

Andrzej ŚWIERNIAK

Zdzisław DUDA

OSOBLIWOŚĆ STEROWANIA OPTIMALNEGO W ZADANIACH  
WYZNACZANIA PROTOKOŁÓW CHEMIOTERAPII

**Streszczenie.** W pracy pokazuje się, że zadania sterowania optymalnego, wynikające z najprostszych modeli chemioterapii nowotworów, mają rozwiązania w postaci sterowań osobliwych. Osobliwość sterowania optymalnego okazuje się być cechą charakterystyczną dla stosowanych modeli biliniowych nawet w przypadku uwzględnienia dynamiki działania cytostatyku oraz reakcji krytycznych tkanek normalnych. Natomiast zastosowanie modelu gompertzowskiego wzrostu populacji eliminuje występowanie tego typu sterowań.

SINGULARITY OF OPTIMAL CONTROL IN SOME  
PROBLEMS RELATED TO OPTIMAL CHEMOTHERAPY

**Summary.** In the paper it has been proved that some optimal control problems resulting from the simplest models of cancer chemotherapy lead to singular control solutions. The singularity has been found to be a characteristic feature of bilinear models even if dynamics of the drug activity or reaction of critical normal tissues is encountered. On the other hand the singular control is absent when the Gompertz-type growth is applied.

ОСОБЕННОСТЬ ОПТИМАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ В ЗАДАЧАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ПРОТОКОЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ

## Резюме

В работе показывается, что решениями задач оптимального управления вытекающих из самых простых моделей химиотерапии новообразований являются особенные управления. Особенность оптимального управления оказывается быть характеристической чертой применяемых билинейных моделей даже в случае учета динамики действия cytостатика и также критических реакции нормальных тканей. Применение гомперцовской модели увеличения популяции исключает появление таких управлений.

## 1. Wprowadzenie

Chemioterapia jest sposobem walki z nowotworami, polegającym na odpowiednim dawkowaniu (impulsowym lub ciągłym) środków farmaceutycznych zwanych cytostatykami, niszczących komórki nowotworowe. Niestety, cytostatyki mają również katastrofalny wpływ na szereg tkanek normalnych, zwłaszcza tzw. tkanki krytyczne, jak szpik kostny, włosy, śluzówka układu pokarmowego itp. Tak więc niezbędne staje się opracowanie takich strategii sterowania (tzw. protokołów chemioterapii), aby maksymalizować efekt niszczenia komórek rakowych przy ograniczeniu szkód wyrządzanych tkankom normalnym. Stąd więc idea zastosowania metod sterowania optymalnego wydaje się być uzasadniona.

Pierwszą pracą rozważającą wykorzystanie teorii sterowania optymalnego w walce z nowotworami jest prawdopodobnie artykuł [1], w którym proponuje się zastosowanie dyskretnej zasady maksimum do wyznaczania optymalnych protokołów terapii w "pokrewnym" problemie radioterapii. Autorzy stosują dyskretny w czasie model zaczerpnięty z [2], z uwzględnieniem terapii w postaci multiplikatywnych sterowań. Zastosowanie teorii sterowania do optymalizacji protokołów chemioterapii po raz pierwszy pojawia się w pracach [3] dla modeli ciągłych i [4] dla modeli dyskretnych, przy czym w [3] celem sterowania jest minimalizacja efektu toksycznego, a w [4] maksymalizacja efektu niszczenia populacji nowotworowej.

W pracy [5] autorzy zaproponowali najprostszy model cyklu proliferacyjnego z uwzględnieniem działania cytostatyków.

Proponowany model ma postać:

$$\dot{N} = -aN + 2(1 - u) aN \quad N(0) = N_0 > 0 \quad (1)$$

zaś wskaźnik jakości postać:

$$\text{Min} \leftarrow J = rN(T) + \int_0^T u(t) dt \quad (2)$$

gdzie  $N(t)$  jest wielkością populacji komórek nowotworowych,  $1-u(t)$  reprezentuje prawdopodobieństwo przeżycia komórek po podaniu dawki cytostatyku, a zatem sterowanie  $0 \leq u(t) \leq 1$ , stała  $a$  jest odwrotnością średniego czasu trwania cyklu komórkowego,  $2$  reprezentuje podział komórki

matki na dwie komórki córki,  $r$  jest współczynnikiem wagi a drugi składnik we wskaźniku reprezentuje negatywny efekt skumulowany cytostatyku.

Poprzez bezpośrednią optymalizację pokazano, że o ile tylko spełnione są odpowiednio ograniczenia na długość horyzontu terapii, rozwiązanie problemu jest niejednoznaczne.

Niejednoznaczność sterowania może zostać wyeliminowana poprzez uwzględnienie fazoczułości cytostatyków i wprowadzenie modelu wielokompartmentalnego. Otrzymuje się wówczas sterowanie optymalne typu bang-bang, którego wyznaczenie wymaga rozwiązania problemu dwugranicznego. W pracach [6], [7], [8] proponowane jest wykorzystanie odcinkami liniowej struktury układu równań i częściowo analitycznej postaci rozwiązań, co wydaje się do efektywniejsze niż metoda STVM, wykorzystywana do rozwiązywania podobnych zadań [9].

Celem niniejszej pracy jest wskazanie, że przyczyną niejednoznaczności rozwiązania problemu postawionego w [5] jest totalna osobliwość sterowania optymalnego. W rozdziale 2 przedstawiamy rozwiązanie tego problemu w formie prostszej niż w [5] wskazując na jego osobliwość. W rozdziale 3 uwzględniona zostanie dynamika działania cytostatyku, zaś w rozdziale 4 modelowane jest zarówno zachowanie się komórek nowotworowych, jak i tkanek normalnych. Jak wykazano, w obu przypadkach sterowanie optymalne pozostaje osobliwe. Modele wielokompartmentalne rozważane w pracach [6]-[9] nie mają już tej własności. Nie można jednak wyeliminować teoretycznej możliwości wystąpienia łuków osobliwych, aczkolwiek w naszych doświadczeniach numerycznych nigdy one nie wystąpiły. W rozdziale 5 pracy wykazujemy natomiast, że zastosowanie nieliniowych modeli wzrostu populacji komórkowych, np. gompertzowskich eliminuje możliwość wystąpienia sterowań osobliwych.

## 2. Najprostszy model problemu wyznaczania optymalnego protokołu chemioterapii

Model (1) powstaje przy założeniu liniowości wpływu komórek z kompartentu, tzn. liniowej zależności liczby komórek opuszczających cykl proliferacyjny, symetrycznego podziału komórek w fazie mitozy oraz monotonicznej (w granicach dopuszczalnych dawek) zależności między ilością podawanych cytostatyków a jej efektem w postaci frakcji komórek niezdolnych do dalszego proliferowania.

Wskaźnik (2) uwzględnia kompromis między dążeniem do minimalizacji wielkości populacji komórek nowotworowych na końcu okresu terapii a negatywnym efektem skumulowanym.

Problem optymalizacyjny (1), (2) z ograniczeniem

$$0 \leq u \leq 1 \quad (3)$$

można rozwiązać bez wykorzystania aparatu teorii sterowania optymalnego. Aparat ten zostanie wykorzystany jednak do wykazania osobliwości rozwiązania.

Aby zachować jednolite podejście do sposobu rozwiązywania zadań w obrębie tej pracy problem ten rozwiążemy nieco odmiennie niż w [5], a mianowicie przekształcimy równanie (1) do postaci afinicznej przez wykorzystanie podstawienia:

$$x = \ln N \quad (4)$$

Otrzymamy:

$$\dot{x} = -a + 2a(1-u) \quad x(0) = \ln N_0$$

Czyli

$$\dot{x} = a - 2au \quad (5)$$

Wskaźnik jakości przyjmuje postać:

$$J = re^{x(T)} + \int_0^T fu(t) dt \quad (6)$$

Równanie (5) opisuje obiekt całkujący. Ponieważ wskaźnik zależy jedynie od całki ze sterowania

$$J = re^{aT+x(0)} e^{-2a \int_0^T u dt} + \int_0^T fu dt \quad (7)$$

problem staje się problemem statycznej optymalizacji względem  $\left( \int_0^T u dt \right)$ . Oznaczając:

$$\begin{aligned} v &= \int_0^T u dt & 0 \leq v \leq T \\ r_1 &= re^{aT+x(0)} \end{aligned} \quad (8)$$

otrzymuje się:

$$J = r_1 e^{-2av} + v \quad (9)$$

$$dJ/dv = -2ar_1 e^{-2av} + 1 = 0$$

$$v = \frac{1}{2a} \ln 2ar_1 = \frac{1}{2} T + \frac{1}{2a} \ln 2arN_0 \quad (10)$$

(10) jest rozwiązaniem optymalnym pod warunkiem, że

$$0 \leq \ln 2ar_1 \leq 2aT$$

czyli

$$-T \leq \frac{1}{a} \ln 2arN_0 \leq T \quad (11)$$

Przy naruszeniu warunku (11) sterowanie przyjmuje wartości na ograniczeniach.

Rozwiązanie (10) świadczy o niejednoznaczności sterowania optymalnego, gdyż dowolny przebieg  $u(t)$ , z którego całka w przedziale  $[0, T]$  ma postać (10), jest optymalny. Obniżenie rzędu problemu (z problemu dynamicznego I rzędu do problemu statycznego) jest indykatorem osobliwości problemu sterowania optymalnego [10].

W celu ścisłego wykazania tej własności problemu wykorzystamy zasadę maksimum [11].

Hamiltonian dla problemu (5), (6) ma postać:

$$H = u + pa(1 - 2u)$$

gdzie  $p$  jest zmienną sprzężoną opisaną równaniem:

$$\dot{p} = 0 \quad p(T) = re^{x(T)} \quad (12)$$

czyli

$$p(t) = \text{const} = re^{x(T)} \quad (13)$$

Warunki konieczne optymalności sterowania mają postać:

$$u^{\circ} = \begin{cases} 0 & \text{jeśli } p < 1/2a \\ 1 & \text{jeśli } p > 1/2a \\ \text{osobliwe} & \text{jeśli } p = 1/2a \end{cases}$$

Ponieważ

$$x(T) = x(0) + aT - 2av$$

zatem pod podstawieniem (10) za  $v$  otrzymamy:

$$x(T) = -\ln 2a r \quad (14)$$

Na podstawie (13) i (14) uzyskujemy:

$$p(t) = 1/2a \quad \text{dla } t \in [0, T] \quad (15)$$

czyli sterowanie  $u$  jest osobliwe w całym horyzoncie.

### 3. Uwzględnienie dynamiki działania cytostatyku

W modelu (1) zakłada się, że istnieje natychmiastowa reakcja populacji komórkowej na podawaną dawkę cytostatyku, tzn. traktuje się frakcję komórek niszczonej w wyniku chemioterapii jako sterowanie. Najprostszy model uwzględniający dynamikę reakcji na cytostatyki może być przedstawiony w postaci:

$$\dot{w} = -bu + w, \quad w(0) = 0, \quad 0 \leq w \leq b \quad (16)$$

w którym  $u$  podobnie jak w modelu (1) reprezentuje prawdopodobieństwo zniszczenia komórek po podaniu leku, zatem  $0 \leq u \leq 1$ , natomiast  $w$  jest sterowaniem reprezentującym dawkę cytostatyku, przy czym  $w_{\max} = b$ .

Problem optymalizacji (5), (16), (6) jest problemem rzędu drugiego ale można sprowadzić go do problemu rzędu pierwszego. Podobnie jak poprzednio, stosując podstawienie (8), otrzymujemy wskaźnik (9) i rozwiązanie (10). Z kolei całkując równanie (16) otrzymuje się:

$$u(T) = -bv + \int_0^T w(\tau) d\tau \quad (17)$$

Podstawiając

$$u(T) = \int_0^T e^{b(\tau-T)} w(\tau) d\tau$$

oraz (10) do (17) otrzymujemy:

$$\frac{bT + b}{2} \ln 2a r N_0 = \frac{b}{2a} \ln 2a r_1 = \int_0^T [1 - e^{-b(\tau-T)}] w(\tau) d\tau \quad (18)$$

Dowolne  $w(t)$  spełniające (18) jest sterowaniem optymalnym pod warunkiem, że spełniona jest nierówność:

$$-T \leq \frac{1}{a} \ln 2a r N_0 \leq T - \frac{2}{b} (1 - e^{-bT}) \quad (19)$$

Osobliwość sterowania sygnalizowaną obniżeniem rzędu zadania można wykazać stosując zasadę maksimum.

Hamiltonian ma postać:

$$H = u + p_1(a - \lambda a u) + p_2(w - bu)$$

gdzie zmienne sprzężone  $p_1$  i  $p_2$  opisane są równaniami:

$$\dot{p}_1 = 0 \quad p_1(T) = r e^{x(T)} \quad (20)$$

$$\dot{p}_2 = -1 + 2ap_1 + bp_2 \quad p_2(T) = 0 \quad (21)$$

Warunki konieczne optymalności sterowania mają postać:

$$w = \begin{cases} 0 & \text{gdy } p_2 > 0 \\ b & \text{gdy } p_2 < 0 \\ \text{osobliwe} & \text{gdy } p_2 = 0 \end{cases}$$

Ponieważ  $p_1(t) = \text{const} = r e^{x(t)} = 1/2a$  (por. (14), (15)), zatem:

$$\dot{p}_2 = bp_2 \quad p_2(T) = 0$$

czyli

$$p_2(t)=0 \quad \text{dla } t \in [0, T] \quad (22)$$

a więc sterowanie jest osobiliwe w całym horyzoncie.

#### 4. Uwzględnienie modelu reakcji tkanek normalnych na cytostatyki

W dotychczasowych rozważaniach negatywne oddziaływanie cytostatyku na tkanki normalne krytyczne uwzględniane było poprzez odpowiedni składnik we wskaźniku, reprezentujący tzw. skumulowany efekt negatywny chemioterapii. W tym rozdziale opisujemy reakcję komórek normalnych na cytostatyki podobnym modelem jak dla komórek nowotworowych i stawiamy wymaganie dotyczące minimalnej dopuszczalnej populacji komórek w tkankach krytycznych.

Zadanie sterowania optymalnego dane jest zatem przez równanie stanu dla komórek nowotworowych (1), dla komórek normalnych przez równanie

$$\dot{L} = -cL + 2(1-u)cL \quad L(0) = L_0 \quad (23)$$

z ograniczeniem  $L(t) \geq L_{\min}$

oraz przez wskaźnik jakości

$$J_0 = N(T) \quad (24)$$

który należy minimalizować.

Po podstawieniu (4) oraz

$$y = \ln L \quad (25)$$

otrzymujemy równanie stanu (5) oraz

$$\dot{y} = -c - 2cu \quad y(0) = \ln L_0 > y_{\min} \quad (26)$$

a także wskaźnik jakości

$$J_0 = e^{x(T)} \quad (27)$$

i ograniczenia

$$y(t) \geq y_{\min} \quad (28)$$



gdzie  $y_{\min} = \ln L_{\min}$ ,

przy czym minimalizacja wskaźnika (27) jest równoważna minimalizacji

$$J_1 = x(T) \quad (29)$$

Hamiltonian dla problemu (5), (26), (28), (29) ma postać:

$$H = p_1(a - 2au) + p_2(c - 2cu) + \lambda(y - y_{\min}) \quad (30)$$

gdzie zmienne sprzężone  $p_1$  i  $p_2$  określają równania:

$$\dot{p}_1 = 0 \quad p_1(T) = 1 \quad \text{czyli } p_1(t) = 1 \quad (31)$$

$$\dot{p}_2 = -\lambda \quad (32)$$

zaś mnożnik Lagrange'a  $\lambda(t)$  ma wartość:

$$\lambda(t) = \begin{cases} 0 & \text{gdy } y > y_{\min} \\ < 0 & \text{gdy } y = y_{\min} \end{cases} \quad (33)$$

Warunki konieczne optymalności sterowania mają postać:

$$u = \begin{cases} 1 & \text{gdy } a + cp_2 > 0 \\ 0 & \text{gdy } a + cp_2 < 0 \\ \text{osobliwe} & \text{gdy } a + cp_2 = 0 \end{cases}$$

Na linii przełączeń zachodzi związek:

$$p_2 = -a/c$$

$$\dot{p}_2 = 0$$

A zatem na linii przełączeń  $\lambda = 0$ , czyli  $y > y_{\min}$ . Jeśli zatem sterowanie osiągnie linię przełączeń, pozostaje sterowaniem osobliwym.

Ponieważ w chwili początkowej  $y(0) > y_{\min}$ , więc  $\lambda = 0$ ,  $p_2 = \text{const}$  i sterowanie nie może ulec przełączeniu. Przypadek  $u(0) = 0$  odpada, gdyż wówczas  $x$  rośnie.

Przypadek  $u(0)=1$  daje

$$y(t)=y(0)-ct$$

Niech w chwili  $t=t_1$  zachodzi

$$y(t_1)=y_{\min}$$

Wówczas  $\dot{p}_2 > 0$ ; zatem  $p_2$  rośnie i sterowanie musi pozostawać równe 1, co jest niedopuszczalne ze względu na ograniczenie na  $y$ , chyba, że  $t_1 \geq T$ .

Jeśli zatem tylko zachodzi

$$T \geq (y(0) - y_{\min})/c = (1/c) \ln(L_0/L_{\min})$$

to sterowanie jest osobliwe, przy czym do jego wyznaczenia, podobnie jak w poprzednich problemach, dochodzimy poprzez redukcję rzędu problemu.

Musi bowiem zachodzić

$$y(T) = y_{\min}$$

więc

$$v = \int_0^T u dt = (y(0) - y_{\min})/2c + T/2$$

(34)

$$x(T) = x(0) - a(y(0) - y_{\min})/c$$

Zatem każde sterowanie spełniające (34) jest optymalne.

## 5. Nieliniowy model wzrostu populacji komórek nowotworowych

Założenie liniowości wzrostu niesterowanej populacji komórkowej jest znacznym uproszczeniem. Każda populacja wykazuje bowiem tendencje do nasywania. Modelem często spotykanym w literaturze biomedycznej jest tzw. model gompertzowski [12]. W tym rozdziale przedstawiamy najprostszy tego typu model z uwzględnieniem sterowania w postaci chemioterapii pokazując, że już w tak prostym modelu unikamy wystąpienia sterowania osobliwego. Chociaż model o tej postaci nie ma ścisłego uzasadnienia biologicznego, w literaturze spotykane są dane potwierdzające możliwość dobrego dopasowania tego modelu

do danych pomiarowych (np. [13]).

Model Gompertza wzrostu populacji komórkowej z uwzględnieniem sterowania ma postać:

$$\dot{N} = gN \ln(N_{\max}/N) - 2auN \quad (35)$$

Podstawienie (4) prowadzi do równania:

$$\dot{x} = -gx + g_{\max}x - 2au \quad (36)$$

Przyjmując wskaźnik w postaci (2) lub równoważnej mu postaci (6) otrzymujemy hamiltonian:

$$H = u + p(-gx + g_{\max}x - 2au)$$

gdzie zmienna sprzężona dana jest równaniem:

$$\dot{p} = pg \quad p(T) = re^{x(T)} \quad (37)$$

Warunki konieczne optymalności sterowania mają postać:

$$u = \begin{cases} 1 & \text{gdy } p > 1/2a \\ 0 & \text{gdy } p < 1/2a \\ \text{osobliwe} & \text{gdy } p = 1/2a = \text{const} \end{cases} \quad (38)$$

Ponieważ

$$p = re^{x(T) - g(T-t)}$$

zatem sterowanie osobliwe nie będzie w tym problemie występować.

Przyjmijmy, że początkowe sterowanie  $u = 1$ . Sytuacja taka wystąpi, jeśli  $p(0) = re^{x(T) - gT} > 1/2a$ . Ponieważ  $p$  rośnie, przełączenie nie wystąpi. Mamy wówczas:

$$x(T) = x(0)e^{-gT} + (x_{\max} - 2a/g)(1 - e^{-gT})$$

Musi być zatem spełniony warunek:

$$2arN_{\max} e^{-gT+x_{\max}} (x(0)-x_{\max}) e^{-gT} e^{-(2a/g)(1-e^{-gT})} > 1$$

czyli

$$2arN_{\max} e^{-gT} ((N_0/N_{\max}) e^{2a/g}) e^{-gT} e^{-2a/g} > 1$$

lub po zlogarytmowaniu

$$(1-e^{-gT})(\ln(N_{\max}/N_0)-2a/g)+\ln 2arN_0-gT > 0 \quad (39)$$

W przypadku gdy parametry modelu nie spełniają nierówności (39), sterowanie optymalne będzie miało postać sekwencji 0, 1, przy czym przełączenie nastąpi w chwili  $t_1$  określonej następująco:

$$x(T) = x(0)e^{-gT} + x_{\max}(1-e^{-gT}) - (2a/g)(1-e^{-g(T-t_1)})$$

$$\frac{1}{2a} = p(t_1) = re^{-g(T-t_1) + x(0)e^{-gT} + x_{\max}(1-e^{-gT}) - (2a/g)(1-e^{-g(T-t_1)})}$$

czyli

$$\frac{1}{2a} = re^{-g(T-t_1)} (N_0/N_{\max}) e^{-gT} N_{\max} e^{-(2a/g)(1-e^{-g(T-t_1)})}$$

lub po zlogarytmowaniu

$$(2a/g)e^{-g(T-t_1)} - g(T-t_1) - 2a/g + \ln 2arN_0 + (1-e^{-gT})\ln(N_{\max}/N_0) = 0 \quad (40)$$

Równanie (40) trzeba rozwiązać numerycznie.

## 6. Uwagi końcowe

W pracy przedstawiono 4 proste modele zadań wyznaczania optymalnych protokołów chemioterapii, prowadzące do zadań sterowania optymalnego. Trzy z nich bazują na założeniu wykładniczego wzrostu populacji komórkowych i prowadzą do bilniowych równań stanu. Sterowanie optymalne okazuje się być w tym przypadku sterowaniem osobliwym, niezależnie od tego czy negatywny efekt cytostatyku na tkanki krytyczne uwzględniony zostaje przez odpowiedni składnik w minimalizowanym wskaźniku jakości, czy też poprzez modelowanie odpowiedzi tkanek normalnych i narzucenie ograniczeń na minimalną wielkość populacji komórek tych tkanek. Wynik ten jest o tyle interesujący, że osobliwość sterowania optymalnego nie była dotychczas dyskutowana w literaturze przedmiotu [14]. Uwzględnienie gompertzowskiego wzrostu w czwartym modelu eliminuje możliwość występowania sterowań osobliwych. Wydaje się, że również inne modele nieliniowego wzrostu, np. Pearl-Verhulsta nie będą prowadziły do sterowań osobliwych.

## Literatura

- [1] Bahrami K., Kim M.: Optimal control of multiplicative control systems arising from cancer therapy, *IEEE Trans. Autom. Contr.*, v. AC-20, 1975, 537-542.
- [2] Hahn G. M.: State vector description of the proliferation of mammalian cells in tissue culture, *Biophys. J.*, v. 6, 1966, 275-290.
- [3] Swan G.W., Vincent T.L.: Optimal control analysis in the chemotherapy of Ig C multiple myeloma, *Bull. Math. Biol.*, v. 39, 1977, 317-337.
- [4] Kim M., Woo K. B., Perry S.: Quantitative approach to the design antitumor drug dosage schedule via cell cycle kinetics and systems theory, *Ann. Biomed. Eng.*, v. 5, 1977, 12-33
- [5] Kimmel M., Świerniak A.: O pewnym zadaniu sterowania optymalnego związanym z optymalną chemioterapią białaczek. *Zeszyty Naukowe Pol. Śl., s. Automatyka*, z. 65, Gliwice 1983, 121-130.
- [6] Świerniak A., Kimmel M.: Zastosowanie teorii i metod sterowania optymalnego do wyznaczania protokołów chemioterapii białaczki, *Zeszyty Naukowe Pol. Śl., s. Automatyka*, z. 73, Gliwice 1984, 261-277.
- [7] Świerniak A.: Optimal treatment protocols in leukemia modeling of the proliferation cycle. *Trans. IMACS on Sci. Comp.*, v.5, 1989, 51-53.

- [8] Świerniak A.: Control problems for differential equation models of cancer cells kinetics, *Differential Equations*, Marcel Dekker, 1990, 87-93.
- [9] Shin K.G., Pado R.: Design of optimal cancer chemotherapy using a continuous-time state model of cell kinetics, *Math. Biosci.*, v. 59, 1982, 225-248.
- [10] Johnson K.D.: Singular solutions in problems of optimal control, Academic Press Inc. New York, 1985.
- [11] Pontryagin L.S., Boltyanski V. G., Gamkrelidze R.V., Mischenko E. F.: *Matematyczna teoria optymalnych procesów*, PWN, Warszawa 1965.
- [12] Wheldon T.E. *Mathematical models in cancer research*, Medical Sci. Series, Hilger, Bristol, 1988.
- [13] Speer J. F., Petrosky V. E., Retsky M.W., Wardwell R.H. A stochastic numerical model of breast cancer growth that simulates clinical data, *Cancer Res.*, v. 44, 1984, 4124-4130.
- [14] Swan G. W. Role of optimal control theory in cancer chemotherapy, *Math. Biosci.*, v. 101, 1990, 237-284.

Recenzent: Prof. dr hab. inż. Leszek Trybus

Wpłynęło do Redakcji 8. 11. 1991 r.

#### Abstract

In the paper it has been proved that some optimal control problems resulting from the simplest models of cancer chemotherapy lead to singular control solutions. The singularity seems to be a characteristic feature of bilinear models even if dynamics of the drug activity or reaction of critical normal tissues is encountered. On the other hand the singular control is absent when the Gompertz-type growth is applied.

In the paper four simple models of optimal chemotherapy protocols which lead to optimal control problems are presented. Three of them are based on the assumption about exponential cell population growth and lead to bilinear state equations. The negative cytostatic effect on critical tissues is taken into account in the performance index or in the state equation for normal tissues. The optimal control is singular in the problems mentioned above. The

result is interesting, because control singularity has not been discussed in the literature. The singular control does not exist when Gompertz-type model is applied. It seems that also other models of nonlinear growth e. g. Pearl-Verhulst do not lead to singular controls.