoterapię (w połączeniu z chemioterapią trwającą od pierwszego dnia symulacji) można rozpocząć nawet w 14 dniu symulacji.

9.3 Scenariusz III – zmiana warunków początkowych immunoterapii (dawki IL-2 V_I) w celu uzyskania pozytywnego efektu leczenia dla określonych warunków początkowych chemioterapii (bardzo małej dawki cytostatyka V_M)

Podejmowany problem:

Zmiany warunków początkowych immunoterapii (dawki IL-2 V_I) z wykorzystaniem TIL i określonych warunków początkowych chemioterapii (bardzo małej dawki cytostatyka V_M).

Warunki początkowe:

- dla początkowej wielkości badanych populacji, tj. początkową liczbę komórek nowotworu $T(0)$, liczbę komórek NK $N(0)$, liczbę limfocytów T_{CD8+} oraz liczbę limfocytów krążących $C(0)$ przedstawia Tab. 5.3;
- dla chemioterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania cytostatyka, schemat cyklu, dawkę dozowanego cytostatyka, liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia chemioterapii przedstawia Tab. 9.9;
- dla immunoterapii, tj. długość cyklu, czas dozowania, schemat cyklu, dawkę dozowanych leków (IL-2 i TIL), liczbę powtórzeń cyklu oraz dzień rozpoczęcia immunoterapii przedstawia Tab. 8.1.

Tab. 9.9: Warunki początkowe chemioterapii dla modelu odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór z uwzględnieniem procesu leczenia metodami skojarzonymi.

Długość cyklu [dni]	Czas dozowania cytostatyka [dni]	Schemat cyklu	Dawka cytostatyka V_M [$\frac{mg}{m^2}$]	Liczba powtórzeń cyklu	Dzień rozpoczęcia chemioterapii
8	1	[1 7]	1	1	1
8	1	[1 7]	0,5	1	1

Przyjęte parametry:

Parametry dla modelu uwzględniającego leczenie przedstawia Tab. 5.2 i 5.4.

Czas symulacji:

Czas symulacji wynosił $T_k = 120$ dni.

Wyniki symulacji:

Wyniki przeprowadzonych symulacji dla zmieniającej się dawki IL-2 V_I i określonych warunków początkowych chemioterapii (bardzo małej dawce cytostatyka V_M) zebrano w Tab. 9.10.

Tab. 9.10 przedstawia zmiany dawki IL-2. Dodatkowo, umieszczono w niej dzień regresji nowotworu oraz liczbę komórek nowotworu $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji, a także szacowaną objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni). Analizę przeprowadzono dla dawki dozownego cytostatyka $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$ oraz $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$.

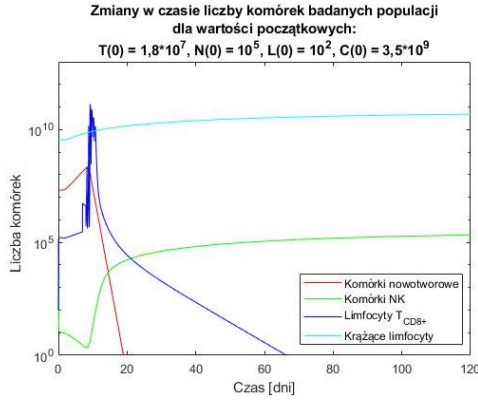
Tab. 9.10: Dawka IL-2 V_I , dzień regresji nowotworu, liczba komórek nowotworowych $T(120)$ w ostatnim (120) dniu symulacji oraz szacowana objętość i długość promienia nowotworu w ostatnim (120) dniu symulacji (tj. w chwili $T_k = 120$ dni) dla chemioterapii o warunkach początkowych (9.9) oraz leczenia z wykorzystaniem TIL.

$V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$				
Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$5 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$6 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$7 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$8 \cdot 10^6$	18,96	$1,72 \cdot 10^{-84}$	$1,72 \cdot 10^{-90}$	$7,4 \cdot 10^{-31}$
$V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$				
Dawka IL-2 V_I [$\frac{IU}{kg}$]	Dzień regresji nowotworu	$T(120)$ [liczba komórek]	Objętość nowotworu [mm^3]	Długość promienia nowotworu [mm]
$5 \cdot 10^6$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$1 \cdot 10^7$	brak	$9,8 \cdot 10^8$	980	6,16
$2 \cdot 10^7$	18,25	$4,32 \cdot 10^{-85}$	$4,32 \cdot 10^{-91}$	$4,7 \cdot 10^{-31}$

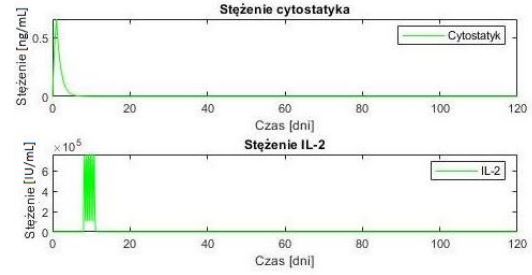
Wnioski:

- Dla dawki cytostatyka $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$, dawką skuteczną IL-2 konieczną do regresji nowotworu była $V_I = 8 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ (regresja w 19 dniu symulacji), natomiast dla dawki $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$ konieczna była dawka IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$ (regresja w 19 dniu symulacji).
- w leczeniu skojarzonym wykorzystującym chemioterapię zgodnie z warunkami początkowymi (Tab. 9.9) oraz immunoterapię w oparciu o IL-2 oraz TIL (Tab. 8.1) możliwe jest uzyskanie regresji nowotworu dla dawki dozowanego cytostatyka $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$ oraz $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$, poprzez nieznaczne zwiększenie dawki IL-2 (dla dawki $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$ oraz $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$ dawka IL-2 wynosi odpowiednio: $V_I = 8 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ oraz $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$, podczas gdy dawka początkowa IL-2 jest równa $V_I = 5 \cdot 10^6$); dawki cytostatyka użyte w tej symulacji są kilka razy mniejsze niż dawki wykorzystane we wcześniejszych symulacjach (dawka początkowa $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$) oraz znacznie mniejsze niż dawka konieczna do wystąpienia regresji nowotworu w leczeniu metodą wyłącznie chemioterapii dla 8-dniowego cyklu chemioterapii ($V_M = 13 \frac{mg}{m^2}$); leczenie skojarzone umożliwia więc zminimalizowanie skutków ubocznych działania cytostatyka poprzez wzmocnienie organizmu większą dawką IL-2.

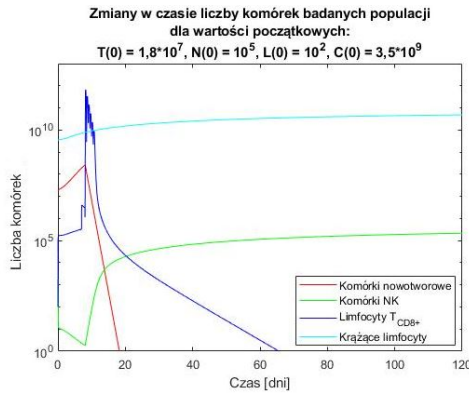
Dzięki leczeniu skojarzonemu możliwe jest znaczne zmniejszenie dawki cytostatyka (np. do $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$ lub $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$), a w związku z tym ograniczenie do minimum narażania pacjenta na możliwe skutki uboczne związane z działaniem cytostatyka.



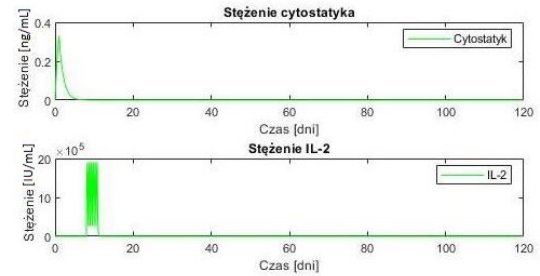
(a) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki cytostatyka $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania, chemioterapii rozpoczętej 1 dnia oraz dawki IL-2 $V_I = 8 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$. Regresja nowotworu widoczna (linia czerwona) po 19 dniach.



(b) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki cytostatyka $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania, chemioterapii rozpoczętej 1 dnia oraz dawki IL-2 $V_I = 8 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$.



(c) Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki cytostatyka $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania, chemioterapii rozpoczętej 1 dnia oraz dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$. Regresja nowotworu widoczna (linia czerwona) po 19 dniach.



(d) Zmiany w czasie stężenia, dozowanego podczas leczenia skojarzonego, cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki cytostatyka $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania, chemioterapii rozpoczętej 1 dnia oraz dawki IL-2 $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$.

Rys. 9.14: Zmiany w czasie liczby komórek badanych populacji oraz stężenia dozowanego podczas leczenia skojarzonego cytostatyka oraz IL-2 dla długości cyklu chemioterapii równej 8 dni, dawki cytostatyka $V_M = 1 \frac{mg}{m^2}$ i $V_M = 0,5 \frac{mg}{m^2}$, pojedynczego cyklu dozowania, chemioterapii rozpoczętej 1 dnia oraz dawki IL-2 $V_I = 8 \cdot 10^6 \frac{IU}{kg}$ i $V_I = 2 \cdot 10^7 \frac{IU}{kg}$. Początkowa liczba komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, początkowa liczba komórek NK $N(0) = 10^5$, początkowa liczba limfocytów T_{CD8+} $L(0) = 10^2$, początkowa liczba limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$.

10. Podsumowanie

W pracy rozważano model [1] matematyczny pozwalający przeprowadzić symulacje rozwoju komórek nowotworowych w organizmie, a także odpowiedzi układu immunologicznego, tj. zmian w czasie liczby komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących, na rozwijający się nowotwór. Ponadto, model ten umożliwia uwzględnienie procesu leczenia (tj. wpływu cytostatyka, interleukiny-2 oraz TIL dozowanych podczas terapii) nowotworu metodą chemioterapii, immunoterapii oraz skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii.

Podobnie, jak w literaturze [1], analizowano odpowiedź zdrowego i osłabionego układu immunologicznego na rozwijający się nowotwór.

W przypadku zdrowego pacjenta warunki początkowe (Tab. 5.1) przyjęte w pracy były zgodne z warunkami przyjętymi w literaturze [1]. Zarówno w pracy, jak i w literaturze badano odpowiedź zdrowego układu odpornościowego dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 10^6$. W obydwu przypadkach zaobserwowano regresję nowotworu. W pracy, dodatkowo badano (rozdział 6.1) zmianę początkowej liczby komórek nowotworowych, wyznaczając tym samym wartość graniczną $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$, powyżej której układ immunologiczny nie był w stanie zwalczyć nowotworu dla danych (Tab. 5.1) wartości początkowych.

W dalszej analizie rozważano osłabiony układ immunologiczny. W literaturze [1] reprezentowany był on przez zmniejszoną początkową liczbę komórek (tj. komórek NK, limfocytów T_{CD8+} oraz limfocytów krążących) układu immunologicznego każdego rodzaju. W pracy założono zmniejszenie wyłącznie początkowej wartości liczby limfocytów krążących, badając, dla jakiej wartości układ immunologiczny jest zbyt osłabiony, by doprowadzić do regresji nowotworu. Zgodnie z przeprowadzoną analizą (rozdział 6.2) jest to wartość $C(0) \approx 3,5 \cdot 10^9$.

W kolejnej części pracy analizowano model uwzględniający leczenie metodą chemioterapii, immunoterapii oraz skojarzonymi metodami chemioterapii i immunoterapii. W pracy przyjęto takie wartości początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ i limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$, dla których układ immunologiczny bez wsparcia terapią nie był w stanie zwalczyć nowotworu.

Literatura [1] przedstawia porównanie symulacji leczenia metodą chemioterapii dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 2 \cdot 10^7$, wykorzystujące 9 powtórzeń cyklu dozowania cytostatyka o dawce $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ dla 5-dniowego (widoczna regresja nowotworu) i 10-dniowego (brak regresji nowotworu) cyklu. Podobnie, w niniejszej pracy przedstawiono symulacje chemioterapii wykorzystujące 9 powtórzeń cyklu dozowania cytostatyka o dawce $V_M = 5 \frac{mg}{m^2}$ dla 4-dniowego cyklu z widoczną regresją

nowotworu po około 26 dniach (Rys. 7.1a) oraz dla 8-dniowego cyklu, gdzie mimo takiej samej sumarycznej dawki cytostatyka (jak w 4-dniowym cyklu), nie wystąpiła regresja nowotworu (Rys. 7.1b) ze względu na zbyt duże przerwy pomiędzy kolejnymi cyklami.

Ponadto, w pracy analizowano również zmiany:

- długości dozowania cytostatyka w pojedynczym cyklu,
- dawki dozowanego cytostatyka (stałej dla każdego cyklu),
- dawki dozowanego cytostatyka w kolejnych powtórzeniach cyklu (zmniejszającej się w kolejnych cyklach),
- liczby powtórzeń cyklu,
- dnia rozpoczęcia terapii.

W leczeniu metodą immunoterapii, literatura [1] przedstawia symulacje wpływu leków TIL i IL-2 na osłabiony układ immunologiczny przy początkowej liczbie komórek nowotworowych $T(0) = 1 \cdot 10^6$ (widoczna regresja nowotworu) oraz $T(0) = 1 \cdot 10^7$ (brak regresji nowotworu), ukazując, że immunoterapia dla podanych warunków (Tab. 8.1) jest skuteczna wyłącznie w przypadku niewielkich guzów. W pracy przedstawiono podobne porównanie dla początkowej liczby komórek nowotworowych $T(0) = 1 \cdot 10^6$ (widoczna regresja nowotworu Rys. 8.1a) i $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ przy osłabionym układzie immunologicznym reprezentowanym przez zmniejszoną początkową liczbę limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$ (brak regresji nowotworu Rys. 8.1b).

Dodatkowo, w pracy analizowano zmiany:

- dawki IL-2,
- dawki TIL,
- liczby powtórzeń cyklu IL-2,
- dnia rozpoczęcia terapii.

Ostatnim etapem pracy było przedstawienie symulacji leczenia połączonymi metodami chemioterapii i immunoterapii (taką analizę również opisano w literaturze [1]) w celu wskazania zalet tego sposobu leczenia w porównaniu do oddzielnego zastosowania metod chemioterapii i immunoterapii.

Pierwszą z zalet jest umożliwienie wystąpienia regresji nowotworu (Rys. 9.1a) po 15 dniach symulacji w przypadku połączenia chemioterapii i immunoterapii o warunkach początkowych Tab. 7.1 i Tab. 8.1, początkowej liczbie komórek nowotworowych $T(0) = 1,8 \cdot 10^7$ oraz limfocytów krążących $C(0) = 3,5 \cdot 10^9$, co dla oddzielnie stosowanych metod nie wywoływało regresji nowotworu.

Kolejną zaletą terapii skojarzonej (wykazaną podczas analizy (rozdział 9.1) zmian: długości i liczby powtórzeń cyklu chemioterapii, dawki cytostatyka oraz dnia wdrożenia chemioterapii przy stałych warunkach początkowych immunoterapii (Tab. 8.1))

jest ograniczenie w znacznym stopniu skutków ubocznych chemioterapii, m. in. poprzez znaczne zmniejszenie zastosowanej dawki (również sumarycznej) dozowanego cytostatyka bez wpływu na skuteczność leczenia. W pracy przedstawiono także sytuację odwrotną, tj. ograniczenie immunoterapii (zmiana dawki IL-2, liczby powtórzeń cyklu IL-2 oraz dnia wdrożenia immunoterapii) przy stałych warunkach początkowych chemioterapii (Tab. 7.1).

Ponadto, zmieniano dawkę IL-2 tak, by dostosować jej wartość do określonych warunków początkowych chemioterapii (tj. bardzo małej dawki cytostatyka).

Przedstawiono również analizę zmian kolejności wdrożenia poszczególnych terapii. Analiza ta wykazała, że zastosowanie chemioterapii od pierwszego dnia, a następnie immunoterapii (od ósmego dnia [1]) powoduje regresję guza po 14 dniach symulacji, natomiast dla odwrotnej kolejności, tj. immunoterapia od pierwszego dnia i chemioterapia od ósmego dnia, regresja nowotworu występuje już w dziewiątym dniu. Pozwala to przypuszczać, że immunoterapia poprzedzająca chemioterapię jest opcją korzystniejszą dla pacjenta.

Podczas ostatniej symulacji, obserwowano efekt leczenia skojarzonego dopasowanego do pacjenta pierwszego (warunki początkowe przedstawia Tab. ?? i Tab. ??) u pacjenta drugiego. Pacjentów rozróżniały wartości pewnych cech osobniczych, np.: tempa dezaktywacji limfocytów T_{CD8+} oraz komórek NK przez komórki nowotworu czy liczba krążących limfocytów i tempo ich wymierania. Analiza wykazała, że leczenie skuteczne u pacjenta 1, nie skutkuje regresją nowotworu u pacjenta 2, co sugeruje, że terapia skojarzona jest zależna od cech osobniczych i powinna być dobierana indywidualnie dla danego pacjenta. Jednak, z powyższych obserwacji wynika, że model może być dopasowywany do konkretnych przypadków, dzięki czemu możliwa jest jego personalizacja.

Matematyczne modelowanie umożliwia symulację terapii przed przeprowadzeniem go w rzeczywistości, dzięki czemu pozwala poznać zbliżony efekt leczenia. To z kolei daje możliwość lepszego dopasowania terapii do konkretnego pacjenta. Może także zapobiec negatywnym efektom ubocznym (ujawnionym podczas symulacji), np. poprzez ograniczenie podawanej dawki cytostatyka do dawki, dla której zostaje osiągnięty zamierzony efekt (np. zwalczenie nowotworu) przy jednoczesnej jak najmniejszej szkodliwości (tj. jak najmniejszych skutkach ubocznych) dla pacjenta. Ponadto, modelowanie może być przydatne w testowaniu nowych metod leczenia, które nie są jeszcze wykorzystywane w praktyce.

11. Perspektywy rozwoju

Jedną z perspektyw rozwoju niniejszej pracy jest rozszerzenie jej o immunoterapię z wykorzystaniem interferonu- α . Ten sposób leczenia opisano m. in. w literaturze [4,37]. Warto też zwrócić uwagę na nowo odkrytą [43,44] odmianę limfocytów typu T, zdolną do walki z wieloma różnymi postaciami nowotworu. Można również przeprowadzić dalsze badania potwierdzające nasuwające się hipotezy wynikłe z analiz przedstawionych w niniejszej pracy, np. zbadać czy kolejność wdrożenia poszczególnych terapii w leczeniu skojarzonym ma znaczenie oraz czy poprzedzenie chemioterapii immunoterapią jest korzystniejsze dla pacjenta niż zastosowanie tych metod leczenia w odwrotnej kolejności.

W roku 2018 [40] w Polsce dostępna była immunoterapia w pierwszej (z wykorzystaniem leków niwolumab i pembrolizumab) i drugiej (z wykorzystaniem leków niwolumab, pembrolizumab oraz ipilimumab) linii leczenia. Natomiast, w maju 2020 roku [41] FDA zatwierdziła połączenie leków niwolumab oraz ipilimumab jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Również ESMO (ang. European Society for Medical Oncology) zaleca obecnie [42], w terapii raka nerki, stosowanie w pierwszej linii leczenia podwójnej immunoterapii (wykorzystanie niwolumabu z ipilimumabem).

W pracy pokazano także różnicę pomiędzy kondycją układu immunologicznego u dwóch pacjentów w oparciu o parametry reprezentujące ich cechy osobnicze, jednak badano wpływ kilku cech jednocześnie. Pomysłem na rozwinięcie tej analizy może być zbadanie, która z tych cech ma dominujący wpływ na wynik leczenia.

11.1 Interferony

Poza wymienionymi w pracy elementami układu odpornościowego ważną rolę odgrywają także interferony. Są to glikoproteiny wytwarzane przez limfocyty, fibroblasty i inne komórki, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej [26]. Należą one do humoralnych mechanizmów obronnych odporności nieswoistej. Ich funkcją jest, między innymi: hamowanie replikacji wirusów w komórce i proliferacji komórek (w szczególności nowotworowych), aktywowanie syntezy enzymów (rybonukleazy, syntetazy, kinazy białkowej) i cytotoksyczności makrofagów oraz limfocytów typu T, a także zwiększenie aktywności komórek cytotoksycznych [13].

Wśród interferonów można wyróżnić interferony [38]:

- α (leukocytarne) – produkowane głównie przez monocyty, makrofagi i limfocyty,

zbudowane z białek zawierających od 165 do 166 aminokwasów. Znane są 22 podtypy interferonów α , które są kodowane przez co najmniej 23 geny zlokalizowane w chromosomie 9;

- β – produkowane przez fibroblasty, podobne do interferonów α (posiadają 30% analogicznych aminokwasów). Odpowiadające sobie geny interferonów typów α i β mieszczą się w krótszym ramieniu chromosomu 9;
- γ – produkowane przez limfocyty typu T, po stymulacji antygenami lub mitogenami. Gen kodujący interferony γ znajduje się w obrębie chromosomu 12.

Spośród wymienionych interferonów, największą liczbę podtypów posiada IFN- α . Jest on pierwszą cytokiną zarejestrowaną do leczenia nowotworów [31]. IFN- α stymuluje układ immunologiczny, ingerując w procesy różnicowania się komórek. Zwiększa również aktywność fagocytarną makrofagów i swoiste działanie cytotoksyczne limfocytów. Działa przeciwnowotworowo, poprzez hamowanie angiogenezy i blokowanie syntezy białek. W chorobach nowotworowych dawki interferonu dochodzą do 900 MU w ciągu 6 dni [26]. IFN- α 2a znajduje zastosowanie (w połączeniu z retinoidami) w terapii zaawansowanej postaci raka płaskonabłonkowego skóry i raka szyjki macicy, powodując ich regresję. Podczas terapii naczynek oraz czerniaka, hamuje proliferację komórek śródbłoka naczyń [39].

Interferon posiada wyraźne powinowactwo do komórek nerwowych i w dużym stężeniu działa neurotoksycznie. Podczas leczenia interferonem mogą wystąpić niepożądane zaburzenia psychiczne. Mogą to być stany zmęczenia, pogorszenie koncentracji, uwagi i pamięci, ale także pełnoobjawowe epizody depresji, manii, zaburzenia lękowe czy zaburzenia świadomości [26]. Stopień ciężkości zaburzeń występujących po terapii interferonem, zależy od dawki oraz częstości podawania. Przy długotrwałym leczeniu IFN- α mogą wystąpić takie skutki uboczne, takie jak: zaburzenia czynności tarczycy, choroby autoimmunologiczne, retinopatia, cukrzyca, zaburzenia psychiczne, wysypka oraz utrata włosów [39].

11.2 Nowa odmiana limfocytów typu T

Na początku roku 2020 w czasopiśmie „Focus” ukazał się artykuł [43, 44] o naukowcach z Cardiff University, którzy dokonali odkrycia nieznanej dotychczas odmiany limfocytów typu T. Przypuszcza się o jej dużej skuteczności w zwalczaniu różnych typów nowotworu. Mimo, że nie można jeszcze wykorzystać tej wiedzy w praktyce, wiadomo już, że jest to przełom w walce z nowotworami. Nowo odkryte komórki posiadają receptor wychwytyjący i zabijający komórki nowotworowe, równocześnie zupełnie pomijając zdrowe tkanki. Dzięki tym limfocytom typu T podczas eksperymentów pokonano już m. in. komórki nowotworu skóry, kości, jajników oraz nerek. Obecnie nie wiadomo czy limfocyty te rzadko występują czy też znajdujące się na nich receptory w większości przypadków nigdy nie zostały aktywowane [43, 44]. Odkrycie nowej odmiany limfocytów typu T może być rozwiązaniem problemu selektywności stosowania obecnie znanych terapii opartych na modyfikowanych w laboratoriach własnych

komórkach układu odpornościowego pacjenta. Obecnie, terapie te są spersonalizowane i stosowane głównie w różnych typach białaczki, natomiast przypuszcza się, że nowa odmiana limfocytu typu T mogłaby być stosowana w wielu typach nowotworów bez konieczności personalizacji. Niewątpliwą zaletą leczenia z zastosowaniem nowego typu limfocytu byłaby uniwersalność terapii, a co za tym idzie niższy koszt [43, 44].

12. Dodatek

12.1 Tabela skrótów

Tab. 12.1: Skróty wykorzystane w pracy

Skrót	Nazwa angielska	Nazwa polska
NK	Natural killers	Naturalni zabójcy
IL-2	Interleukina-2	Interleukina-2
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes	Limfocyty naciekające nowotwór
MBL	Mannose Binding Lectin	Lektyna wiążąca mannozę
TNF	Tumor Necrosis Factor	Czynnik martwicy guza
NCRs	Natural Cytotoxicity Receptors	Receptory naturalnej cytotoksyczności
KIR	Killer cells Inhibitory Receptor	Receptor hamujący zabójcze komórki
APC	Antigen Presenting Cells	Komórki prezentujące antygen
IFN- α	Interferon- α	Interferon- α
DC	Dendritic cells	Komórki dendrytyczne
TCGF	T Cell Growth Factor	Czynnik wzrostu komórek T
FDA	Food and Drug Administration	Agencja żywności i leków
AICD	Activation-Induced Cell Death	Śmierć komórek indukowana aktywacją
CIPN	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	Obwodowa polineuropatia wywołana chemioterapią
TSA	Tumor Specific Antigens	Antygeny swoiste dla nowotworu
CARs	Chimeric Antigen Receptors	Chimeryczne receptory dla specyficznych antygenów nowotworowych
LAK	Lymphokine Activated Killers	Komórki zabójcze aktywowane limfokiną
HSP	Heat Shock Protein	Białka szoku cieplnego

Bibliografia

- [1] L.G. de Pillis, W. Gu, A.E. Radunskay, „Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations”, 2005
- [2] A. E. Tokarz, I. Szuścik, A. Żyłka, E. Stępień, „Wykorzystanie mikromacierzy w ocenie prozapalnych i proangiogennych cytokin w patomechanizmie retinopatii cukrzycowej”, 2014
- [3] D. Kirschner, J. C. Panetta, „Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction”, Department of Microbiology and Immunology, The University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109-0620, USA; School of Science, Penn State Erie, The Behrend College, Station Road, Erie, PA 16563-0203, USA, J. Math. Biol. (1998) 37: 235-252 Modeling
- [4] M. Mamat, Subiyanto i A. Kartono, „Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemotherapy and Biochemotherapy”,
- [5] R. Tadeusiewicz, „Biocybernetyka. Metodologiczne podstawy dla inżynierii biomedycznej.”, PWN, 2013
- [6] M. C. B. Tan, P. S. Goedegebuure, T. J. Eberlein, „Chirurgia onkologiczna część V”, Chirurgia Sabistona, rozdział 29 „Biologia nowotworów i markery nowotworowe”, 2012
- [7] Redaktor naukowy dr n. med. J. Meder, „Podstawy onkologii klinicznej”, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011
- [8] P. Kwaśnik, M. K. Lemieszek, W. Rzeski, „Możliwości wykorzystania komórek NK w immunoterapii nowotworów”, Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu 2020, Tom 26, Nr 1, 8–16
- [9] E. Sikora, „Cykl komórkowy i apoptoza: śmierć starej komórki”, Polskie Towarzystwo Biochemiczne, „Postępy biochemii”, tom 42, nr 2, 1996
- [10] E. Dymarska, „Czynniki modulujące układ immunologiczny człowieka”, Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu, Zeszyty Naukowe Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej im. Witelona w Legnicy nr 19(2)/2016
- [11] N. Drela, „Immunologiczna teoria starzenia”, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, Instytut Zoologii, Zakład Immunologii, Warszawa, 23 kwietnia 2014
- [12] K. Wiktorowicz, K. Kaszkowiak, „Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej. Część 1. Kodowanie i budowa”, Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2018
- [13] E. Kolarzyk, „Wybrane problemy higieny i ekologii człowieka”, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2008, wyd.1
- [14] Lek. med. M. Adamczyk Korbel, „Układ odpornościowy człowieka a probiotyki”, Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii, Lublin, Medycyna i pasje, Medycyna zapobiegawcza, luty 2010
- [15] I. Klaska, J. Z. Nowak, „Rola układu dopełniacza w fizjologii i patologii”, Łódź, 2007
- [16] M. Sochocka, Z. Błach-Olszewska, „Mechanizmy wrodzonej odporności”, Laboratorium Wirusologii Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk im L. Hirszfelda we Wrocławiu, Postępy Hig Med Dośw., 59: 250-258, 2005

- [17] T. J. Ślebioda, L. Kaszubowska, Z. Kmiec, „Nowe mechanizmy aktywacji komórek NK w przebiegu infekcji wirusowych”, Katedra i Zakład Histologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, 2012
- [18] Z. Wyszynska, L. Szulc, J. Struzik, M. Niemiałowski, „Immunobiologia komórek NK”, Zakład Immunologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, Warszawa, 2012
- [19] W. Maśliński, E. Kontny, „Podstawy immunologii dla reumatologów”, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa, 2015
- [20] M. Sochocka, „Rozpoznawanie patogenów przez wrodzony system odporności”, Laboratorium Wirusologii, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirsfelda we Wrocławiu, Postępy Hig Med Dosw. (online), 2008; 62: 676-687
- [21] M. Olszówka, K. Maciąg, „Choroby nowotworowe: wybrane zagadnienia”, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, Lublin, 2015
- [22] Z. Gliński, K. Kostro, „Immuno-onkologia – nowe dane”, Życie Weterynaryjne 91(11), Wydział Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie, 2016
- [23] B. Tokarz-Deptuła, T. Miller, W. Deptuła, „Cytokiny z rodziny interleukiny-1”, Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński
- [24] E. Ograczyk, M. Kowalewicz-Kulbat, S. Wawrocki, M. Fol, „Immunosupresja – wymagający sprzymierzeniec na trudne czasy”, Uniwersytet Łódzki, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Łódź, 2015
- [25] B. Knysz, J. Gąsiorowski, M. Inglot, W. Rymer, A. Szymczak, A. Gładysz, „Rola i zastosowanie terapeutyczne interleukiny 2 w zakażeniu HIV”, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu, Przegląd Epidemiologiczny, 2002; 56:587-93
- [26] D. Strzelecki, T. Pawełczyk, J. Rabe-Jabłońska, „Zaburzenia depresyjne w przebiegu leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby interferonem α ”, Postępy Psychiatrii i Neurologii, 2005
- [27] M. Z. Wojtukiewicz, Z. Sawicki, E. Sierko, A. Kieszkowska-Grudny, „Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii”, Nowotwory, Journal of Oncology, 6, 695-701, 2007
- [28] „Chemioterapia, Immunoterapia i Terapia Celowana Informacje dla Pacjenta”, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin, 2011
- [29] B. Zdunek, M. Olszówka, „Najnowsze badania z zakresu chorób nowotworowych”, Lublin 2016
- [30] R. Zajączkowska, J. Wordliczek, W. Leppert, „Mechanizmy i zespoły bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór”, Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 2: 66–73
- [31] J. Mackiewicz, A. Mackiewicz, „Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju”, Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
- [32] dr n. med. J. Strychar, „Zaburzenia czucia kończyn górnych”, Ursynowskie Centrum Zabiegowe
- [33] A. Szczudlik, Monika Rudzińska, „Atlas ataksji”, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2010
- [34] K. Wojaś-Krawczyk, P. Krawczyk, „Rozwój koncepcji przeciwnowotworowej immunoterapii”, Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015, tom 11, nr 2, 69–75, Lublin, 2015
- [35] A. Świeboda-Sadlej, „Skojarzone leczenie nowotworów — współpraca chirurga i onkologa klinicznego w zakresie leczenia raka piersi, jelita grubego i płuca”, Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM

- [36] U. Del Monte, „Does the cell number 10^9 still really fit one gram of tumor tissue?“, *Cell Cycle*, 8:3, 505-506, 2009
- [37] O.G. Isaeva and V.A. Osipov, „Different strategies for cancer treatment: Mathematical modeling“, 2009
- [38] W. Halota, M. Pawłowska, M. Andrejczyn, „Interferony alfa w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV“, *Przegląd epidemiologiczny*, 2004
- [39] A. Głobińska, M. L. Kowalski, „Interferon alfa: perspektywy zastosowania w leczeniu wirusowych zakażeń dróg oddechowych“, *Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi*, 2013
- [40] B. Cybulska-Stopa, M. Ziobro, „Immunoterapia czy inhibitory BRAF i MEK w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaki w fazie rozsiewu z obecną mutacją w genie BRAF?“, *Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. M Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Via Medica*, 2018
- [41] „FDA approves nivolumab plus ipilimumab for first-line mNSCLC (PD-L1 tumor expression $\geq 1\%$)“, dostęp 02.09.2020: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnsccl-pd-l1-tumor-expression-1>
- [42] K. Pinkosz, „Prof. Paweł Wiechno: W leczeniu zaawansowanego raka nerki warto od początku stosować immunoterapię“, *czasopismo „Do rzeczy”*, dostęp 02.09.2020: <https://dorzeczy.pl/zdrowie/147631/prof-pawel-wiechno-w-leczeniu-zaawansowanego-raka-nerki-warto-od-poczatku-stosowac-immunoterapie.html>
- [43] J. Sochaczewski, „Ta komórka układu odpornościowego potrafi zabić większość typów raka. Naukowcy mówią o przełomie“, *czasopismo „Focus”*, dostęp 02.09.2020: <https://www.focus.pl/artukul/naukowcy-ktos-w-walii-ma-krew-ktora-zabija-wiekszosc-typow-raka>
- [44] „New T-cell could make ‘universal’ cancer therapy possible“, *Cardiff University*, dostęp 02.09.2020: <https://healthcare-in-europe.com/en/news/new-t-cell-could-make-universal-cancer-therapy-possible.html>