

Marek KIMMEL, Andrzej ŚWIERNIAK

Politechnika Śląska.

O PEWNYM ZADANIU STEROWANIA OPTYMALNEGO  
ZWIĄZANYM Z OPTYMALNĄ CHEMIOTERAPIĄ BIAŁACZEK<sup>x)</sup>

**Streszczenie.** W pracy rozważano skrajnie uproszczony model kinetyki komórek nowotworowych z uwzględnieniem działania cytostatyków. Przeprowadzono analizę wynikającą z niego problemu sterowania. Przedyskutowano również problem celowości rozważania podobnie uproszczonych modeli.

### 1. Wprowadzenie

Jak wiadomo [1], powodzenie chemioterapii białaczek zależy nie tylko od zastosowanej dawki leków zabijających złośliwe komórki (tzw. cytostatyków). Poważną rolę odgrywa również postać tzw. protokołu leczenia, tzn. harmonogramu określającego, kiedy i jakie leki podawać, a kiedy, być może, zrezygnować z terapii. Cytostatyki są bowiem zabójcze dla wszystkich rozmnażających się komórek organizmu (w tym przede wszystkim dla komórek układu krwiotwórczego), a nie tylko dla komórek białaczkowych. W praktyce medycznej metodą prób i błędów wypracowano wiele "optymalnych" skutecznych protokołów leczenia białaczek umożliwiających eliminację (w pewnych typach białaczek) komórek złośliwych przy jednoczesnej ochronie komórek zdrowych.

Wiele informacji na ten temat znaleźć można w bibliografii do pracy [1], jak również w licznych artykułach publikowanych w okresie ostatniego dziesięciolecia w czasopismach medycznych: Blood, Cancer, Cancer Research. Wyznaczenie optymalnych protokołów leczenia białaczek można sprawdzić do zadania sterowania optymalnego, jeżeli są znane:

- a) równanie dynamiki wzrostu komórek złośliwych i zdrowych (tzn. równania obiektu sterowania),
- b) maksymalne ilości leków cytostatycznych, jakie można wprowadzić do organizmu (tzn. ograniczenia na sterowanie),
- c) jasno i ilościowo sprecyzowany cel chemioterapii, np.: sprowadzenie w określonym czasie liczby komórek złośliwych do jak najniższego pozio-

<sup>x)</sup> Praca wykonana w ramach problemu węzłowego PW 06-9

mu przy zachowaniu określonego minimum komórek zdrowych (tzn. wskaźnik jakości i ograniczenia na stan obiektu).

W literaturze dotyczącej kinetyki populacji komórkowych próby stawiania i rozwiązywania podobnych zadań sterowania optymalnego są, jak dotychczas, bardzo rzadkie. Do wyjątków należy praca [2], której autor porusza jednak nieco odmienną problematykę (radioterapia). Do zadań sterowania optymalnego prowadzą również modele przedstawione w pracy [3] i bibliografii do tej pracy. Niestety są to zagadnienia sterowania w układach funkcjonalnych równań różniczkowych (w najprostszym przypadku) - bardzo trudne do analizy i syntezy.

W niniejszej pracy rozważamy zadanie sterowania optymalnego w układzie, który jest prawdopodobnie najprostszym modelem dynamicznym chemioterapii białaczki. Jest to skrajnie uproszczony opis w postaci równań różniczkowych zwyczajnych (por. np. [4]).

W modelu zakłada się, że czas pomiędzy dwoma kolejnymi podziałami komórki nowotworowej jest zmienną losową o rozkładzie wykładniczym o gęstości  $f(\tau) = \alpha e^{-\alpha\tau}$ , gdzie  $\alpha$  jest odwrotnością przeciętnego czasu pobytu między kolejnymi podziałami. Można udowodnić [4], że wówczas przeciętny strumień dzielących się jego komórek wynosi:

$$\bar{x}^-(t) = \alpha N(t)$$

gdzie  $N(t)$  jest wartością oczekiwaną oalkowitej liczby komórek rozważanej populacji. Założmy, że w wyniku zmieniającego się w czasie działania cytostatyków prawdopodobieństwo przeżycia "młodej" komórki tuż po podziale wynosi  $u(t)$ . Wówczas strumień komórek wchodzących po podziale w cykl rozwojowy wynosi:

$$\bar{x}^+(t) = 2 u(t) \bar{x}^-(t).$$

Powyższe założenia dotyczące cytostatyków opisują dość dobrze działanie leków zabijających komórki w fazie mitozy (podziału) takich, jak np. winkrystyna [1]. Zauważmy, że  $u \in [0, 1]$  oraz że mniejsze wartości  $u$  odpowiadają większemu natężeniu działania leku (tj. większej dawce).

Zakładamy, że lek może być podawany w sposób ciągły. Jest to w zasadzie zgodne ze współczesnymi możliwościami w tej dziedzinie (ciągły wlew leku).

Prosty bilans strumieni  $\dot{N} = \bar{x}^+ - \bar{x}^-$  po uwzględnieniu odpowiadających im związków prowadzi do równania różniczkowego:

$$\dot{N}(t) = -\alpha N(t) + 2 u(t) \alpha N(t), \quad N(0) = N_0 > 0. \quad (1)$$

Nie rozważamy bezpośrednio wpływu cytostatyku na populację zdrowych komórek organizmu.



Załozymy jedynie, że cytostatyk powoduje efekty ujemne dla organizmu kumulujące się w czasie tak, że ich zbiorczą miarą na przedziale  $[0, t]$  jest:  $\int_0^t [1 - u(\tau)] d\tau$ . Założymy także, że negatywny wpływ obecności populacji złośliwych komórek w organizmie jest proporcjonalny do ich liczby. Wypadkowy ujemny efekt białaczki i cytostatyku można więc najprościej ująć w postaci wskaźnika jakości:

$$J = \int_0^T [1 - u(t)] dt + r N(T) \quad (2)$$

gdzie  $r > 0$  jest stałym współczynnikiem wagi, a  $T$  ustalonym (lub nie) horyzontem czasowym. Wskaźnik ten minimalizujemy przy ograniczeniach w postaci równania (1) i dopuszczalnego zbioru wartości sterowań:

$$u \in [0, 1] . \quad (3)$$

Biliniowość układu (1) - (3) jest charakterystyczna dla podobnych zadań nawet w przypadku znacznie bardziej złożonego modelu populacji [5].

W rozdziale 2 pracy rozwiążemy postawione powyżej zadania sterowania optymalnego, a w rozdziale 3 przedyskutujemy jego rozwiązania.

## 2. Sterowanie optymalne w przypadku modeli pierwszego rzędu

### 2.1. Metoda bezpośrednia

Przeanalizujemy postać sterowania optymalnego dla skrajnie uproszczonego modelu o postaci biliniowego równania różniczkowego pierwszego rzędu (równanie (1)) minimalizującego liniowy wskaźnik jakości (2) przy ograniczeniach (3). Pokażemy, że jest ono niejednoznaczne i zbadamy wpływ przyjętej postaci sterowania na przebieg czasowy  $N(t)$ .

Wyznaczymy z (1)  $u(t)$

$$u(t) = \frac{\dot{N}(t) + \alpha N(t)}{2\alpha N(t)} = \frac{\dot{N}(t)}{2\alpha N(t)} + \frac{1}{2}. \quad (4)$$

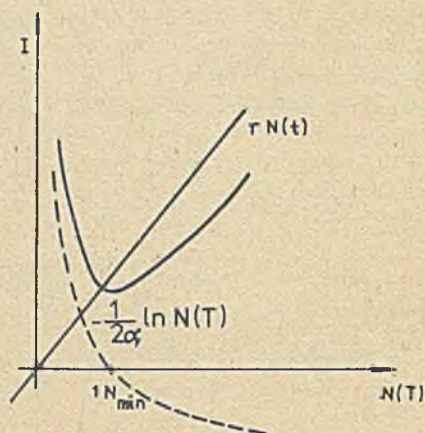
A zatem wskaźnik (2) będzie równy

$$\begin{aligned} J &= \int_0^T \left( \frac{1}{2} - \frac{\dot{N}(t)}{2\alpha N(t)} \right) dt + r N(T) = \\ &= \frac{1}{2} T - \frac{1}{2\alpha} \ln N(T) + r N(T) + \frac{1}{2\alpha} \ln N_0. \end{aligned}$$

Należy zatem minimalizować

$$I = r N(T) - \frac{1}{2} \ln N(T).$$

Przykładowy wykres  $I(N(T))$  ma postać jak na rys. 1.



Rys. 1

Dokonyjmy wyznaczenia  $N_{\min}$

$$\frac{dI}{dN(T)} = r - \frac{1}{2\alpha N(T)} = 0,$$

$$2\alpha N(T) r = 1,$$

$$N_{\min} = \frac{1}{2\alpha r}, \quad (6)$$

$$I_{\min} = \frac{1}{2\alpha} - \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{1}{2\alpha r} = \frac{1}{2\alpha} + \frac{1}{2\alpha} \ln 2\alpha r,$$

stąd

$$J_{\min} = \frac{1}{2} T + \frac{1}{2\alpha} (1 + \ln 2\alpha r N_0), \quad (7)$$

Czy osiągnięcie  $J_{\min}$  jest możliwe przy ograniczeniach (3)? Oczywiście nie zawsze.

Z (4) mamy:

$$\int_0^T u(t) dt = \frac{1}{2} T + \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{N(T)}{N(0)}.$$

Z uwagi na (3) mamy:

$$0 \leq \int_0^T u(t) dt \leq T.$$

A zatem osiągnięcie  $J_{\min}$  jest możliwe, gdy:

$$T \geq \frac{1}{2} T + \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{1}{2\alpha r N_0} \geq 0, \quad (8)$$

$$\alpha T \geq \ln \frac{1}{2\alpha r N_0} \geq -\alpha T.$$

Wówczas sterowanie optymalne nie jest jednoznaczne.

Na przykład jest nim dowolne sterowanie bang-bang o wartościach  $\{0, 1\}$ , przy czym wartość 1 będzie utrzymywana przez czas  $T_1$  określony jako:

$$T_1 = \frac{1}{2} T + \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{1}{2\alpha r N_0}. \quad (10)$$



Przypadek, gdy warunek (9) nie jest spełniony, jest mniej interesujący.

Jeśli  $\alpha T \leq \ln \frac{1}{2\alpha r N_0}$ , to należy stosować sterowanie  $u = 1$  przez cały czas  $T$  i wówczas  $N(T) = N_0 e^{\alpha T}$  oraz  $J = r N_0 e^{\alpha T}$ . Natomiast jeśli

$\alpha T \leq \ln 2\alpha r N_0$ , to przez cały czas  $T$  należy stosować sterowanie  $u = 0$  i wówczas  $N(T) = N_0 e^{-\alpha T}$  zaś  $J = T + r N_0 e^{-\alpha T}$ .

Niejednoznaczność sterowania w przypadku spełnienia warunku (9) można wyjaśnić faktem, że wskaźnik "nie pilnuje" trajektorii. Przykładowe przebiegi  $N(t)$  dla różnych postaci  $u(t)$  zapewniających osiągnięcie  $J_{\min}$  przy spełnionym warunku (9) i różnych  $N_0$  przedstawia rys. 2.

Jak widać, mimo że wartość wskaźnika jest taka sama, przebiegi  $N(t)$  są bardzo różne, zatem wybór sterowania nie jest sprawą obojętną. Konieczna byłaby zatem zmiana sformułowania celu sterowania poprzez zmianę postaci minimalizowanego wskaźnika bądź narzucenie dodatkowych ograniczeń na  $N(t)$ , nie będzie to jednak przedmiotem niniejszego opracowania.

## 2.1. Zastosowanie zasady maksimum

Wyznaczenia sterowania optymalnego można dokonać również posługując się zasadą maksimum [6]. Również wówczas uzyskuje się niejednoznaczne rozwiązanie.

Przyjmujemy w tym celu hamiltonian w postaci:

$$H = 1 - u + p(-\alpha N + 2\alpha u N), \quad (11)$$

gdzie  $p$  jest zmienną sprzężoną spełniającą równanie:

$$\dot{p} = \alpha p - 2\alpha p u, \quad p(T) = r, \quad (12)$$

u minimalizujące hamiltonian ma postać:

$$u = \begin{cases} 0 & 2\alpha Np > 1, \\ 1 & 2\alpha Np < 1, \\ \text{osobliwe, } 2\alpha Np = 1, \end{cases} \quad (13)$$

Zauważmy, że warunki te spełnia np. sterowanie:

$$u = \begin{cases} 0, & t \in [0, T_0], \\ 1, & t \in [T_0, T]. \end{cases} \quad x)$$

Całkując bowiem równanie stanu (1) na przedziale  $[0, T_0]$  mamy:

$$N(T_0) = N_0 e^{-\alpha T_0},$$

x) Jeśli warunek (9) nie jest spełniony, wówczas odpowiednio  $T_0$  lub  $T$ , równy jest  $T$ .

obliczając zaś równanie sprzężone (12) na przedziale  $[T_0, T]$  mamy:

$$p(T_0) = re^{\alpha(T - T_0)}.$$

Dla  $T_0 = T - T_1$ , gdzie  $T_1$  określimy przez (10), mamy:

$$2\alpha N(T_0)p(T_0) = 2\alpha N_0 re^{\alpha(T - 2T_0)} = 1,$$

co jest warunkiem przełączenia zgodnie z (13).

Przy tym dla  $t < T_0$  mamy  $2\alpha Np > 1$  zaś dla  $t > T_0$ :  $2\alpha Np < 1$ .

Podobnie przyjmując sterowanie w postaci

$$u = \begin{cases} 1, & t \in [0, T_1], \\ 0, & t \in [T_1, T]. \end{cases} x$$

stwierdzamy, że również spełnia ono warunki konieczne optymalności.

Pozostaje do wyjaśnienia przypadek sterowania optymalnego, które nie jest typu bang-bang. W tym celu rozważmy warunki konieczne istnienia sterowania osobliwego na określonym przedziale  $t \in [t_1, t_2]$ .

Mają one postać [6]:

$$\begin{aligned} 2\alpha Np - 1 &= 0, \\ \frac{d\bar{p}}{dt} (2\alpha Np - 1) &= 0, \end{aligned} \quad (14)$$

dla  $\bar{p} = 1$  mamy:

$$\dot{N}p + \bar{p}N = 0,$$

$$-\alpha Np + 2\alpha u Np + \alpha Np - 2\alpha u Np = 0. \quad (15)$$

Warunek (15) jest spełniony tożsamościowo, a zatem dowolne sterowanie, dla którego zachodzą warunki (3) i (14) przy  $N$  określonym równaniem (1), a  $p$  równaniem (12) może być sterowaniem osobliwym. To tłumaczy istnienie i niejednoznaczność sterowania osobliwego.

Przykładem takiego sterowania i to na całym przedziale  $[0, T]$  jest przy spełnieniu warunku (9):

$$u = \frac{1}{2} + \frac{1}{2T} \ln \frac{1}{2\alpha r N_0} \quad (16)$$



2.3. Przypadek T swobodnego

Dotychczas zakładaliśmy, że czas  $T$  był z góry zadany. Obecnie przedyskutujemy przypadek, gdy nie jest on zadany i należy go dobrać.

Założmy najpierw, że  $T \geq T_1 \geq 0$ , tzn. spełniona jest nierówność (9). Minimalną wartość  $J_{\min}$  danego relacją (7) uzyskujemy dla  $T = T_1$ . Wówczas przez cały ten czas zgodnie z rozważaniami punktu 2.1 należy stosować sterowanie  $u = 1$ . Ale dla tak przyjętego sterowania minimalną wartość wskaźnika uzyskuje się dla  $T = 0$  i wynosi ona  $J = r N_0$ . Czyli również przy założeniu  $T_1 \geq T \geq 0$  uzyskujemy wynik  $T = 0$  mało przydatny jako rozwiązanie.

Założmy z kolei  $T_1 \leq 0$ . Wówczas należy zastosować sterowanie  $u=0$ , przy którym wskaźnik  $J = T + r N_0 e^{-\alpha T}$  osiąga minimum dla  $T = \frac{1}{\alpha} \ln \alpha r N_0$  o wartości  $J = \frac{1}{\alpha} \ln \alpha r N_0 + \frac{1}{\alpha}$ . Oczywiście rozwiązanie to ma sens jedynie dla  $\alpha r N_0 > 1$ . Ostatecznie zatem mamy:

$$u = 0, \quad t \in \left[0, T = \frac{1}{\alpha} \ln \alpha r N_0\right] \quad \text{dla } \alpha r N_0 > 1$$

$$T = 0, \quad \alpha r N_0 < 1.$$

Łatwo sprawdzić, że sterowanie to spełnia warunki konieczne wynikające z zasady maksimum, bowiem hamiltonian dany równością (11) osiąga wartość 0 dla

$$u = \frac{\alpha N p - 1}{2 \alpha N p - 1}.$$

Przy  $u = 0$  mamy:

$$\alpha N p = 1 \quad (\text{zatem } 2 \alpha N p > 1) \quad \text{czyli,}$$

$$\alpha N_0 e^{-\alpha T} r = 1,$$

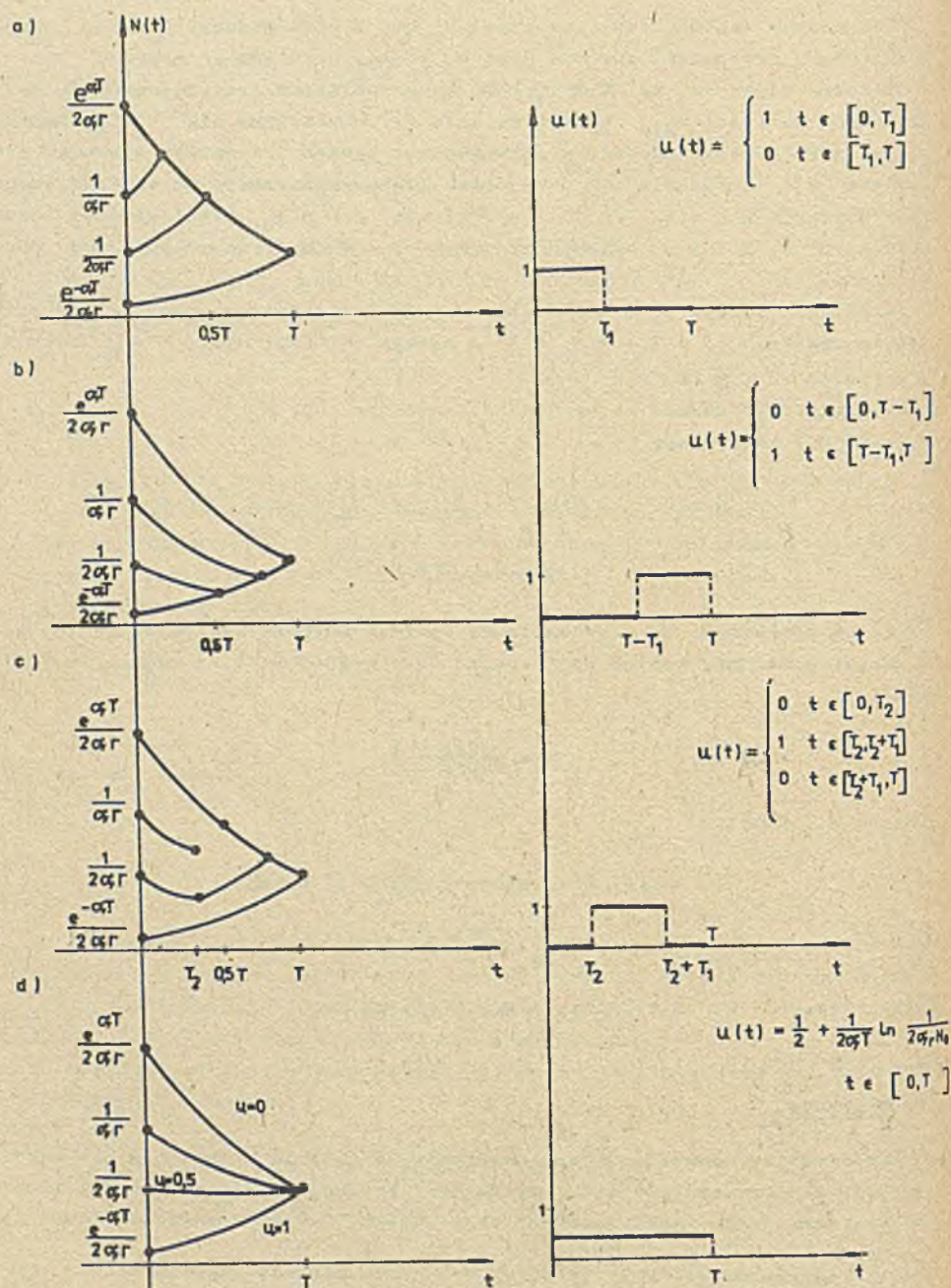
stąd 
$$T = \frac{1}{\alpha} \ln \alpha r N_0 \quad (\alpha r N_0 > 1).$$

3. Dyskusja

Najbardziej uderzającą cechą rozważanego zadania sterowania optymalnego jest wieloznaczność jego rozwiązania. Wynikający z tego faktu wniosek, że wszystko jedno, jaki protokół zastosujemy, byleby sumaryczna dawka le-

ku (określona przez  $k \int_0^T [1-u(t)] dt$ , gdzie  $k$ -stały współczynnik, bywa równa:

$$k \left( \frac{T}{2} - \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{1}{2\alpha r N_0} \right),$$



Rys. 2



jest bardzo powierzochny. Wykresy (rys. 2) zamieszczone w rozdziale 2 wskazują jednak, że różne optymalne w sensie wskaźnika (2) sterowania prowadzą do odmiennych jakościowo trajektorii  $N(t)$ . W praktyce wydaje się najkorzystniejszym wybór sterowania minimalizującego  $\max N(t)$ .

$$t \in [0, T]$$

Paradoksalnie wygląda rozwiązanie zadania dla dostatecznie małych  $N_0$ , tzn. gdy  $\alpha T \leq \ln \frac{1}{2\alpha r N}$ . Wówczas  $u = 1$  w przedziale  $[0, T]$ , co oznacza, że "nie opłaca się" leczyć choroby. Jest to wniosek praktycznie niedorzeczny, jeżeli  $T$  jest duży. Jeżeli jednak potraktujemy  $T$  jako długość cyklu leczenia, wówczas w jednym z następných cyklów leczenia  $N_0$  będzie na tyle duże ("populacja podrośnie"), że leczenie (tzn.  $u < 1$ ) stanie się "opłacalne". Wynik uzyskany w punkcie 2.3. dla swobodnego  $T$  świadczy o tym, że w pewnych przypadkach długość "cyklu leczenia" może być wybrana optymalnie. Przypadek  $T = 0$  należy interpretować podobnie jak przypadek  $u(t) = 1$ , dla  $t \in [0, T]$  w zadaniu z ustalonym  $T$ .

Nasuwa się pytanie, jaki jest sens rozpatrywania tak prostego modelu. W rzeczywistości należałoby napisać tyle równań różniczkowych, ile występuje faz rozwojowych komórki. Znane cytostatyki działają bowiem wybiórczo na komórki w poszczególnych fazach. Ponadto rozprzestrzenienie się cytostatyku w organizmie jest samo w sobie procesem dynamicznym, czego konsekwencją byłaby konieczność zwiększenia wymiaru wektora stanu. Jednak wyłącznie model jednowymiarowy może być dokładnie przeanalizowany. Już dwuwymiarowy model uwzględniający dwie fazy rozwoju wymaga częściowo numerycznej analizy. Analiza modelu jednowymiarowego, pomimo wspomnianých uproszczeń (jedna faza rozwoju, wykładniczy rozkład czasu życia, wskaźnik "nie pilnujący" trajektorii, pominięcie dynamiki leku itp.), dostarcza pewnej intuicji niezbędnej przy optymalizacji bardziej złożonych modeli.

W pracy nie zamieszczone przykłady liczbowych dla konkretných wartości parametrów, oazkolwiek dla niektórych typów białaczek (np. ALL - ostra białaczka limfoblastyczna) są one znane (por. np. [8]). Wydaje się jednak, że działanie takie jest celowe dopiero w przypadku bardziej realistycznych modeli.

#### LITERATURA

- [1] Mauer A.: Current Concepts of Cell Kinetics in the Treatment of Leukemia; Comprehensive Therapy, 1 (1975) 24-30.
- [2] Wheldon T.E.: Optimal Control Strategies in the Radiotherapy of Human Cancer; w A.J. Valleron, P.D.M. Macdonald: Biomathematics and Cell Kinetics, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1981.
- [3] Kimmel M.: General Theory of Cell Cycle Dynamics Based on Branching Processes in Varying Environment; w M. Rothenberg: Biomathematics and Cell Kinetics, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1981.

- [4] Jansson B.: Simulation of Cell Cycle Dynamics Based on a Multicompartmental Model, Simulation, 25 (1975) n°4.
- [5] Kimmel M.: Cellular Population Dynamics II: Investigation of Solutions, Mathematical Biosciences, 8, 1980, 225-239.
- [6] Athans M., Falb P.: Sterowanie optymalne, WNT, Warszawa 1969.
- [7] Johnson C.D.: Singular Solutions in Problems of Optimal Control; w C.T. Leondes: Advances in Control Systems Theory and Applications, v. II. Academic Press Inc, New York 1965.
- [8] Kimmel M.: Mathematical Model of the Proliferation Cycle of Lymphoblastic Leukemia Cells, Acta Haematologica Polonica, 10(1979), 91-96.

Recenzent: Prof. dr Jan Doroszewski

ОБ ОДНОЙ ЗАДАЧИ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ СВЯЗАННОЙ  
С ОПТИМАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ЛЕУКЕМИИ

Р е з ю м е

В работе представлена самая простая модель кинетики клеток лейкомии учитывающая влияние цитостатиков. Рассматривается вытекающая из неё задача оптимального управления.

ON A CERTAIN OPTIMAL CONTROL PROBLEM CONNECTED  
WITH THE OPTIMAL CHEMOTHERAPY OF LEUKEMIA

S u m m a r y

In the paper the simplest model of leukemia cell kinetics under cythostatic action is considered. The control problem resulting from it is analysed and discussed.