

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟ-ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΕ ΔΥΟ ΧΩΡΙΚΕΣ ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ

I. Λαμπρόπουλος¹, Μ. Καβουσανάκης^{1,*}

¹Σχολή Χημικών Μηχανικών, Ε.Μ.Π., Αθήνα, Ελλάδα

(*mihkavus@chemeng.ntua.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι σύγχρονες στρατηγικές για την καταπολέμηση του καρκίνου συνδυάζουν πολλαπλές θεραπείες όπως χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ανοσοθεραπεία.

Στην παρούσα εργασία, πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός και η επίλυση μαθηματικού μοντέλου συνεχούς μέσου, για πολυφασικό, μη-αναμειξιμο ρευστό το οποίο συμπεριλαμβάνει: τα υγιή κύτταρα, τα καρκινικά κύτταρα, το αγγειακό σύστημα και το μεσοκυττάριο υγρό^[1, 2]. Το μοντέλο βασίζεται στην επίλυση ισοζυγίων μάζας και ορμής μη-αναμειξιμων, συμπιεστών ρευστών. Λαμβάνει επίσης υπόψη την επίδραση χημικών ουσιών για την περιγραφή των εξεταζόμενων βιολογικών φαινομένων, όπως η μίτωση και η χημειοταξία των κυττάρων του ενδοθηλίου. Οι χημικές αυτές ουσίες είναι το οξυγόνο και ο αυξητικός παράγοντας VEGF, απαραίτητος για την μελέτη φαινομένων παθολογικής αγγειογένεσης. Στο πλαίσιο της εφαρμογής της χημειοθεραπείας στο σύστημα, συμπεριλαμβάνονται τα φάρμακα ως επιπλέον χημικά είδη.

Μοντελοποιούνται δύο μορφές χημειοθεραπείας: αντι-αγγειογενετική και κυτταροτοξική. Ο αντι-αγγειογενετικός παράγοντας bevacizumab αναστέλλει την παραγωγή νέων αγγείων -τροφοδοτών του όγκου- δεσμεύοντας το VEGF. Αφετέρου, το κυτταροτοξικό φάρμακο docetaxel -της οικογένειας των ταξανών- αποτρέπει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εξαναγκάζει τα καρκινικά κύτταρα σε απόπτωση. Η δυναμική των φαρμάκων αυτών περιγράφεται από εξισώσεις αντίδρασης-διάχυσης, όπως και τα υπόλοιπα χημικά είδη του συστήματος. Επιπλέον, μοντελοποιείται η εφαρμογή ακτινοθεραπείας στο σύστημα.

Στόχος του μοντέλου είναι η παρουσίαση των πλεονεκτημάτων της συνδυαστικής χημειοθεραπείας έναντι των μονοθεραπειών και η ανάδειξη ενός προτεινόμενου μηχανισμού της συνδυαστικής φαρμακευτικής δράσης. Επιπλέον, διερευνάται η χρονική απόσταση μεταξύ της χορήγησης των δύο φαρμάκων ως πιθανή παράμετρος βελτιστοποίησης και μελετάται η συνεργιστική δράση ακτινοθεραπείας-ταξάνης^[3]. Παρουσιάζονται υπολογισμοί με εφαρμογή των δύο χημειοθεραπειών μεμονωμένα και συνδυαστικά και πραγματοποιείται παραμετρική ανάλυση με παράμετρο την χρονική απόσταση μεταξύ των ενάρξεων χορήγησης των δύο χημειοθεραπειών. Τέλος, παρουσιάζονται αποτελέσματα προσομοίωσης συνδυαστικής ακτινο-χημειοθεραπείας.

Οι υπολογισμοί αποτυπώνουν την υπεροχή της συνδυαστικής χημειοθεραπείας όσον αφορά την μακροχρόνια καταστολή του καρκινικού όγκου. Το παραπάνω αποδίδεται στον παρατεταμένο χρόνο παραμονής που επιτυγχάνει το docetaxel στο σύστημα παρουσία του bevacizumab, φαινόμενο το οποίο επιβεβαιώνεται πειραματικά για τον συνδυασμό ταξάνη-bevacizumab^[4]. Τα αποτελέσματα της παραμετρικής ανάλυσης υποδεικνύουν την χορήγηση των φαρμάκων σε απόσταση ± 1 ημέρας, όπως ορίζει και η κλινική πρακτική^[5, 6]. Σημειώνεται ότι η προσθήκη ακτινοθεραπείας στο θεραπευτικό σχήμα, επιταχύνει την αντικαρκινική δράση και αυξάνει τη συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Συνδυαστική χημειοθεραπεία, Μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων, Ακτινοθεραπεία, Μοντέλα συνεχούς μέσου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύγχρονη κλινική πρακτική εφαρμόζει τον συνδυασμό πολλαπλών θεραπευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση των περισσότερων καρκινικών όγκων. Η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, η στοχευμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία είναι μερικές συνήθεις θεραπευτικές οδοί οι οποίες χορηγούνται ταυτοχρόνως ή αλληπάλλληλα για την αντιμετώπιση της νόσου^[5-7]. Η συνδυαστική θεραπεία εμφανίζει πολλαπλά οφέλη, όπως η αποφυγή της εμφάνισης επίκτητης ανοσίας σε κάποιο θεραπευτικό σκεύασμα^[8] και η αξιοποίηση πιθανών συνεργατικών δράσεων μεταξύ των θεραπευτικών παραγόντων^[9, 10].

Λόγω της υψηλής σημασίας του ζητήματος και της πολυπλοκότητας που παρουσιάζουν τα βιολογικά συστήματα, έχουν αναπτυχθεί ποικίλες υπολογιστικές μεθοδολογίες για την μελέτη της επίδρασης των αντικαρκινικών θεραπειών, μεμονωμένων και συνδυαστικά. Μεταξύ των μοντέλων ισοζυγίου πληθυσμών^[11], των διακριτών^[12] και των πολυκλιμακωτών μοντέλων^[13], η χρήση μοντέλων συνεχούς μέσου^[14, 15] αποτελεί μια συχνά προτιμώμενη μεθοδολογία λόγω της ευελιξίας που παρέχουν και της δυνατότητας τους να περιγράψουν ένα μεγάλο εύρος φαινομένων με μικρό υπολογιστικό κόστος. Συνδυάζουν την ικανότητα αποτύπωσης χωρικών κατανομών και αλληλεπιδράσεων των μεγεθών τους, διατηρώντας μειωμένες υπολογιστικές απαιτήσεις σε σχέση με τα διακριτά και τα πολυκλιμακωτά μοντέλα.

Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζεται μια γενίκευση των μοντέλων των Hubbard and Byrne^[1] και Lampropoulos et al.^[2] η οποία χρησιμοποιεί το μελετώμενο οικοσύστημα το οποίο προσομοιώνεται στις παραπάνω εργασίες για να εφαρμόσει κυτταροτοξική χημειοθεραπεία (φαρμακευτική ουσία docetaxel), αντι-αγγειογενετική χημειοθεραπεία (φαρμακευτική ουσία bevacizumab) και εξωτερική ακτινοθεραπεία, μεμονωμένα και σε συνδυασμό. Αποτυπώνεται η αυξημένη δραστηριότητα της συνδυαστικής θεραπείας και η ικανότητά της να καταπολεμά την εξάπλωση του όγκου για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Επιπλέον, διερευνάται περαιτέρω ο ρόλος της χρονικής απόστασης μεταξύ της χορήγησης των δύο φαρμάκων (docetaxel, bevacizumab) ως πιθανή παράμετρος βελτιστοποίησης ως προς την ικανότητα της θεραπείας στην παρεμπόδιση της επέκτασης του καρκινικού σφαιροειδούς. Με αυτό τον τρόπο αναδεικνύεται η συνεργατική δράση των δύο χημειοθεραπειών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Το υπό μελέτη μοντέλο εντάσσεται στα μοντέλα συνεχούς μέσου, επιλύεται σε δύο χωρικές διαστάσεις και αφορά πολυφασικό ρευστό υψηλού ιξώδους. Το εν λόγω ρευστό είναι πολυφασικό με την εκάστη φάση να είναι μη-αναμειξίμη. Οι φάσεις αυτές περιλαμβάνουν: α) τα υγιή κύτταρα του μελετώμενου ιστού, h , β) τα καρκινικά κύτταρα, c , γ) τα ώριμα αγγεία, mv , δ) τα νέα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, yn , και ϵ) το μεσοκυττάριο υγρό, int . Σε κάθε φάση αντιστοιχίζεται κλάσμα όγκου, θ_i , με $i = h, c, mv, yn, int$. Επιπλέον, οι παραπάνω φάσεις εμφανίζουν μακροσκοπική ταχύτητα $\vec{u}_i = (u_i, v_i)$ και πίεση p_i .

Το μοντέλο συμπληρώνουν τα παρακάτω χημικά είδη: i) το θρεπτικό συστατικό, ii) το VEGF, iii) το κυτταροτοξικό φάρμακο docetaxel και iv) το αντι-αγγειογενετικό φάρμακο bevacizumab. Οι συγκεντρώσεις των χημικών ειδών συμβολίζονται με c, g, w, a αντίστοιχα.

Τέλος, το σύστημα αποτελείται από ισοζύγια μάζας στα οποία γίνεται ο υπολογισμός των κλασμάτων όγκου, θ_i , ισοζύγια ορμής στα οποία γίνεται ο υπολογισμός των πεδίων ταχύτητας, \vec{u}_i , και καταστατικές εξισώσεις μέσω των οποίων πραγματοποιείται ο υπολογισμός των πιέσεων. Το μοντέλο συνοψίζεται παρακάτω στην αδιαστατοποιημένη του μορφή:

$$\frac{\partial \theta_h}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{u}_h \theta_h) = \theta_h \theta_{int} \frac{c}{c_p+c} - k_{d,h} \theta_h \frac{c_{c_1+c}}{c_{c_2+c}} - k_{ap,h} \theta_h \frac{w}{w_m+w} \mathcal{H} \left(\theta_{int} \frac{c}{c_p+c} - l_{cr}, h_d \right), \quad (1)$$

$$\frac{\partial \theta_c}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{u}_c \theta_c) = k_{m,c} \theta_c \theta_{int} \frac{c}{c_p+c} - k_{d,c} \theta_c \frac{c_{c_1+c}}{c_{c_2+c}} - k_{ap,c} \theta_c \frac{w}{w_m+w} \mathcal{H} \left(k_{m,c} \theta_{int} \frac{c}{c_p+c} - l_{cr}, h_d \right) - k_{rad} \theta_c e^{-r_t(t-t_{inj,i}^{rad})}, \quad (2)$$

$$\frac{\partial \theta_{mv}}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{u}_{mv} \theta_{mv}) = -k_{occ}^{mv} \theta_{mv} \mathcal{H}(\theta_c p_c + \theta_h p_h - p_{crit}^{mv}, h) + k_{mat} \frac{k_{g1} g}{(k_{g2}+g)^2} \frac{\theta_{yv}}{(\theta_{yv}+m)^a}, \quad (3)$$

$$\frac{\partial \theta_{yv}}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{u}_{yv} \theta_{yv}) + \chi_g \nabla \cdot (\theta_{yv} \nabla g) = k_{ang} g (\theta_{mv} + \theta_{yv}) \frac{\theta_{int}}{\varepsilon + \theta_{int}} - k_{occ}^{yv} \theta_{yv} \mathcal{H}(\theta_c p_c + \theta_h p_h - p_{crit}^{yv}, h) - k_{mat} \frac{k_{g1} g}{(k_{g2}+g)^2} \frac{\theta_{yv}}{(\theta_{yv}+m)^a} - k_{ap,yv} a \theta_{yv}, \quad (4)$$

$$\theta_{int} = 1 - \theta_h - \theta_c - \theta_{mv} - \theta_{yv}, \quad (5)$$

$$-D_c \nabla^2 c = (\theta_{mv} + \theta_{yv})(1 - c) - c \sum_{i=h,c} k_{c,i} \theta_i - \theta_{int} \frac{c}{c_p+c} \sum_{i=h,c} k_{m,c,i} \theta_i, \quad (6)$$

$$-D_g \nabla^2 g = k_{sec} (\theta_h + \omega \cdot \theta_c) \frac{c}{(c+c_a)^2} - k_{cang} (\theta_{mv} + \theta_{yv}) g - k_{d,g} g - k_{n,g} \frac{ga}{a_{50}+a}, \quad (7)$$

$$-D_w \nabla^2 w = k_{rep,w} (\theta_{mv} + \theta_{yv})(w_c - w) - k_{d,d} w - \frac{w}{w_m+w} \sum_{i=h,c} k_{cn,i} \theta_i \mathcal{H} \left(k_{m,i} \theta_{int} \frac{c}{c_p+c} - l_{cr}, h_d \right), \quad (8)$$

$$w_c = \sum_{i=1}^{N_{doc}} w_{inj} \exp \left(-k_{el,w} (t - t_{inj,i}^{doc}) \right), \quad (9)$$

$$-D_a \nabla^2 a = k_{rep,a} (\theta_{mv} + \theta_{yv})(a_c - a) - k_{d,a} a - k_{n,a} \frac{ga}{a_{50}+a} - k_{cap,yv} a \theta_{yv}, \quad (10)$$

$$a_c = \sum_{i=1}^{N_{bev}} a_{inj} \exp \left(-k_{el,a} (t - t_{inj,i}^{bev}) \right), \quad (11)$$

$$\sum_{j,j \neq i} d_{i,j} \theta_j (\vec{u}_j - \vec{u}_i) - \theta_i \nabla \cdot (\Lambda p_i \mathbf{I}) + \nabla \cdot \left\{ \theta_i \left[\mu_i (\nabla \vec{u}_i + (\nabla \vec{u}_i)^T) - \frac{2}{3} \mu_i (\nabla \cdot \vec{u}_i) \mathbf{I} \right] \right\} = \vec{0}, i = h, c, mv, yv, int, \quad (12)$$

$$p_h = p_c = p_{int} + \max \left(0, \frac{(\theta_h + \theta_c - \theta^*)}{[1 - (\theta_h + \theta_c)]^2} \right), \quad (13)$$

$$\mathcal{H}(y, h) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{y}{h} \right) \right], \quad (14)$$

$$t_{inj,i}^j = t_0^j + \sum_{i=1}^{N_j} (i-1) T_j, j = doc, bev, rad. \quad (15)$$

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι τιμές των χρησιμοποιούμενων παραμέτρων:

Πίνακας 1. Τιμές των αδιαστατοποιημένων παραμέτρων του μοντέλου.

Παράμετρος	Τιμή	Παράμετρος	Τιμή	Παράμετρος	Τιμή	Παράμετρος	Τιμή
$k_{m,h}$	1.0	D_c	1.0	$k_{d,g}$	0.0264	l_{cr}	0.28
$k_{m,c}$	2.0	$k_{c,i}$	0.01	D_a	0.043	h_d	$0.01 \cdot h$
$k_{d,h}$	0.15	$k_{cm,h}$	0.1	$k_{ap,yv}$	$2.66 \cdot 10^{-5}$	N_{doc}	6
$k_{d,c}$	0.075	$k_{cm,c}$	$k_{cm,h} \cdot k_{m,c}$	$k_{cap,yv}$	$3.49 \cdot 10^{-8}$	T_{bev}	21.0
c_p	0.25	Λ	0.1	$k_{n,g}$	0.3405	w_m	2.0
c_{c_1}	0.2	μ_i	10.0	$k_{n,a}$	0.221	$k_{rep,w}$	0.42
c_{c_2}	0.1	$d_{i,j}$	1.0	a_{50}	1.0	$k_{d,w}$	$1.62 \cdot 10^{-3}$

k_{occ}^{mv}	0.095	k_{g1}	$4 \cdot g_{init}$	$k_{rep,a}$	0.0194	$k_{el,w}$	5.62
k_{occ}^{yv}	0.135	k_{g2}	g_{init}	$k_{d,a}$	$4.65 \cdot 10^{-5}$	w_c	5.0
k_{ang}	$0.005/g_{init}$	χ_g	134,6	$k_{el,a}$	0.097	k_{rad}	0.23
k_{mat}	0.025	ω	3.0	a_c	658.5	r_t	0.5
c_a	0.05	α	25.0	N_{bev}	9	t_0^j	80
p_{crit}^{mv}	0.31	m	1.0	T_{bev}	14.0	N_{rad}	30
p_{crit}^{yv}	0.26	D_g	0.05	D_w	0.1	T_{rad}	1.0
ε	0.01	k_{sec}	10^{-5}	$k_{ap,i}$	60		
h	0.02	k_{cang}	$6.57 \cdot 10^{-5}$	$k_{cn,i}$	0.079		

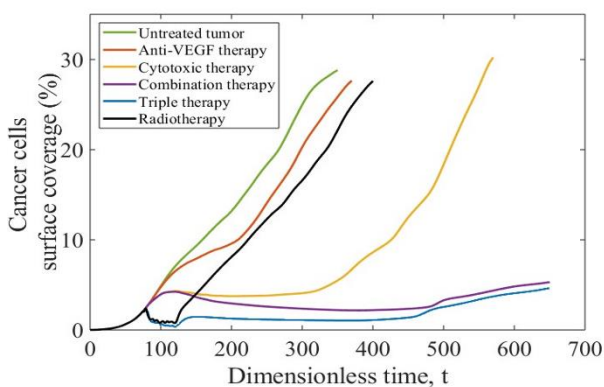
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρχικά μελετήθηκε η επίδραση μόνης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας στο προσβεβλημένο σύστημα. Για την αξιολόγηση της δραστηριότητας των θεραπευτικών παραγόντων ορίστηκε το φυσικό μέγεθος Surface Coverage (SC) ως το ποσοστό της επιφάνειας, S , του χωρίου, το οποίο καταλαμβάνεται από καρκινικά κύτταρα σε δεδομένο χρόνο t :

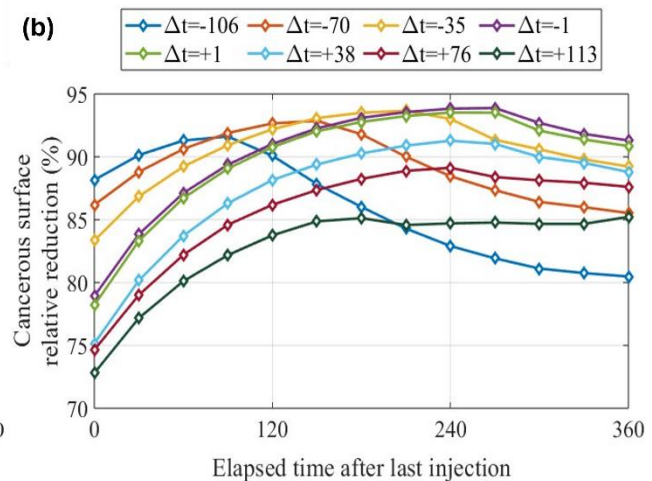
$$SC(t) = \frac{1}{S} \iint_S \theta_c dx dy. \quad (16)$$

Με βάση την παραπάνω μετρική, συγκρίνονται στο Σχήμα 1(a) η αντι-αγγειογενετική χημειοθεραπεία, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Είναι εμφανές ότι η αντι-αγγειογενετική (anti-VEGF) θεραπεία έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα από μόνη της, το οποίο δικαιολογείται από τον επιβιοθητικό ρόλο που καταλαμβάνει στην κλινική πρακτική. Αντιθέτως, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία επιτυγχάνει την παροδική σμίκρυνση του όγκου πριν την αναπόφευκτη υποτροπή του όγκου. Παρομοίως, η ακτινοθεραπεία δείχνει την ικανότητα να καταπολεμά δραστικά την ανάπτυξη του καρκίνου, όμως η μακροχρόνια επίδραση αυτής είναι σαφώς περιορισμένη.

(a)



(b)



Σχήμα 1. (a) Ποσοστό κάλυψης του χωρίου από καρκινικά κύτταρα και ακτίνα του όγκου για: όγκο χωρίς θεραπευτική παρέμβαση (πράσινη καμπύλη), όγκο με χορήγηση *bevacizumab* (κόκκινη καμπύλη), όγκο με χορήγηση *docetaxel* (κίτρινη καμπύλη), όγκο με χορήγηση συνδυασμού *docetaxel-bevacizumab* (μωβ καμπύλη), όγκο με χορήγηση συνδυασμού *docetaxel-bevacizumab*-ακτινοθεραπεία (μπλε καμπύλη) και όγκο με χορήγηση ακτινοθεραπείας (μαύρη καμπύλη). **(b)** Ποσοστό μείωσης της επικάλυψης του χωρίου από καρκινικά κύτταρα σε σχέση με όγκο στον οποίο δεν παρέχεται θεραπεία, για όγκους οι οποίοι

εκτίθενται σε συνδυαστική θεραπεία docetaxel-bevacizumab. Κάθε καμπύλη αντιστοιχεί σε διαφορετική στρατηγική χορήγησης της θεραπείας, με $\Delta t < 0$ να υποδηλώνει την πρότερη χορήγηση docetaxel και $\Delta t > 0$ την πρότερη χορήγηση bevacizumab.

Προχωρώντας στην συνδυαστική θεραπεία, παρατηρείται θεαματική βελτίωση της αντικαρκινικής δράσης της χορηγούμενης αγωγής με ταυτόχρονη χορήγηση docetaxel και bevacizumab. Η ταυτόχρονη κυτταροτοξική και αντι-αγγειογενετική θεραπεία έχει ως αποτέλεσμα την σμίκρυνση και σταθεροποίηση του όγκου σε πολύ χαμηλά επίπεδα για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Μάλιστα, αν το παραπάνω συνδυαστεί με εξωτερική ακτινοθεραπεία και τα άμεσα οφέλη της, επιτυγχάνεται περεταίρω σημαντική καταστολή του προσομοιωμένου σφαιροειδούς.

Τέλος, μελετάται η σημασία του χρόνου έναρξης της χορήγησης του φαρμάκου docetaxel σε σχέση με το bevacizumab. Η θεαματική αύξηση της μακροχρόνιας δραστηριότητας της θεραπείας κατόπιν του συνδυασμού των παραπάνω, όπως αυτή αποτυπώνεται στο Σχήμα 1(a), αποτέλεσε αφορμή για την διερεύνηση παραγόντων βελτιστοποίησης του παραγόμενου αποτελέσματος. Συνεπώς, προσομοιώθηκαν οι εφαρμογές συνδυαστικής θεραπείας με διαφορετικούς σχετικούς χρόνους έναρξης. Ορίζεται ως t_0^{doc} το χρονικό σημείο χορήγησης της πρώτης δόσης docetaxel ενώ, t_0^{bev} το χρονικό σημείο χορήγησης της πρώτης δόσης bevacizumab αντιστοίχως. Δευτερογενώς, ορίζεται το μέγεθος Δt , ως η διαφορά μεταξύ του χρόνου t_0^{doc} και του t_0^{bev} :

$$\Delta t = t_0^{doc} - t_0^{bev}. \quad (17)$$

Τα αποτελέσματα της ανωτέρω διερεύνησης αποτυπώνονται στο Σχήμα 1(b). Το Σχήμα 1(b) απεικονίζει την μείωση που επιτυγχάνεται στο SC με την χορήγηση συνδυαστικής θεραπείας σε σχέση με αυτό ενός όγκου χωρίς θεραπευτική παρέμβαση. Το μέγεθος αυτό ονομάζεται Surface Coverage Mitigation (SCM) και υπολογίζεται ως εξής:

$$SCM(t) = \left(1 - \frac{\iint_S \theta_c^{treated} dx dy}{\iint_S \theta_c^{untreated} dx dy} \right). \quad (18)$$

Το SCM υπολογίζεται σε χρονικό ορίζοντα που αντιστοιχεί περίπου σε ένα χρόνο μετά την τελευταία χορήγηση θεραπείας για προσομοιώσεις στις οποίες οι δύο θεραπείες χορηγούνται σειριακά ($\Delta t = -106, +113$), έως και με διαφορά μίας αδιάστατης μονάδας χρόνου ($\Delta t = \pm 1$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που απεικονίζονται στο Σχήμα 1(b), η ταυτόχρονη χορήγηση των δύο θεραπευτικών ουσιών επιφέρουν σημαντικά δραστικότερη μείωση της επιφάνειας του χωρίου η οποία καταλαμβάνεται από καρκινικά κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, η εφαρμογή αυτού του θεραπευτικού προγράμματος επιφέρει την μέγιστη παρατηρούμενη μείωση, με το SCM να πλησιάζει το 94% σε χρόνο $t = 270$, και το υψηλότερο ποσοστό μείωσης στο πέρας των μετρήσεων: $SCM \simeq 91\%$ για $t = 360$. Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν στην ταυτόχρονη, ή στην μικρής χρονικής απόκλισης χορήγηση των θεραπευτικών ουσιών, αποτέλεσμα το οποίο συμφωνεί με την ισχύουσα θεραπευτική πρακτική^[5, 6].

Το παρόν μοντέλο μπορεί να αποτελέσει την βάση για περεταίρω υπολογιστική μελέτη της ανάπτυξης του καρκίνου. Καταρχάς, η μελέτη στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία αλληλοεπιδρούν με το καρκινικό σφαιροειδές είναι ένας τομέας που παρουσιάζει έντονο ενδιαφέρον λόγω της συμπεριφοράς των μακροφάγων στο μικρο-περιβάλλον του καρκίνου και του ερευνητικού ενδιαφέροντος που εντοπίζεται στην ανάπτυξη νέων ανοσοθεραπευτικών τεχνικών, οι οποίες συνεργάζονται με τα κύτταρα του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, η διερεύνηση για τον βέλτιστο συνδυασμό των σκευασμάτων docetaxel και bevacizumab

καταδεικνύει την χρησιμότητα της ανάπτυξης μιας πλέον συστηματικής προσέγγισης για την βελτιστοποίηση αυτής της παραμέτρου. Για τον σκοπό αυτό, το παρόν μοντέλο μπορεί να συνδυαστεί με εργαλεία μηχανικής μάθησης όπως αλγόριθμοι Bayesian optimisation.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία υλοποιήθηκε στο πλαίσιο του ερευνητικού έργου «Πρόγραμμα Ενίσχυσης Βασικής Έρευνας Π.Ε.Β.Ε. 2021» του Ε.Μ.Π. (κωδικός έργου: 65232000).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Hubbard M, Byrne H. (2013). *J. Theor. Biol.*, 316, 70-89.
- [2] Lampropoulos I, Charoupa M, Kavousanakis M. (2022). *Chem. Eng. Sci.*, 259(3), 117792.
- [3] Milas L, Milas M M, Mason K A.
- [4] Qi N, Li F, Li X, Kang H, Zhao H, Du N. (2016). *Medicine (Baltimore)*, 95 (47), e5392.
- [5] National Health Service, Chemotherapy protocol for advanced (stage IIIc/IV) ovarian, peritoneal or fallopian tube cancer, sub-optimally debulked either at primary or delayed primary (interval) surgery, <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Ovarian-cancer/Bevacizumab7.5mgkgCarboplatinandPaclitaxel21day.pdf>, accessed: 2024-01-11.
- [6] National Health Service, Chemotherapy protocol for the first line treatment of recurrent or metastatic stage IVB cervical cancer not amenable to curative treatment with surgery and / or radiotherapy and where there has been no prior treatment with bevacizumab or other anti-VEGF therapy, <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Cervical-cancer/Bevacizumab-15-Carboplatin-Paclitaxel-21-day.pdf>, accessed: 2024-01-11.
- [7] British Columbia Cancer, Protocol Summary for Treatment of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer using CARBOplatin and PACLItaxel with Radiation Therapy, http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lung/LULACATRT_Protocol.pdf, accessed: 2024-03-28.
- [8] Ayoub N M. (2021). *Front. Oncol.*, 11, 708943.
- [9] Volk L D, Flister M J, Chihade D, Desai N, Vuong T, Ran S. (2011). *Neoplasia*, 13(4), 327-338.
- [10] Miyanaga S, Ninomiya I, Tsukada T and others. (2015). *Int. J. Oncol.*, 48, 517-524.
- [11] Gabhann F M, Popel A S. (2007). *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 292(1), H459-H474.
- [12] Checa S, Prendergast P J. (2009). *Ann. Biomed. Eng.*, 37(1), 129-145.
- [13] Frieboes H B, Jin F, Chuang Y L and others. (2010). *J. Theor. Biol.*, 264(4), 1254-1278.
- [14] Zheng X, Koh G Y, Jackson T. (2013). *Discrete Contin. Dyn. Syst. – B.*, 18(4), 1109-1154.
- [15] Lampropoulos I, Kavousanakis M. (2023). *Chem. Eng. Sci.*, 280(10), 118965.