

Andrzej ŚWIERNIAK

Marek KIMMEL

ZASTOSOWANIE TEORII I METOD STEROWANIA OPTIMALNEGO^{x)}
DO WYZNACZANIA PROTOKOŁÓW CHEMIOTERAPII BIAŁACZKI

Streszczenie. W pracy rozważono proste kompartmentalne modele dynamiki cyklu komórkowego komórek białaczki uwzględniające działanie cytotatyków. Przyjmując wskaźnik jakości charakteryzujący stan zdrowia pacjenta oraz negatywne skutki środków farmakologicznych w najprostszej postaci, przedstawiono problem wyznaczania protokołów chemioterapii jako zagadnienie sterowania optymalnego. Określono warunki konieczne sterowania optymalnego dla modeli drugiego i trzeciego rzędu oraz podano algorytm numerycznego wyznaczania sterowań.

1. WPROWADZENIE

Celem pracy jest przedstawienie możliwości określenia optymalnych protokołów chemioterapii białaczki przez wyznaczenie optymalnych sterowań w prostych modelach dynamiki cyklu komórkowego. Protokołami leczenia nazywa się harmonogramy zastosowania poszczególnych cytotatyków (środków farmakologicznych oddziałujących na wzrost nowotworowy). Zadanie wyznaczania optymalnego protokołu leczenia jest w zasadzie problemem sterowania optymalnego. Wskaźnik jakości w takim problemie sterowania powinien charakteryzować stan zdrowia pacjenta, wyrażony np. w funkcji liczebności populacji komórek nowotworowych oraz kumulujących się negatywnych skutków stosowania cytotatyków. Sterowanym obiektem jest populacja komórek nowotworowych opisana równaniami dynamiki wzrostu, uwzględniającymi oddziaływanie leczące. Podobne zagadnienia są nadal rzadkością w obszernej literaturze biomatematycznej. Bywają one jednak stawiane i rozwiązywane dla pewnych szczególnych przypadków. Przykładem są prace [3], [18], [19].

Jak wiadomo, najprostsze modele dynamiki cyklu proliferacyjnego komórek otrzymuje się stosując opis w postaci tzw. systemu kompartmentalnego [7]. Model taki ma postać układu tyłu równań różniczkowych zwyczajnych, ile wyróżnia się faz w cyklu proliferacyjnym komórki (por. [4], [15]). Jeżeli nie uwzględnia się podziału na fazy, wówczas dynamikę wzrostu można opisać jednym równaniem różniczkowym.

^{x)} Praca wykonana w ramach problemu węzłowego PW 06-9.

$$\dot{N}(t) = -\alpha N(t) + 2u(t) \alpha N(t), \quad N(0) = N_0, \quad (1.1)$$

gdzie $N(t)$ jest liczbą komórek populacji w chwili t , N_0 - początkową liczebnością populacji, α - odwrotnością przeciętnego czasu pomiędzy kolejnymi podziałami komórki, $u(t)$ (sterowanie) jest prawdopodobieństwem przeżycia komórki po podziale przy zastosowaniu odpowiedniej dawki cytostatyku o działaniu zabijającym (jak np.: vinkrytyna, metotraxat [14]), współczynnik 2 reprezentuje natomiast fakt podziału komórki.

Z definicji:

$$u(t) \in [0,1], \quad (1.2)$$

przy czym $(1-u)$ jest w przybliżeniu proporcjonalne do stężenia cytostatyku (zależnego z kolei od jego dawki).

W istocie znaczna część cytostatyków o działaniu zabijającym eliminuje komórki w fazie M (podziału) komórki. W związku z tym dokładniejsze modele powinny uwzględniać dynamikę fazy M co najmniej łącznie z bezpośrednio poprzedzającą ją fazą G2.

W ten sposób otrzymuje się model drugiego rzędu opisany równaniami:

$$\dot{N}_1(t) = -\alpha_1 N_1(t) + \alpha_2 N_2(t) \quad N_1(0) = N_{10} \quad (1.3)$$

$$\dot{N}_2(t) = -\alpha_2 N_2(t) + 2u(t) \alpha_1 N_1(t) \quad N_2(0) = N_{20}$$

gdzie $N_1(t)$, α_1 są odpowiednio liczbą komórek i odwrotnością przeciętnego czasu pobytu komórki w i -tej fazie cyklu.

Podobnie, wyróżniając dodatkowo fazę S (syntezy DNA) otrzymuje się model trzeciego rzędu opisany równaniami:

$$\dot{N}_1(t) = -\alpha_1 N_1(t) + \alpha_3 N_3(t) \quad N_1(0) = N_{10}$$

$$\dot{N}_2(t) = -\alpha_2 N_2(t) + \alpha_1 N_1(t) \quad N_2(0) = N_{20} \quad (1.4)$$

$$\dot{N}_3(t) = -\alpha_3 N_3(t) + 2u(t) \alpha_2 N_2(t) \quad N_3(0) = N_{30}$$

Model trzeciego rzędu jest równocześnie najprostszym modelem umożliwiającym opis bardziej złożonych oddziaływań na cykl komórek nowotworowych [6]. Do takich oddziaływań należy m.in. włączanie drugiego cytostatyku, np. arabinozydu cytozyny [1] powodującego czasowe blokowanie komórek w fazie S (tzw. synchronizacja [14]). Może to spotęgować działanie leku zabijającego. W uproszczonym modelu typu (1.4) blokada występuje w fazie S, co jest równoważne zmniejszeniu współczynnika α_1 w modelu (1.4). Oznaczając działanie leku zabijającego przez $u_1(t)$, a działanie leku blokującego przez $u_2(t)$, otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \dot{N}_1(t) &= -u_2(t)\alpha_1 N_1(t) + \alpha_3 N_3(t) & N_1(0) &= N_{10} \\ \dot{N}_2(t) &= -\alpha_2 N_2(t) + u_2(t)\alpha_1 N_1(t) & N_2(0) &= N_{20} \\ \dot{N}_3(t) &= -\alpha_3 N_3(t) + 2u_1(t)\alpha_2 N_2(t) & N_3(0) &= N_{30} \end{aligned} \quad (1.5)$$

Sterowanie u_1 spełnia ograniczenia (1.2), natomiast u_2 - ograniczenia:

$$u_2(t) \in [u_{\min}, 1], \quad (1.6)$$

gdzie $u_{\min}\alpha_1$ jest odwrotnością maksymalnego czasu pobytu w fazie S, jak i można uzyskać, stosując cytostatyk blokujący. Równanie (1.5) nie jest dokładnym opisem blokady. Ogólnie, modele kompartmentalne typu (1.1) - (1.6) operują poważnym uproszczeniem, jakim jest założenie o wykładniczym rozkładzie czasu pobytu komórki w danej fazie. Dokładniejsze modele są jednak znacznie bardziej skomplikowane, wymagają zastosowania równań całkowych bądź funkcjonalnych [5], [10], [11].

Najprostszy formalnie wskaźnik jakości ma postać:

$$I = \int_0^T (1-u(t)) dt + \sum_{i=1}^K r_i N_i(T), \quad (1.7)$$

gdzie T jest horyzontem sterowania, K - liczbą faz cyklu uwzględnionych w modelu, r_i - współczynnikiem wagi. W przypadku modelu (1.5) należy we wzorze (1.7) podstawić $u_1(t)$ w miejsce $u(t)$. Minimalizacja wskaźnika I przy ograniczeniu (1.2) i ewentualnie (1.6) oznacza więc taki tryb dozowania cytostatyku, przy którym zmniejsza się ostateczną liczbę komórek nowotworowych przy jednoczesnej minimalizacji skumulowanych negatywnych efektów leczenia, wyrażonych całką z $(1-u(t))$. Oddziaływanie blokujące nie występuje jawnie we wskaźniku jakości, gdyż zakładamy, że nie wpływa ono negatywnie na zdrowe komórki organizmu.

Okazuje się, że jedynie dla modelu pierwszego rzędu możliwe jest określenie analityczne rozwiązania zadania sterowania optymalnego [12].

Dla modeli wyższych rzędów konieczne jest stosowanie algorytmów numerycznych. W niniejszej pracy wykorzystano szczególną postać warunków koniecznych dawanych przez zasadę maksimum.

2. WARUNKI KONIECZNE STEROWANIA OPTIMALNEGO DLA MODELU DRUGIEGO RZĘDU

Rozważając problem sterowania optymalnego dla modelu drugiego rzędu (1.3) należy podkreślić, że mimo prostoty wskaźnika jakości (1.7) i ogra-

niczeń na sterowanie (1.2) nie jest możliwe wyznaczenie sterowania metodą bezpośrednią. Należy zatem skorzystać z metod wyznaczania sterowania optymalnego dla układów opisanych równaniami różniczkowymi z całkowym wskaźnikiem jakości. Najczęściej stosowanym sposobem jest skorzystanie z zasady maksimum (np. [2], [17]) podającej warunki konieczne sterowania optymalnego. Warunki te prowadzą do zagadnień dwugranicznych, których rozwiązanie jest możliwe jedynie na drodze numerycznej. Dodatkowym problemem jest możliwość wystąpienia sterowania osobliwego (p. [8]), a tym samym konieczność rozpatrzenia łuków osobliwych przy badaniu ekstremal. Podamy zatem warunki konieczne dla sterowania optymalnego w przypadku modelu drugiego rzędu. Ponadto na podstawie warunków koniecznych wyznaczmy ewentualne sterowanie osobliwe.

Zgodnie z zasadą maksimum sterowanie optymalne nieosobliwe musi minimalizować hamiltonian. W przypadku gdy hamiltonian nie zależy jawnie od u (współczynnik przy u się zeruje), sterowanie staje się osobliwe, a jego wartość może być wyznaczona poprzez przyrównanie do zera odpowiednich pochodnych zredukowanego gradientu hamiltonianu. Wprowadźmy zatem hamiltonian dla zadania (1.3), (1.7)

$$H = 1 - u + p_1(-\alpha_1 N_1 + \alpha_2 N_2) + p_2(-\alpha_2 N_2 + 2\alpha_1 N_1 u), \quad (2.1)$$

gdzie zmienne sprzężone spełniają równania:

$$\dot{p}_1 = \alpha_1 p_1 - 2\alpha_1 u p_2 \quad p_1(T) = r_1 \quad (2.2)$$

$$\dot{p}_2 = -\alpha_2 p_1 + \alpha_2 p_2 \quad p_2(T) = r_2 \quad (2.3)$$

Sterowanie minimalizujące hamiltonian ma postać:

$$u = \begin{cases} 0 & 2\alpha_1 N_1 p_2 > 1 \\ 1 & 2\alpha_1 N_1 p_2 < 1 \\ \text{osobliwe} & 2\alpha_1 N_1 p_2 = 1 \end{cases} \quad (2.4)$$

Funkcja $q = 2\alpha_1 N_1 p_2 - 1$ jest tzw. funkcją przełączeń.

Warunki konieczne na sterowanie osobliwe mają postać:

$$\begin{aligned} 2\alpha_1 N_1 p_2 &= 1 \\ \frac{d}{dt} \frac{\delta}{\delta} (N_1 p_2) &= 0 \end{aligned} \quad (2.5)$$

dla $j = 1$ mamy (przy wykorzystaniu równań stanu i sprzężonych)

$$-\alpha_1 N_1 P_2 + \alpha_2 N_2 P_2 - \alpha_2 N_1 P_1 + \alpha_2 P_2 N_1 = 0 \quad (2.6)$$

dla $j = 2$ (po uwzględnieniu (3.5)):

$$\begin{aligned} -\alpha_2 N_2 P_2 + 2\alpha_1 N_1 P_2 u - \alpha_2 N_2 P_1 + \alpha_2 N_2 P_2 + \alpha_1 N_1 P_1 + \\ -\alpha_2 N_2 P_1 - \alpha_1 N_1 P_1 + 2\alpha_1 N_1 P_2 u = 0, \end{aligned}$$

czyli

$$2(u - \alpha_2 N_2 P_1) = 0,$$

czyli

$$u = \alpha_2 N_2 P_1$$

lub

$$u = \frac{1}{2\alpha_1 N_1} N_2 (\alpha_2 - \alpha_1 + \alpha_2 \frac{N_2}{N_1}) \quad (2.8)$$

przy warunku

$$0 < \frac{1}{2\alpha_1 N_1} N_2 (\alpha_2 - \alpha_1 + \alpha_2 \frac{N_2}{N_1}) < 1, \quad (2.9)$$

zatem na trajektorii osobliwej:

$$\dot{N}_1 = -\alpha_1 N_1 + \alpha_2 N_2, \quad \dot{N}_2 = N_2 (-\alpha_1 + \alpha_2 \frac{N_2}{N_1})$$

Skąd otrzymujemy równanie łuku osobliwego:

$$\frac{dN_2}{dN_1} = \frac{\dot{N}_2}{\dot{N}_1} \quad \text{czyli} \quad \dot{N}_2 = CN_1 \quad (2.10)$$

Łącząc (2.8) i (2.10) otrzymujemy:

$$u = \frac{1}{2\alpha_1 \alpha_2} (C + \alpha_1)(C + \alpha_2) \quad (2.11)$$

przez warunek

$$0 < (C + \alpha_1)(C + \alpha_2) < 2\alpha_2 \alpha_1$$

Wyznaczenia trajektorii optymalnej należy dokonać przez rozwiązanie problemu dwugranicznego (1.3), (2.2), (2.3) lub równoważnego mu:

$$\dot{N}_1 + (\alpha_1 + \alpha_2)N_1 + \alpha_2\alpha_1 N_1 = 2\alpha_1\alpha_2 N_1 u \quad (2.12)$$

$$N_1(0) = N_{10}$$

$$\dot{N}_1(0) = -\alpha_1 N_{10} + \alpha_2 N_{20}$$

$$\dot{p}_2 - (\alpha_2 + \alpha_1)p_2 + \alpha_1\alpha_2 p_2 = 2\alpha_1\alpha_2 p_2 u \quad (2.13)$$

$$p_2(T) = r_2$$

$$\dot{p}_2(T) = \alpha_2(r_2 - r_1)$$

Można zaproponować następujące postępowanie:

Przyjmując $u = 0$ dla $t \in [0, t_1]$, mamy

$$N_1 = C_1 e^{-\alpha_1 t} + C_2 e^{-\alpha_2 t} \quad (2.14)$$

oraz

$$p_2 = C'_1 e^{\alpha_1 t} + C'_2 e^{\alpha_2 t} \quad (2.15)$$

$$C_1 + C_2 = N_{10}$$

$$-\alpha_1 C_1 - \alpha_2 C_2 = -\alpha_1 N_{10} + \alpha_2 N_{20}$$

C_1 i C_2 wybierzmy dowolne, ale takie, by

$$2\alpha_1 N_{10}(C_1 + C_2) > 1$$

Wyznaczmy t_1 takie, że

$$2\alpha_1 N_{10} p_2 = 1$$

Dla $t \in [t_1, t_2]$ przyjmujemy $u = 1$, traktując t_1 jako moment przełączenia.

Wówczas

$$N_1 = C_3 e^{\alpha_3(t-t_1)} + C_4 e^{\alpha_4(t-t_1)} \quad (2.16)$$

$$p_2 = C'_3 e^{-\alpha_3(t-t_1)} + C'_4 e^{-\alpha_4(t-t_1)} \quad (2.17)$$

$$C_3 + C_4 = N_1(t_1)$$

$$\alpha_3 C_3 + \alpha_4 C_4 = \dot{N}_1(t_1)$$

$$C'_3 + C'_4 = p_2(t_1)$$

$$-\alpha_3 C'_3 - \alpha_4 C'_4 = \dot{p}_2(t_1)$$

t_2 wyznaczamy z warunku $2\alpha_1 N_1 p_2 < 1 \quad t \in (t_1, t_2)$

$$2\alpha_1 N_1 p_2 = 1 \quad t = t_2$$

t_2 jest następnym czasem przełączenia. Kontynuując takie postępowanie dochodzimy do $t = T$ i sprawdzamy czy $p_1(T) = r_1$, $p_2(T) = r_2$, jeśli nie, to zmieniamy C'_1 , C'_2 i powtarzamy proces aż do uzyskania zgodności z warunkiem końcowym.

Takie postępowanie, w którym unika się numerycznego całkowania równań, jest możliwe dzięki kawałkami liniowej (przy $u = 1$ i $u = 0$) postaci równań stanu i sprzężonych. Umożliwia to sprowadzenie zadania do pewnego pomocniczego problemu optymalizacji statycznej. Po uzyskaniu zgodności warunku końcowego należy powtórzyć proces iteracyjny przyjmując początkową wartość sterowania $u = 1$, a następnie porównać uzyskane wartości wskaźników.

Jeśli na jakimś odcinku okaże się, że po przełączeniu nie następuje zmiana znaku w nierówności $2\alpha_1 N_1 p_2 < 1$, to należy sprawdzić, czy spełnione są warunki łuku osobliwego (2.10), (2.11). Jeśli nie, należy zmienić stałe C'_1 , C'_2 i przejść do następnej iteracji. Jeśli natomiast są spełnione, wówczas trzeba poruszać się po łuku aż do punktu wyjścia. Stałość sterowania osobliwego (p. 2.11) oraz fakt, że na łuku osobliwym

$$N_1 = C_0 e^{c(t-t_0)} \quad (2.18)$$

gdzie

$$C_0 = N_1(t_0), \quad c = \frac{N_1(\tau_0)}{N_1(t_0)}$$

a t_0 momentem wejścia na łuk osobliwy powoduje, że uwzględnienia sterowań osobliwych w algorytmie nie będzie stanowiło trudności. Nie można wykluczyć przypadku, w którym trajektorie $N(t)$ jest na początku osobliwa, ale sprawdzenie warunków osobliwości łuku jest wówczas stosunkowo proste.

Istotnym problemem numerycznym jest zatem wyłącznie problem organizacji przeszukiwań w przestrzeni warunków początkowych C'_1, C'_2 . Rozwiązujemy go na drodze numerycznej.

3. ALGORYTM NUMERYCZNEGO WYZNACZANIA WŁAŚCIWEJ EKSTREMALI

Zadaniem algorytmu jest wyznaczenie takich punktów początkowych C'_1, C'_2 , dla których startując ze stanu początkowego N_{10}, N_{20} zapewnią się, że wektor sprzężony trafi do zadanego punktu końcowego. Jest to zatem problem wyznaczenia właściwej ekstremali. W przeciwieństwie do metod quasi-liniowego programowania [16] czy minimalizacji dyskretnego hamiltonianu [3] nie dokonujemy dyskretyzacji równań różniczkowych ani też ich numerycznego całkowania jak w metodzie gradientowej STVM [16]. Korzystamy natomiast z rozwiązań analitycznych (2.14) - (2.17).

Algorytm dzieli się na trzy fazy:

- 1) poszukiwanie obszaru leżącego w pobliżu zadanego punktu końcowego (p_2, \dot{p}_2) powierzchni zmiennej sprzężonej p_2 .
- 2) poszukiwanie zadanych punktów końcowych w wyznaczonym uprzednio obszarze.
- 3) wyznaczenie wartości p_2, \dot{p}_2 dla analizowanych aktualnie wartości C'_1, C'_2 .

Podstawowym założeniem algorytmu jest ciągłość powierzchni p_2 przy zmianach C'_1 i C'_2 . W [13] wykazano, że ciągłość ta wynika z:

1. Ciągłości trajektorii stanu i sprzężonej w chwili przełączenia.
2. Ciągłości czasu przełączenia t_1 jako funkcji stałych C'_1, C'_2 .
3. Ciągłości liczby przełączeń w przedziale $[0, T]$ w funkcji stałych C'_1, C'_2 .

Co więcej, pokazano, że czas przełączenia t_1 daje się również wyznaczyć analitycznie. Przyjętym dla przyjętego pierwszego sterowania $u=0$ w przedziale $t \in [0, t_1]$ wynosi on:

$$t_1 = \frac{\ln x}{\alpha_2 - \alpha_1} \quad (3.1)$$

gdzie x jest jednym z pierwiastków paraboli

$$c_1 c_2' x^2 + \left[c_1 c_1' + c_2 c_2' - \frac{1}{2\alpha_1} \right] x + c_2 c_1', \quad (3.2)$$

przy czym musi zachodzić $0 < \tau_1 < T$.

Jeśli oba pierwiastki zapewniają spełnienie tego warunku, należy wybrać mniejszy z nich.

Fazy 1 i 2 algorytmu realizowane są za pomocą zmodyfikowanej metody simpleksów [13], służącej do wyznaczenia minimum globalnego pomocniczego wskaźnika jakości, obrazującego odległość końcowej wartości wektora (p_2, \dot{p}_2) od zadanego punktu końcowego o współrzędnych $r_1, \alpha_2(r_2 - r_1)$.

Metoda simpleksów poszukiwania obszaru bliskiego rozwiązaniu rozpoczyna się od doboru początkowej serii doświadczeń tworzących simpleks wyjściowy (w przestrzeni dwuwymiarowej simpleksem jest trójkąt równoboczny). Następnie modyfikuje się najgorszy, w sensie wybranego kryterium jakości, punkt dokonując jego symetrycznego odbicia względem prostej wyznaczonej przez pozostałe wierzchołki. Dokonując kolejnych modyfikacji dochodzi się do wielkości wynikowej bliskiej optymalnej. Krok zmienności dobiera się stosunkowo duży, otrzymuje się zatem jedynie obszar leżący w pobliżu rozwiązania.

W fazie 2 organizuje się poszukiwanie rozwiązania w pobliżu punktu znalezione w fazie pierwszej. Buduje się w tym celu wokół danego punktu simpleks, a następnie dzieli się go na regularne obszary i eliminuje obszary nie dające perspektyw na odnalezienie rozwiązania. Pozostałe podlegają ponownemu podziałowi i selekcji. Procedura powtarzana jest do chwili, gdy wartości wynikowe, w którymś z wierzchołków otrzymanych w procesie dzielenia simpleksów będą mieściły się w przedziale:

$$p_2 \in [r_1 - \Delta r; r_1 + \Delta r]$$

$$\dot{p}_2 \in [\alpha_2(r_1 - r_1) - \Delta r; \alpha_2(r_2 - r_1) + \Delta r]$$

Wartości Δr są dopuszczalnymi tolerancjami zmian r_1 ($i = 1, 2$). Tolerancje te są wykorzystaniem faktu, że współczynniki r_1 są w zasadzie arbitralnie dobranej oceną wagi. W algorytmie przyjęto dla $r < 10$, $\Delta r = 10\% r$ dla $r > 10$, $\Delta r = 20\% r$.

Faza 3 algorytmu realizowana jest każdorazowo przez wykorzystanie rozwiązań (2.14) - (2.17) oraz analitycznej postaci czasu przełączenia (3.1). Oczywiście wykonywana ona jest w każdym kroku fazy 1 lub 2 dla wszystkich punktów simpleksu. W przypadku gdy uzyskane rozwiązanie końcowe nie mieści się w zadanym przedziale, algorytm uruchamia się dla nowych warunków początkowych.

Jak wspomniano w przeciwieństwie do algorytmów quasi-liniowego programowania, minimalizacji dyskretnego hamiltonianu i STVM nie wyklucza się możliwości wystąpienia sterowań osobliwych. W przypadku gdy któryś z odcinków trajektorii jest łukiem osobliwym, należy jedynie skorzystać z innej postaci rozwiązania równań stanu (2.18) i sprzężonych. Dokładne trafienie na łuk osobliwy jest w przypadku obliczeń numerycznych niemal niemożliwe, ale jego obecność jest wykrywana dużą częstotliwością zmian znaku funkcji przełączeń. W czasie dokonywanych eksperymentów numerycznych przy badaniu algorytmu nie natrafiono jednak na taki przypadek. Sugeruje to możliwość wysunięcia hipotezy o braku sterowań osobliwych w problemie.

4. STEROWANIE OPTYMALNE DLA MODELU RZĘDU TRZECIEGO

Zastosowanie modelu trzeciego rzędu (1.4) prowadzi do komplikacji związanych z wyznaczeniem sterowania optymalnego. Podobnie jak w przypadku modelu drugiego rzędu stosujemy zasadę maksimum w celu otrzymania warunków koniecznych na sterowanie optymalne. Zagadnienie dwugraniczne otrzymane w wyniku jej zastosowania będzie szóstego rzędu. Ponadto komplikacji ulegną warunki sterowania osobliwego i równania łuków osobliwych.

$$H = (1-u) + p_1(-\alpha_1 N_1 + \alpha_3 N_3) + p_2(-\alpha_2 N_2 + \alpha_1 N_1) + p_3(-\alpha_3 N_3 + 2\alpha_2 N_2 u) \quad (4.1)$$

Sterowanie H-minimalne ma postać:

$$u = \begin{cases} 1 & 2\alpha_2 N_2 p_3 < 1 \\ 0 & 2\alpha_2 N_2 p_3 > 1 \\ \text{osobliwe} & 2\alpha_2 N_2 p_3 = 1 \end{cases} \quad (4.2)$$

zmienne sprzężone spełniają równania różniczkowe:

$$\dot{p}_1 = \alpha_1(p_1 - p_2) \quad p_1(T) = r_1 \quad (4.3)$$

$$\dot{p}_2 = \alpha_2(p_2 - 2p_3 u) \quad p_2(T) = r_2 \quad (4.4)$$

$$\dot{p}_3 = \alpha_3(p_3 - p_1) \quad p_3(T) = r_3 \quad (4.5)$$

Przy założeniu, że sterowanie osobliwe nie istnieje, można zaproponować podobny do przedstawionego w rozdziale poprzednim algorytm numerycznego rozwiązania zagadnienia brzegowego, z tym że ze względu na wyższy rząd zagadnienia zbieżność algorytmu będzie gorsza.

Przy tym podobnie, jak w poprzednim rozdziale sprowadzimy układ równań pierwszego rzędu do dwóch równań rzędu trzeciego:

$$\ddot{N}_2 + (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3) \dot{N}_2 + (\alpha_1 \alpha_2 + \alpha_2 \alpha_3 + \alpha_1 \alpha_3) \dot{N}_2 + \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 N_2 = 2\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 N_2 u \quad (4.7)$$

$$N_2(0) = N_{20}, \quad \dot{N}_2(0) = -\alpha_2 N_{20} + \alpha_1 N_{10}$$

$$\ddot{N}_2(0) = \alpha_2^2 N_{20} - \alpha_1 N_{10} (\alpha_1 + \alpha_2) + \alpha_1 \alpha_3 N_{30}$$

$$\ddot{p}_3 - (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3) \dot{p}_3 + (\alpha_1 \alpha_2 + \alpha_2 \alpha_3 + \alpha_1 \alpha_3) \dot{p}_3 - \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 p_3 = -2\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 p_3 u \quad (4.8)$$

$$p_3(T) = r_3, \quad \dot{p}_3(T) = \alpha_3 (r_3 - r_1)$$

$$\ddot{p}_3(T) = \alpha_3^2 (r_3 - r_1) - \alpha_3 \alpha_1 (r_1 - r_2)$$

Podobnie jak poprzednio przyjmujemy przykładowo:

$$u = 0 \quad \text{dla} \quad t \in [0, t_1/$$

i mamy

$$N_2 = C_1 e^{-\alpha_1 t} + C_2 e^{-\alpha_2 t} + C_3 e^{-\alpha_3 t}$$

$$C_1 + C_2 + C_3 = N_{20}$$

$$-\alpha_1 C_1 - \alpha_2 C_2 - \alpha_3 C_3 = -\alpha_2 N_{20} + \alpha_1 N_{10}$$

$$\alpha_1^2 C_1 + \alpha_2^2 C_2 + \alpha_3^2 C_3 = \alpha_2^2 N_{20} - \alpha_1 N_{10} (\alpha_1 + \alpha_2) + \alpha_1 \alpha_3 N_{30}$$

oraz

$$p_3 = C'_1 e^{\alpha_1 t} + C'_2 e^{\alpha_2 t} + C'_3 e^{\alpha_3 t}$$

C_1, C_2 i C_3 wybieramy tak, aby:

$$2\alpha_2 N_{20} (C'_1 + C'_2 + C'_3) > 1$$

Wyznaczamy t_1 takie, że

$$2\alpha_2 N_2 p_3 = 1$$

dla $t \in [t_1, t_2]$ przyjmujemy $u = 1$ traktując t_1 jako moment przełączenia, a następnie postępując podobnie wyznaczamy kolejne momenty przełączenia i w przypadku niezgodności warunku końcowego powtarzamy z nowymi stałymi C'_1, C'_2, C'_3 . Poprawianie wartości stałych C'_1, C'_2, C'_3 może się odbywać zgodnie z algorytmami poszukiwania miejsc zerowych funkcji. Wartości końcowe wektora $p(t)$ są bowiem funkcjami jego warunków początkowych. A zatem znalezienie odpowiednich stałych C'_1, C'_2, C'_3 może być traktowane jako rozwiązanie układu równań:

$$p_3(C'_1, C'_2, C'_3, T) = r_3$$

$$\dot{p}_3(C'_1, C'_2, C'_3, T) = \alpha_3(r_3 - r_1) \quad (4.9)$$

$$\ddot{p}_3(C'_1, C'_2, C'_3, T) = \alpha_3^2(r_3 - r_1) - \alpha_3\alpha_1(r_1 - r_2)$$

Oczywiście po uzyskaniu zgodności warunków końcowych należy powtórzyć proces przy innym sterowaniu początkowym. Numeryczne rozwiązanie zadania można uzyskać przez zwiększenie wymiarowości simpleksów wykorzystywanych w algorytmie z rozdziału 3. Pewną komplikację stanowi niemożliwość analitycznego przedstawienia czasu przełączeń. Można go wyznaczyć przez numeryczne znajdowanie pierwiastków wielomianu wyższego rzędu lub obliczając wartości p_2 i N_1 z krokiem Δt i sprawdzając warunek przełączeń.

5. PROBLEM STEROWANIA W PRZYPADKU MODELU TRZECIEGO RZĘDU Z DWOMA STEROWANIAMI

Uwzględnienie w modelu trzeciego rzędu (1.5) dwóch rodzajów leków (zabijających i blokujących) w znacznym stopniu komplikuje problem wyznaczenia optymalnych protokołów traktowanych jako problem sterowania optymalnego. Aczkolwiek rząd zagadnienia brzegowego wynikającego z zastosowania zasady maksimum nie ulega zmianie przy występowaniu większej liczby sterowań, to liczba kombinacji, które muszą być rozważone przy numerycznym rozwiązaniu zagadnienia ulega zwiększeniu. Ponadto dalszej komplikacji ulega problem sterowania osobliwego. Łuki osobliwe na trajektoriach optymalnych mogą się pojawiać, jeśli którekolwiek ze sterowań staje się osobliwym, przy czym określenie tych sterowań napotyka na poważne trudności. Ograniczymy się zatem jedynie do przedstawienia warunków koniecznych. Utwórzmy w tym celu hamiltonian (dla równań stanu (1.5) i wskaźnika (1.7)):

$$H = (1-u_1) + p_1(-\alpha_1 N_1 u_2 + \alpha_3 N_3) + p_2(-\alpha_2 N_2 + \alpha_1 N_1 u_2) + p_3(-\alpha_3 N_3 + 2\alpha_2 N_2 u_1) \quad (5.1)$$

Sterowanie H-minimalne przy ograniczeniach (1.2), (1.6) ma postać:

$$u_1 = \begin{cases} 1 & 2\alpha_2 N_2 p_3 < 1 \\ 0 & 2\alpha_2 N_2 p_3 > 1 \\ \text{osobliwe} & 2\alpha_2 N_2 p_3 = 1 \end{cases} \quad (5.2)$$

$$u_2 = \begin{cases} 1 & p_1 > p_2 \\ u_{\min} & p_1 < p_2 \\ \text{osobliwe} & p_1 = p_2 \end{cases} \quad (5.3)$$

Przy czym zmienne sprzężone spełniają równania różniczkowe:

$$\dot{p}_1 = \alpha_1(p_1 - p_2)u_2 \quad p_1(T) = r_1 \quad (5.4)$$

$$\dot{p}_2 = \alpha_2(p_2 - 2p_3 u_1) \quad p_2(T) = r_2 \quad (5.5)$$

$$\dot{p}_3 = \alpha_3(p_3 - p_1) \quad p_3(T) = r_3 \quad (5.6)$$

Również w tym przypadku można wykorzystać zaproponowany w rozdziale 3 algorytm. Proces iteracyjny trzeba jednak przeprowadzać dla wszystkich kombinacji sterowań początkowych u_1 i u_2 , tzn. (1, 1), (1, u_{\min}), (0, 1), (0, u_{\min}). Warunki konieczne sterowania osobliwego dla u_1 zależą od u_2 . Natomiast z warunku osobliwości sterowania u_2 wynika, że na łuku osobliwym:

$$p_1 = p_2 = 2p_3 u_1 = \text{const} \quad (5.7)$$

Dla $u_1 = 0$ otrzymalibyśmy

$$p_1 = p_2 = 0, \quad p_3 = p_3 e^{\alpha_3 t}$$

Dla $u_1 = 1$ otrzymalibyśmy

$$p_1 = p_2 = 2p_3 = \text{const}, \quad p_3 = p_3 e^{-\alpha_3 t} \quad \text{sprzeczność}$$

Wyznaczenie sterowania osobliwego u_2 jest możliwe równocześnie ze sterowaniem osobliwym u_1 i to mającym postać:

$$u_1 = \frac{C}{2p_3} = \alpha_2 N_2 C = \alpha_2 N_2 p_1 = \alpha_2 N_2 p_2 \quad (5.8)$$

Muszą być przy tym spełnione warunki osobliwości u_1 , z których można wyznaczyć u_2 jako

$$u_2 = \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \cdot \frac{\alpha_3}{\alpha_1} + \frac{\alpha_3}{\alpha_2} u_1$$

Przy czym

$$0 < u_1 < 1$$

$$u_{\min} < u_2 < 1$$

Wydaje się jednak, że podobnie jak w poprzednich zagadnieniach można postawić hipotezę o braku sterowań osobliwych lub przynajmniej ich uniknięciu przez niewielką zmianę wag r_1 we wskaźniku.

6. UWAGI KOŃCOWE

Uzyskane wyniki dają ogólny pogląd na możliwości zastosowania metod optymalizacji do wyznaczania optymalnych protokołów chemioterapii.

Należy podkreślić, że przedstawione w pracy algorytmy numeryczne są względnie proste. Ponadto dla niektórych typów nowotworów (jak np. ostra białaczka limfoblastyczna - ALL) i cytostatyków istnieją dokładne bądź szacunkowe dane liczbowe nadające się do wstawienia do modeli (por. [14], [15]). Zachętą do podjęcia takich badań jest studium numeryczne przeprowadzone przez Wheldona [19] dla zbliżonego problemu radioterapii. Wykazało ono m.in., że istniejące protokoły naświetlań są dalekie od optymalnych. Brak rozwiązań analitycznych jest jedną z cech zagadnień liniowych, do których sterowanie wchodzi jako mnożnik (tzw. problemy biliniowe). Jednakże ponieważ wiele zadań optymalnej chemioterapii daje się sprowadzić do takich zagadnień (por. [11]) tym ważniejsze wydaje się badanie najprostszycj wersji takich, jak przedstawiono wyżej.

Warto zwrócić uwagę na jedno z uproszczeń zastosowanych w rozważanych modelach. Otóż "skumulowany efekt cytostatyku na komórki zdrowe" jest w dużej mierze fikcją, umożliwiającą uproszczenie zadania. W [4] wykazano, że odpowiedź układu krwiotwórczego na chemioterapię jest skomplikowana.

Okazuje się również, że może być ona parametrem diagnostycznym dla chemioterapii. Uwzględnienie dynamiki układu krwiotwórczego wymagałoby jed-

nek rozszerzenia wektora stanu w modelu i może być przedmiotem dalszych badań.

Ocena przydatności przedstawionych rozważań do wyznaczania protokołów leczenia jest trudna. Na obecnym etapie nie można bowiem ocenić, na ile wyniki zastosowania sterowania optymalnego na podstawie uproszczonego modelu byłyby korzystniejsze od tradycyjnego sposobu dozowania cytostatyków.

Problem sterowania optymalnego, jaki powstaje przy zastosowaniu nawet tak uproszczonych modeli wydaje się być interesujący, a otrzymane rezultaty dają przynajmniej jakościową orientację o charakterze protokołów optymalnych. Szczegółowa dyskusja wpływu uproszczeń modelu na charakter sterowania optymalnego oraz możliwości wyznaczania optymalnych protokołów na podstawie bardziej złożonych modeli przekracza ramy niniejszej pracy.

LITERATURA

- [1] Alexan (Cytosine Arabinoside): Broszura firmy Mac, 1976.
- [2] Athans M., Falb P.: Sterowanie optymalne. WNT, Warszawa 1969.
- [3] Behrami K., Kim M.: Optimal control of multiplicative control systems arising from Cancer therapy. IEEE Trans. on Autom. Contr., AC-20, 1975, August, 536-542.
- [4] Blimenson L.E.: A comprehensive modelling procedure for the human granulopotent system, Mathematical Biosciences, 26, 1975, 217-239.
- [5] Chuang S., Lloyd H.: Mathematical analysis of cancer chemotherapy, Bull of Mathematical Biology, 37, 1975, 137-160.
- [6] Jacquillat C. i in.: Combination therapy in 130 patients with acute lymphoblastic leukemia, Cancer Research 33, 1973, 3278-3284.
- [7] Jansson B.: Simulation of cell dynamics based on a multicompartmental model, Simulation, 25, 1975, n^o 4, 99-109.
- [8] 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.
- [9] Kimmel M.: Cell population dynamics I, II, Mathematical Biosciences 48, 1980, 211-224, 225-239.
- [10] Kimmel M.: General theory of cell cycle dynamics based on Branching Processes in Varying Environment w Rotenberg M.: Biomathematic and Cell Kinematics, Elsevier, North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1981.
- [11] Kimmel M.: Mathematical model of the proliferation cycle of lymphoblastic leukemia cells, Acta Haematologica Polonica, 10, 1979, 91-96.
- [12] Kimmel M., Świerniak A.: O pewnym zadaniu sterowania związanym z optymalną chemioterapią białaczek, Zeszyty Naukowe Politechniki Śląskiej s. Automatyka, z. 65, Gliwice 1982.
- [13] Krajewski P.: Praca dyplomowa magisterska (niepublikowana), Gliwice 1983.
- [14] Mauer A. i in.: Scheduling and recruitment in malignant cell populations w B. Drewinko: Growth Kinetics and Biochemical Regulation of Normal and Malignant Cells, William and Wilkins Co, Baltimore, 1977, 855-864.

- [15] Mauer A., Lempkin B.C.: Studies of leukemia cell proliferation, w F.J. Cleton: Advances in Acute Leukemia, ASP - Biological and Medical Press B.V., Amsterdam 1976, 69-94.
- [16] Mohler R.: Bilinear Control Processes, Academic Press, New York 1973.
- [17] Pontriagin S., Boltiański Y.G., Gamkrelidze R.V., Miszczenko E.F.: Matematyčeskaja teorija optimalnych processow. Fizmatgiz, Moskwa 1962.
- [18] Świerniak A., Kimmel M.: Najprostsze zadania sterowania optymalnego wynikające z zastosowania w chemioterapii nowotworów, raport niepublikowany, 1981.
- [19] Wheldon T.E.: Optimal control strategies in the radiotherapy of human cancer, w A.I. Valleron, P.D.M. Macdonald: Biomathematics and Cell Kinetics, Elsevier, North Holland Biomedical Press, Amsterdam 1981.
- [20] Świerniak A.: Optimal control application to leukemia treatment protocols, Proceedings of MECO/EES '83 Symposium, Athens 1983.

Recenzent: Doc. dr hab. inż. Andrzej Weryński

Wpłynęło do Redakcji: czerwiec 1983 r.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕОРИИ И МЕТОДОВ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ ЛЕУКОМЫ

Р е з ю м е

В работе рассмотрены простые компартментальные модели динамики внутречеточного цикла клеток лейкомы, учитывающие действие цитостатиков. Принимая, что показатель качества характеризует состояние здоровья пациента и отрицательное действие фармакологических средств в самом простом виде, поставлена задача определения протоколов химиотерапии в виде оптимального управления. Даны необходимые условия оптимального управления для моделей второго и третьего порядка а также представлен алгоритм численного решения задачи управления.

OPTIMAL CONTROL APPLICATION TO LEUKEMIA CHEMOTHERAPY PROCOLS DESIGN

S u m m a r y

Simple compartmental models of the proliferation cycle of leukemia cells including the cythostatics activity are considered. The performance index to be minimized takes into account the size of the final populations as well as the excessive use of the drug in the simplest form. With use of the maximum principle the necessary conditions for the optimal control for the second and third order model are given. The algorithm for numerical solution of the optimal control problem is given and its use to the design of drug schedule is discussed.