



UNIVERSIDAD TECNICA FEDERICO SANTA MARIA

Departamento de Matemática
Optimización no lineal - MAT279
2020-2

Modelamiento y optimización en tratamientos del cáncer

Cristóbal Álvarez

Eduardo Carriel

Felipe Pérez

07 de Enero 2020



Índice general

1. Descripción del problema	3
1.1. Introducción	3
1.1.1. Objetivos	4
1.2. Planteamiento del problema	4
1.3. Parametrización del control del modelo.	6
1.4. Existencia de mínimos	7
2. Aspectos computacionales	10
2.1. Base de datos	10
2.2. Pyomo	10
2.2.1. Transformación de diferencias finitas	11
2.2.2. Transformación de colocación	12
2.2.3. Solución por método de colocación	12
2.3. Análisis de sensibilidad	13
2.3.1. Cambio de tiempos característicos	14
2.3.2. Variación en la tasa de reducción en tiempos característicos (η)	15
2.3.3. Restricción sobre los grados de libertad del control	16
2.4. Conclusiones y extensiones	17
Bibliografía	18

Capítulo 1

Descripción del problema

1.1. Introducción

El cáncer es una de las enfermedades más letales en la historia de la humanidad, en nuestro país es la segunda causa de fallecimiento y según reportes del año 2019 aproximadamente 45.000 personas se enferman al año y más de la mitad fallecen lo cual deja a nuestro país bajo los parámetros de un país desarrollado en cuanto a la mortalidad de esta patología. Los tratamientos modernos se basan en terapias de radiación para curar los tumores asociados a la enfermedad. A pesar de aquello, en una etapa de metástasis se deben aplicar otros tipos de tratamiento pues se comienzan a transmitir células cancerígenas desde el tumor a otras partes del cuerpo, ante esto los tratamientos de quimioterapia dan fin a las células cancerígenas pero este proceso a la vez destruye células normales, por lo tanto la administración y optimización de este tratamiento es importante para lograr aniquilar la mayor cantidad de células cancerígenas y minimizar el efecto de los medicamentos en la destrucción de células normales.

Uno de los factores importantes que desata el descontrol del proceso de difusión de células cancerígenas es el hecho de que tras diferentes mutaciones si no ocurre su muerte se puede difundir rápidamente sin control como lo muestra la figura 1.1

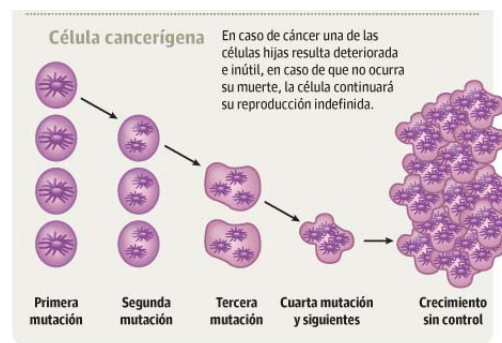


Figura 1.1: Desarrollo de células cancerígenas

Mientras que una célula normal crece y se divide pero en un momento tienen un proceso de muerte celular.

Dada la dinámica del tumor nuestro objetivo será estudiar modelos de optimización para el control de quimioterapias, esto se enfocará en reducir la población de células cancerígenas para un determinado tiempo final lo cual se conoce como problema de **Control Óptimo**, luego se hará una implementación numérica de

las soluciones con previo estudio analítico de las soluciones, todos los códigos se pueden encontrar en nuestro repositorio de Github <https://github.com/Cristobal314/Cancer-chemotherapy-treatment-optimization>.

1.1.1. Objetivos

En este informe de investigación se busca cumplir los siguientes objetivos:

■

1.2. Planteamiento del problema

En [1] se plantea uno de los primeros modelos de control óptimo para tratamientos con quimioterapias. El crecimiento de las células cancerígenas viene dado por un modelo Gompertziano, en la década de 1960 A.K.Laird utilizó por primera vez el modelo para crecimiento de tumores y se basa en el hecho que los tumores son poblaciones celulares que crecen en un espacio confinado donde la disponibilidad de nutrientes es limitada, se define como sigue:

$$\dot{N}(t) = \lambda N(t) \ln(\theta/N(t)) \quad (1.1)$$

donde $N(t)$ es el número de células cancerígenas en el tumor (lo cual indica el tamaño del tumor) en el tiempo t , θ representa el número máximo de células cancerígenas que según estudio de Sullivan y Salmon [2] es factible considerar este valor como 10^{12} , donde $\dot{N}(t)$ es la derivada de $N(t)$ con respecto a t y λ es el parámetro de crecimiento asumido positivo y constante. Además, se asume que el tamaño del tumor estará controlado en tiempos específicos t_i , donde $i \in \{0, 1, 2, \dots, M\}$ que asegura que el tamaño del tumor en un instante posterior es menor a una determinada razón.

Agregando el efecto que tiene los medicamentos en el tamaño de la célula tenemos el siguiente comportamiento:

$$\dot{N}(t) = \lambda N(t) \ln(\theta/N(t)) - k(v - v_{th})H(v - v_{th})N \quad (1.2)$$

- $y(t)$: Indicador del tamaño del tumor: $y(t) = \ln(\theta/N(t))$
- k : Constante positiva que indica la proporción de células cancerígenas eliminadas por unidad de concentración de medicamento y unidad de tiempo.
- $v(t)$: Concentración de medicamento en el tiempo t
- v_{th} : Es el limite inferior de concentración de medicamentos, en el cual el numero de células cancerígenas eliminadas es mas chico que el numero de células cancerígenas reproducidas.
- N_0 : Cantidad inicial de tumores, la cual comúnmente es 10^{10}
- $u(t)$: La variable de decisión, la cual es una función continua por partes, indicando la inyección de medicamento en el tiempo t .
- γ : La cantidad de reducción de concentración de medicamento por unidad de tiempo.
- v_{max} : La cantidad máxima de concentración de medicamentos permitidos en cualquier tiempo t .
- v_{cum} : La cantidad máxima de concentración de medicamento acumulado.
- η : Un numero positivo menor que 1 que indica la mínima variación deseada de reducción del tamaño de tumores entre dos inspecciones.
- M : El numero de inspecciones del tamaño del tumor.
- $H(v(t) - v_{th})$ La función de Heaviside, la cual es igual a 1 si $v(t) \geq v_{th}$ y 0 en otro caso.

$$\min J = -y(T)$$

$$\text{st } \dot{y}(t) = -\lambda y(t) + k(v(t) - v_{th})H(v(t) - v_{th}) \quad (1.3)$$

$$y(0) = \ln(\theta/N_0) \quad (1.4)$$

$$\dot{v}(t) = u(t) - \gamma v(t) \quad (1.5)$$

$$v(0) = v_0 = 0 \quad (1.6)$$

$$0 \leq v(t) \leq v_{max}, \forall t \in [0, T] \quad (1.7)$$

$$\int_0^T v(s)ds \leq v_{cum} \quad (1.8)$$

$$N(t_{i+1}) \leq \eta N(t_i), \forall i = 0, 1, \dots, M \quad (1.9)$$

En este modelo de optimización el objetivo es minimizar el tamaño del tumor al final de un determinado periodo de tiempo T (dado por $y(T)$).

- La ecuación 1.3 representa como el sistema cambia sobre el tiempo, donde $-\lambda y(t)$ representa la tasa de crecimiento de células cancerígenas y $k(v(t) - v_{th})H(v(t) - v_{th})$ representa el numero de células cancerígenas eliminadas por el medicamento anti-cancerígeno.
- La ecuación 1.4 nos entrega el tamaño inicial del tumor.
- La Ecuación 1.5 representa la tasa de cambio en la concentración de medicamento en el instante t .
- La Ecuación 1.6 nos asegura que no se ha administrado medicamento antes de que el tratamiento comience.
- Como el medicamento excesivo puede ser perjudicial para el paciente tiene que ser controlado en el modelo, por lo cual 1.7 y 1.8 son utilizadas para limitar el uso de este medicamento.
- La condición 1.7 nos asegura que la concentración de medicamentos en cualquier tiempo esta acotado por v_{max} , la condición 1.8 nos garantiza que el medicamento suministrado durante todo el tratamiento sea menor a v_{cum}
- La condición 1.9 muestra que el tumor en un instante t_{i+1} es mas chico que en el instante t_i multiplicado por un factor menor que 1, llamado η .
- El tiempo discreto enumerado con i especifica los tiempos en los cuales se va a hacer una inspección del tamaño del tumor, para los cuales se quiere que reduzcan por un cierto factor, mientras que el tiempo continuo t representa el tiempo exacto en el tratamiento.
- Trabajaremos con $\eta = 1/2$ y la diferencia entre t_i y t_{i+1} son tres semanas, con el fin de que al pasar tres semanas el tamaño del tumor se reduzca a la mitad.

1.3. Parametrización del control del modelo.

La parametrización de control es un método para resolver problemas de control óptimo numéricamente. Esta técnica genera una función continua a trozos que se aproxima al control, estas funciones constantes son variables de decisión llamadas parámetros de control. Así, para cada aproximación de esta manera se tiene un problema soluble como un problema de programación no lineal como veremos más adelante.

Por lo cual procedemos a parametrizar nuestro problema:
Nuestro vector de parámetros de control sera $\sigma = (\sigma_1, \dots, \sigma_n)^T \in \mathbb{R}^n$, es decir nuestra variable de control $u(t)$ sera una función constante a trozos de la siguiente manera.

$$u(t) = \begin{cases} \sigma_1 & \text{si } 0 = t_0 \leq t < t_1 \\ \sigma_2 & \text{si } t_1 \leq t < t_2 \\ \vdots & \vdots \\ \sigma_n & \text{si } t_{n-1} \leq t < t_n = T \end{cases} \quad (1.10)$$

donde $\{t_i\}_{i=1}^n$ son fijos y igualmente espaciados en todo el periodo de tiempo T , es decir $t_i = \frac{iT}{n} \forall i = 0, 1, \dots, n$. Sustituyendo la ecuación 1.10 en la ecuación diferencial para la concentración de medicamento en el cuerpo 1.5 se obtiene una ecuación diferencial ordinaria de primer orden para cada intervalo de tiempo, generando una función $v(t)$ continua a trozos y un numero finito de restricciones como veremos en el siguiente teorema.

Teorema 1. *La restricción de la máxima concentración de medicamentos 1.7 se satisface si y solo si*

$$v(t_i) \leq v_{max} \quad \forall i = 0, 1, \dots, n$$

Demostración. $\boxed{\Leftarrow}$ Consideremos el intervalo $[t_i, t_{i+1})$ para $i = 0, 1, \dots, n-1$ como la concentración de droga en el instante t_i es $v(t_i)$ sustituyendo 1.10 en la ecuación 1.5 se obtiene $v(t)$ en función de $v(t_i)$:

$$v(t) = v(t_i) \exp(-\gamma(t - t_i)) + \frac{\sigma_{i+1}}{\gamma} (1 - \exp(-\gamma(t - t_i))) \quad (1.11)$$

Derivando ambos lados con respecto a t obtenemos que:

$$\frac{dv(t)}{dt} = \exp(\gamma t_i) (\sigma_{i+1} - \gamma v(t_i)) \exp(-\gamma t)$$

$$\boxed{\text{Si } \sigma_i > \gamma v(t_i)}$$

Entonces $v(t)$ es monótonamente creciente y continua \therefore el máximo en el intervalo $[t_i, t_{i+1}]$ se alcanza en $t = t_{i+1}$.

$$\boxed{\text{Si } \sigma_i \leq \gamma v(t_i)}$$

Entonces $v(t)$ es monótonamente decreciente y continua \therefore el máximo en el intervalo $[t_i, t_{i+1}]$ se alcanza en $t = t_i$.

Lo cual completa la demostración ya que la otra implicancia es directa. \square

El teorema 1 nos permite transformar nuestro problema inicial en un problema numéricamente mas tratable, ya que ahora podemos enfocar nuestros esfuerzos computacionales en satisfacer las restricciones de n puntos en vez de satisfacer una restricción continua de desigualdad.

Combinando estos resultados con nuestro problema inicial podemos transformar el problema de la siguiente manera:

$$\min_{\sigma \in \mathbb{R}^n} J(\sigma) = -y(T), \quad \sigma = (\sigma_1, \dots, \sigma_n) \in \mathbb{R}^n \quad (1.12)$$

De la misma manera que en 1.3 y 1.4 tenemos que esta sujeto a:

$$\text{st } \dot{y}(t) = -\lambda y(t) + k(v(t) - v_{th})H(v(t) - v_{th}) \quad (1.13)$$

$$y(0) = \ln(\theta/N_0) \quad (1.14)$$

De 1.11 obtenemos $v(t)$ para todo intervalo $[t_i, t_{i+1})$ en función de $v(t_i)$, pero al conocer $v(t_0 = 0)$ podemos conocer $v(t_1)$ y así sucesivamente podemos encontrar el valor de $v(t_i) \forall i = 0, 1, \dots, n-1$. Así podemos obtener $v(t)$ para todo intervalo $[t_i, t_{i+1})$, $i = 0, 1, \dots, n-1$ que viene dado de la siguiente manera:

$$v(t) = \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^{m-1} \sigma_i (\exp(-\gamma(t - t_i)) - \exp(-\gamma(t - t_{i-1}))) + \frac{\sigma_m}{\gamma} (1 - \exp(-\gamma(t - t_{m-1}))) \quad (1.15)$$

Donde $t \in [t_{m-1}, t_m) \forall m = 1, \dots, n$.

De esta manera la restricción de la máxima concentración de medicamento en el cuerpo 1.7 evaluándola en $v(t)$ anterior 1.15 queda de la siguiente manera

$$v_{max} - \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^k \sigma_i (\exp(-\gamma(t_k - t_i)) - \exp(-\gamma(t_k - t_{i-1}))) \geq 0 \quad (1.16)$$

Para $k = 1, \dots, n$

Remplazando $v(t)$ de 1.15 en la restricción de medicamento máximo acumulado 1.8 se obtiene la siguiente restricción:

$$v_{cum} - \frac{\Delta t}{\gamma} \sum_{m=1}^n \sigma_m - \frac{1}{\gamma^2} \sum_{m=1}^n \sigma_m A_m + \frac{1}{\gamma^2} (1 - \exp(-\gamma \Delta t)) \sum_{m=2}^n \sum_{i=1}^{m-1} \sigma_i (\exp(-\gamma(t_{m-1} - t_i)) - \exp(-\gamma(t_{m-1} - t_{i-1}))) \geq 0$$

Donde $\Delta t = \frac{T}{n}$, $A_m = \exp(-\gamma t_m) - \exp(-\gamma t_{m-1})$

Además podemos escribir la ecuación 1.9 en función de $y(t)$ usando la definición de $y(t)$ y la monotonía de la función log de la siguiente manera:

$$y(t_i) - y(t_{i-1}) + \ln(\epsilon) \geq 0 \quad (1.17)$$

Ahora nuestro problema se ha transformado en un problema numéricamente mas tratable. Notando que la restricción 1.7 y 1.8 pasaron de ser restricciones a tiempo continuo a ser n restricciones puntuales por restricción.

Esta restricción a pesar de ser numéricamente tratable nos presenta la complejidad del problema pero nos da la intuición de que es posible construir un control óptimo que sea constante a trozos.

1.4. Existencia de mínimos

Como ha sido usual en el curso, y, en perspectiva de otorgar sentido a la búsqueda de un ínfimo, estudiaremos la condición de acotada de nuestra función a minimizar, con esto en mente, primero veamos que podemos definir $v^* : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}$, satisfaciendo:

$$\int_0^T v^* ds = v_{cum}$$

$$v(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } 0 \leq t \leq t^* \\ v_{max} & \text{si } t^* \leq t < T \end{cases}$$

dicha función es fácil ver que existe y está bien definida, tomando $t^* = T - \frac{v_{cum}}{v_{max}}$.
Para cierto $\sigma \in \mathbb{R}^n$ (pertinente al problema), se puede considerar la solución

$$y(t) = y_0 e^{-\lambda t} + k \int_0^t (v(s) - v_{th}) H(v(s) - v_{th}) e^{-\lambda(t-s)} ds$$

y de aquí intuir la siguiente función:

$$y^*(t) = y_0 e^{-\lambda t} + k \int_0^t (v^*(s) - v_{th}) H(v^*(s) - v_{th}) e^{-\lambda(t-s)} ds$$

cuya importancia viene dada por el resultado a continuación.

Teorema 2. *En consideración de las definiciones anteriores para y, y^*, v^* y σ se tiene:*

$$y^* \geq y(T)$$

Demostración. La definición de v^* implica que

$$\int_0^T (v^*(s) - v_{th}) H(v^*(s) - v_{th}) ds \geq \int_0^T (v(s) - v_{th}) H(v(s) - v_{th}) ds$$

por simplicidad en la notación, definamos

$$f(t) = (v(t) - v_{th}) H(v(t) - v_{th})$$

y similarmente

$$f^*(t) = (v^*(t) - v_{th}) H(v^*(t) - v_{th})$$

por la definición de v^* la inecuación anterior se puede reescribir equivalentemente por

$$\int_{t^*}^T f^*(s) ds \geq \int_0^T f(s) ds$$

notando que

$$\int_0^T f(s) ds = \int_0^{t^*} f^*(s) ds + \int_{t^*}^T f(s) ds$$

lo cual tras una agrupación adecuada resulta en que

$$\int_{t^*}^T f^*(s) - f(s) ds \geq \int_0^{t^*} f(s) ds$$

y por tanto

$$e^{-\lambda(T-t^*)} \int_{t^*}^T f^*(s) - f(s) ds \geq e^{-\lambda(T-t^*)} \int_0^{t^*} f(s) ds$$

Lo cual puede ser convenientemente escrito cómo

$$\int_{t^*}^T (f^*(s) - f(s)) \min_{[t^*, T]} \{e^{-\lambda(T-s)}\} ds \geq \int_0^{t^*} f(s) \max_{[t^*, T]} \{e^{-\lambda(T-s)}\} ds$$

lo que implica que en particular

$$\int_{t^*}^T (f^*(s) - f(s))e^{-\lambda(T-s)} ds \geq \int_0^{t^*} f(s)e^{-\lambda(T-s)} ds$$

es decir

$$\int_{t^*}^T f^*(s)e^{-\lambda(T-s)} ds \geq \int_0^T f(s)e^{-\lambda(T-s)} ds$$

y así si k es una constante positiva

$$k \int_{t^*}^T f^*(s)e^{-\lambda(T-s)} ds \geq k \int_0^T f(s)e^{-\lambda(T-s)} ds$$

de donde es directo

$$y^* \geq y(T)$$

□

Es importante destacar que este resultado nos ayudará a construir una cota para el tamaño final del tumor, pues podemos definir N^* por:

$$N^* = \theta e^{-y^*} \leq \theta e^{-y} = N(T)$$

Capítulo 2

Aspectos computacionales

2.1. Base de datos

Es importante para abarcar el problema de forma computacional tener a disposición datos para realizar estimaciones del control y también para comprobar si las heurísticas de trabajo están siendo correctas en la réplica del trabajo de Martin [1] para después desarrollar nuevas hipótesis del problema y comenzar con nuevas preguntas. Ante esto, del mismo trabajo de Martin [1] se pueden considerar las constantes médicas otorgadas por diferentes ensayos clínicos, estos datos son para pacientes que están en tratamiento hace 12 semanas, esto se encuentran en 2.1

Variable	Significado	Valor
λ	Constante asociada al crecimiento de tumor	$9,9 \times 10^{-9} [\text{dia}^{-1}]$
θ	Capacidad de carga	$10^{12} [\text{dia}]$
N_0	Población inicial	$10^{10} [\text{célula}]$
γ	Constante inversamente proporcional a la vida media de la droga	$0,27 [\text{dia}^{-1}]$
v_{th}	Concentración de droga para la cual se desactiva su efecto	$10 [D]$
v_{\max}	Máxima concentración de droga permitida	$50 [D]$

Cuadro 2.1: Constantes Médicas

2.2. Pyomo

En esta sección daremos una breve introducción a Pyomo [3], [4] que será nuestra herramienta para resolver el problema de forma numérica, esta herramienta viene integrada con Python.

Pyomo fue originalmente diseñado por investigadores del Center for Computing Research at Sandia National Laboratories y su proyecto COIN-OR. Este software se puede utilizar para resolver problemas de optimización dinámica de la forma

$$\begin{aligned} \min J(x, u, p) \\ f(\dot{x}(t), x(t), u(t), p, t) = 0 \quad t \in [0, t_f] \\ g(x(t), u(t), p, t) \leq 0 \quad t \in [0, t_f] \end{aligned}$$

Donde x es una trayectoria o estado del sistema, u es la variable de control a ser optimizada y p es un parámetro independiente del tiempo.

Las componentes que posee Pyomo para realizar modelamiento de problemas como el presentado anteriormente

pertenecen a un módulo llamado `pyomo.dae` el cual permite resolver problemas de control óptimo en ecuaciones diferenciales algebraicas. Las componentes en general para usar `pyomo` son:

- **Set:** Conjunto de datos que se usará para definir el modelo.
- **Param:** Conjunto de parámetros del modelo.
- **Var:** Variables de decisión.
- **Objective:** Expresión que será minimizada o maximizada en el modelo.
- **Constraint:** Restricciones para los valores que puede tomar el modelo.

En particular la herramienta `pyomo.DAE` tiene componentes:

- **`pyomo.dae.ContinuousSet`** : Representa un dominio acotado y continuo.
- **`pyomo.dae.DerivativeVar`** : Representa las derivadas en el modelo pues las variables serán escritas en función de sus derivadas.
- **`pyomo.dae.Integral`** : Representa una integral sobre un dominio continuo

Construiremos el modelo usando estas componentes y los parámetros definidos en el informe de investigación. Después de que un modelo de `Pyomo` recibe una variable declarada como derivada o integral mediante los comandos `DerivativeVar` e `Integral` respectivamente, se envían a un solver que hará previamente una transformación de discretización. Estas transformaciones son aproximaciones de la derivada e integral por métodos numéricos, en particular, el módulo `pyomo.DAE` discretiza el dominio continuo e introduce restricciones de igualdad para la aproximación de derivada e integral en esos puntos. En este módulo se han implementado dos discretizaciones, Diferencias finitas y métodos de colocación, además todas las integrales son transformadas por la regla del trapecio [5].

Sea $x(t)$ el estado de un sistema dinámico, $u(t)$ el control, consideremos el problema de control óptimo general

$$\min \varphi(x(t_0), x(t_f)) \quad t_0, t_f \text{ fijos} \quad (2.1)$$

sujeto a la ecuación diferencial

$$x'(t) = f(t, x(t), u(t)) \quad t \in [t_0, t_f]$$

el control y las restricciones del estado

$$c(t, x(t), u(t)) \leq \quad t \in [t_0, t_f]$$

y las condiciones de borde

$$\psi(x(t_0), x(t_f)) = 0$$

Este problema está definido en un espacio infinito dimensional y queremos encontrar discretizaciones del estado y control x_h, u_h tales que el problema anterior sea finito dimensional de programación no lineal.

2.2.1. Transformación de diferencias finitas

Esta transformación incluye una implementación en muchos métodos de diferencias finitas. Por ejemplo el método de Backward Difference Method (también conocido como Implícito/ Backward Euler) ha sido implementado. Las discretizaciones de las ecuaciones siguen el esquema:

Dado :

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x), \quad x(t_0) = x_0$$

discretizar t y x tal que

$$x(t_0 + kh) = x_k$$

$$x_{k+1} = x_k + hf(t_{k+1}, x_{k+1})$$

$$t_{k+1} = t_k + h$$

Donde h es el tamaño del paso entre los puntos de la discretización o también puede ser interpretado como el tamaño de elemento finito.

2.2.2. Transformación de colocación

Los métodos de colocación [6] también conocidos como colocación ortogonal sobre elementos finitos es otro método numérico popular para discretizar ecuaciones diferenciales.

El método se basa en primero dividir el dominio en $N - 1$ elementos finitos y luego sobre cada elemento finito i se aproxima el comportamiento de la variable que es derivada en la ecuación diferencial por un polinomio de orden $K + 1$. Este polinomio es definido usando K puntos de colocación que son adicionales a los puntos que ya se consideraron como discretización en cada elemento finito i .

Los polinomios interpoladores que se consideran en Pyomo son polinomios de Lagrange para interpolar el estado y la elección de los puntos de colocación τ_k usan las raíces desplazadas de Gauss-Radau [7] o Gauss-Legendre [6].

Formalmente se puede definir que el método de colocación consiste en aproximar la solución x del problema de valor inicial

$$x'(t) = f(t, x(t), u(t)) \quad x(t_i) = x_i$$

en $[t_i, t_{i+1}]$ por un polinomio $p : [t_i, t_{i+1}] \rightarrow \mathbb{R}$ de grado s . Para esto se considera el procedimiento:

- Definir puntos de colocación $\{\tau_j\}_{j=1}^s$ con $t_i \leq \tau_j \leq t_{i+1} \quad \forall j \in \{1, \dots, s\}$.
- Definir condiciones de colocación

$$p(t_i) = x_i, p'(\tau_k) = f(\tau_k, p(\tau_k), u(\tau_k)), \quad k = 1, \dots, s$$

- Definir $x_{i+1} = p(t_{i+1})$.

2.2.3. Solución por método de colocación

Para nuestro modelo mediante Pyomo se resolvió con un esquema de colocación con la siguiente configuración:

- Cantidad de elementos finitos (nfe) : 12
- Puntos de colocación (ncp) : 6
- Polinomio interpolador (scheme): Lagrange - Radau
- Solver : Ipopt

Esto significa que consideramos discretizaciones por semana (cada 7 días), además se agregó una restricción a los puntos de colocación de la variable de control u para que fuera constante a tramos tal como en lo presentado en la parametrización del control en [1], además se asume que los tiempos característicos serán en los días 0, 21, 42, 63 y 84.

Los resultados se presentan a continuación y en todos los gráficos el eje x representará los días mientras que el eje y la cantidad a ser estudiada.

Veamos que el control óptimo que se encontró consiste en aplicar el tratamiento de forma fuerte en un principio y luego de una cantidad menor a dos semanas variar la dosis, esto tiene sentido con respecto a la restricción de disminución en tiempos característicos (1.17), esto se puede ver en la figura 2.1. Además, este control es capaz de detectar un punto de estabilidad en el tratamiento lo cual hace que luego de estabilizar al paciente se distribuyan las dosis de forma constante después de cierto tiempo.

Para $N(t)$ vemos que se consigue un decrecimiento en cantidad de forma periódica, esto es debido a que las células respetan un ciclo celular y con la quimioterapia se interrumpe la fase S, los resultados numéricos indican que la cantidad de células presentó la evolución de la tabla 2.2.

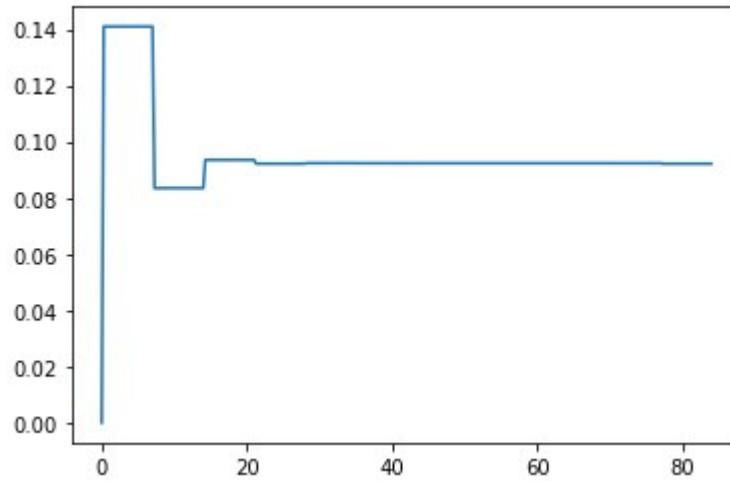


Figura 2.1: Control $u(t)$ encontrado por colocación

Días	Cantidad de células
0	10^{10}
84	$6,25 \cdot 10^8$

Cuadro 2.2: Evolución de $N(t)$

Con esto logramos disminuir la población tumoral en 6,25 % lo cual es un buen resultado para un modelo que considera solo variables temporales y uniformidad en el tratamiento en términos de la aplicación que recibe cada célula tumoral de medicamentos.

El gráfico de la evolución de $N(t)$ se encuentra en la Figura 2.2 y podemos notar que los periodos de tiempos críticos son nuevamente fundamentales en la disminución de la población tumoral pues estos representan discontinuidades dentro de la curva por lo tanto dentro del análisis de sensibilidad presentado en 2.3 se analizará el efecto de modificar este patrón de tiempos característicos.

Por último, la otra variable que se debía encontrar en el problema era $v(t)$ que representa la cantidad de medicamentos en el tiempo t . Esta variable en particular es importante mantenerla dentro de un buen margen de control debido a que saturar la toxicidad del paciente puede traer consigo daños colaterales debido a la cantidad de medicamentos y capacidad fisiológica del paciente. En la figura 2.3 se encuentra el comportamiento de la cantidad de medicamento el cual tiene mucho sentido con el control $u(t)$ encontrado debido a que la cantidad de medicamento en el cuerpo se estabiliza luego de pasar un cierto periodo ya que el control permanece constante y las células están siendo extintas en tal periodo, además hasta la semana 2 se puede ver lo fuerte que es el tratamiento en términos de que la persona puede acumular mucha toxicidad en el cuerpo ya que el crecimiento de $v(t)$ es muy grande, esto se controla mediante la cota 1.7.

2.3. Análisis de sensibilidad

Es importante dentro del contexto de la teoría del control conocer como las perturbaciones al sistema dinámico de estudio afectan a las variables de control y su estabilidad, para esto se realizarán variaciones sobre los parámetros del modelo y se presentarán sus gráficos asociados.

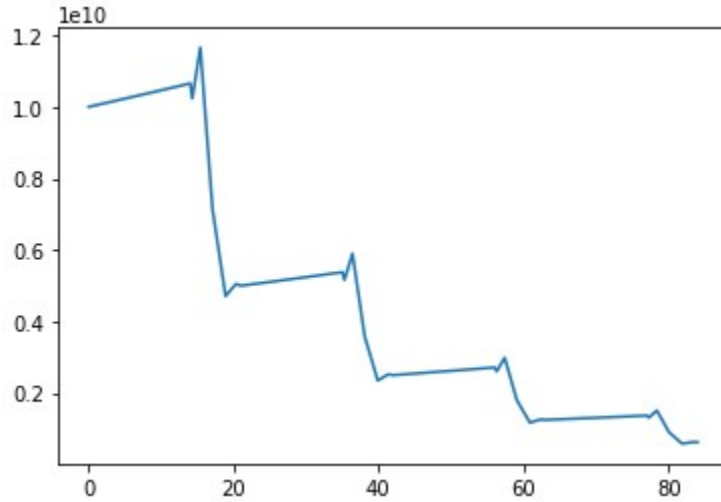


Figura 2.2: Cantidad de células tumorales $N(t)$ controladas por $u(t)$

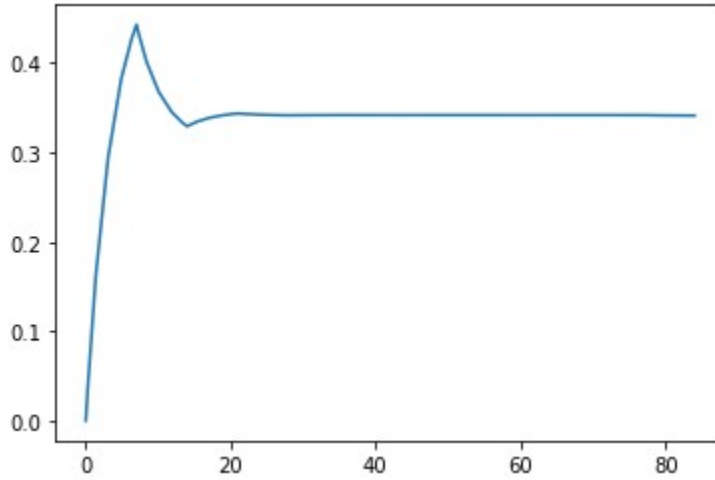


Figura 2.3: Cantidad de medicamento $v(t)$

2.3.1. Cambio de tiempos característicos

La restricción (1.17) nos da la posibilidad de tener supervisión del tratamiento en cada cierta cantidad de tiempo, ante esto es natural preguntarse si ante una mayor supervisión del decrecimiento se logran obtener buenos resultados en la reducción de la población tumoral.

Para esto consideremos que supervisamos la restricción (1.17) en cada elemento finito, es decir, imponer que el tratamiento cumpla que

$$N(t_{i+1}) \leq \eta N(t_i) \quad i \in \{0, 1, \dots, 11\}$$

Con $t_i = 7i, i \in \{0, \dots, 12\}$. Aquí podemos notar que es de vital importancia tener una buena supervisión del tratamiento pues al revisar cada semana la población tumoral logra disminuir a un 0.05% de la población original, esto se puede visualizar en la Figura 2.4.

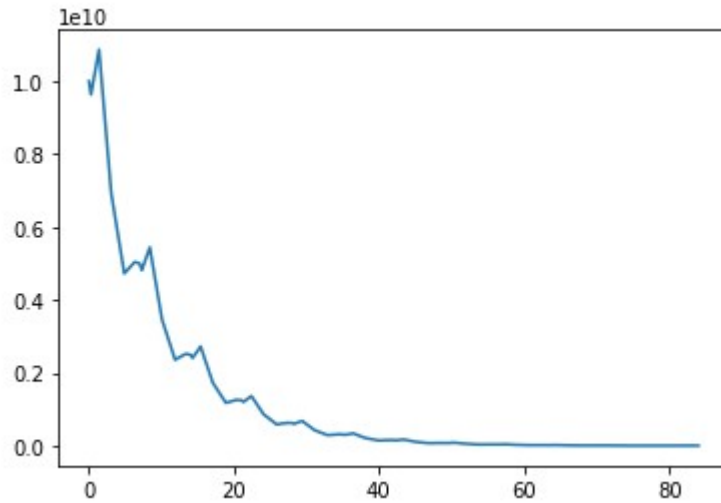


Figura 2.4: Revisión en mayor cantidad de tiempos característicos

2.3.2. Variación en la tasa de reducción en tiempos característicos (η)

Recordemos que la tasa de variación η representa el decrecimiento en los tiempos característicos del tamaño tumoral, en los resultados anteriores se consideró que el tamaño se reducía a la mitad en los tiempos característicos, es decir, $\eta = 0,5$. Para el análisis de sensibilidad consideremos a η como 1, $1/4$ y $1/8$.

Para $\eta = 1$ en porcentaje se tiene un 100 % de disminución de la cantidad de células cancerígenas, esto implica un cambio significativo con respecto a los resultados originales con $\eta = 0,5$ pues solo se lograba reducir un 6 %, el problema de aquello es que esto se puede considerar un tratamiento muy agresivo para el paciente dado que existen muchas oscilaciones en $N(t)$ por lo que las variaciones de nivel de células cancerígenas varía en el tiempo con mucha frecuencia. Esto se puede apreciar en la Figura 2.5a.

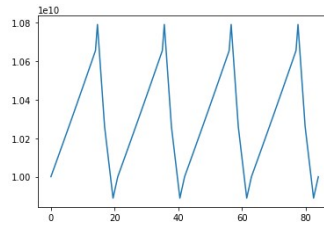
En las figuras 2.5b y 2.5c podemos ver el comportamiento con $\eta = 0,125$ y $\eta = 0,25$ y podemos notar que se logra disminuir la población celular pero en menor medida que en el caso $\eta = 1/2$ pues se disminuye menos de un 1 %.

Los resultados de $N(T)$ se presentan en la tabla 2.3

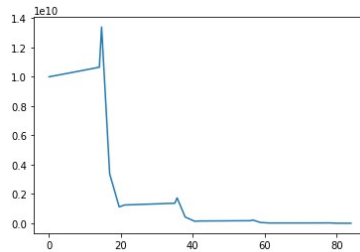
Cantidad final de células	η
39062502	0.25
2441406	0.125
10000000399	1

Cuadro 2.3: Variación de η y cantidad final de células

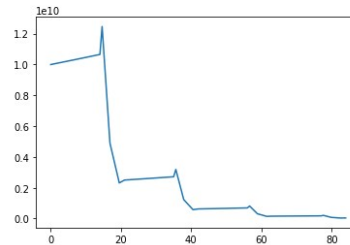
Esto nos hace notar que lo relevante de este parámetro es que controla la agresividad del tratamiento pues al hacer la variación del parámetro se puede ver que para valores mayores de η se reduce más la población celular.



(a) $N(t)$ con $\eta = 1$



(b) $N(t)$ con $\eta = 0,125$

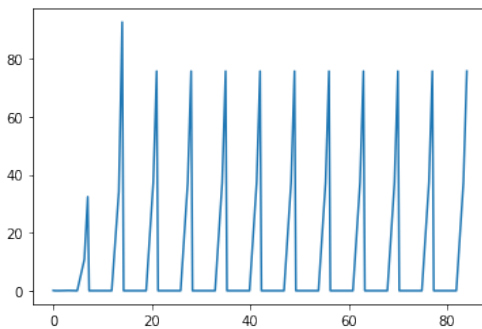


(c) $N(t)$ con $\eta = 0,25$

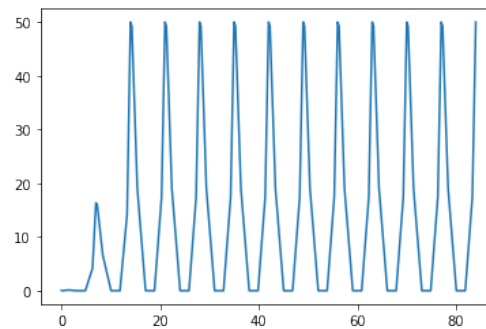
2.3.3. Restricción sobre los grados de libertad del control

Con el comando `reduce_collocation_points` de `pyomo` es posible pedir que el control sea constante a trozos, vamos a presentar la situación en que el control no tiene tal condición y puede tener comportamientos continuos, esto se hace más complejo implementar el sistema de inyecciones y en términos prácticos no es posible inyectar cantidades no lineales de medicamentos a menos que se tenga una maquina capaz de realizar esta labor.

Para el caso de $u(t)$ vemos que ocurren oscilaciones periódicas de la variable las cuales tambien inducen este tipo de oscilación en la cantidad de medicamento presente el cuerpo $v(t)$ los gráficos se pueden encontrar en las figuras 2.5a y 2.5b.



(a) Control $u(t)$ sin restricción en grados de libertad (b) Cantidad de medicamentos asociados al control 2.5a



A pesar de estas oscilaciones en las variables es posible notar que $N(t)$ sigue preservando el mismo comportamiento, es decir, aplicar un control oscilante y mucho más costoso en términos de capacidad de cómputo nos lleva al mismo resultado de la función objetivo lo cual tiene sentido del hecho que por resultados teóricos tenemos unicidad del mínimo, con esto podemos notar que se puede encontrar un modelo a partir de

los requerimientos médicos de la persona pues este último control con 1 solo grado de libertad se desactiva en ciertos instantes por lo que tiene aspectos mucho más parecidos a un tratamiento común de cáncer.

2.4. Conclusiones y extensiones

Con esto hemos construido un sistema de control de quimioterapias para tratamientos del cáncer mediante herramientas de optimización no lineal comprendiendo la dinámica del fenómeno y sus diferentes aspectos numéricos.

- Es posible caracterizar los tratamientos por quimioterapias para cada persona ajustando parámetros del modelo a partir de constantes fisiológicas, con esto se puede automatizar el proceso de una quimioterapia y brindar soluciones para planificaciones de terapias.
- Supervisar un tratamiento sin saturar la toxicidad de una persona activando y desactivando las inyecciones da mejores resultados que solo considerar un tratamiento de inyecciones constantes.
- El modelo de Gompertz que representa un crecimiento de células tumorales se puede estabilizar en una cantidad finita de tiempos mediante la teoría del control óptimo.

Bibliografía

- [1] R.B. Martin. Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy. *Automatica*, 28(6):1113 – 1123, 1992.
- [2] PW Sullivan and SE Salmon. Kinetics of tumor growth and regression in igg multiple myeloma. *The Journal of clinical investigation*, 51(7):1697—1708, July 1972.
- [3] William E. Hart, Carl D. Laird, Jean-Paul Watson, David L. Woodruff, Gabriel A. Hackebeil, Bethany L. Nicholson, and John D. Sirola. *Pyomo—optimization modeling in python*, volume 67. Springer Science & Business Media, second edition, 2017.
- [4] William E Hart, Jean-Paul Watson, and David L Woodruff. Pyomo: modeling and solving mathematical programs in python. *Mathematical Programming Computation*, 3(3):219–260, 2011.
- [5] Colin McGregor, Jonathan Nimmo, and Wilson Stothers. Chapter 16 - integration—methods and applications. In Colin McGregor, Jonathan Nimmo, and Wilson Stothers, editors, *Fundamentals of University Mathematics (Third Edition)*, pages 381 – 409. Woodhead Publishing, third edition edition, 2010.
- [6] L. T. Biegler. Nonlinear programming - concepts, algorithms, and applications to chemical processes. In *MOS-SIAM Series on Optimization*, 2010.
- [7] Walter Gautschi and Shikang Li. Gauss—radau and gauss—lobatto quadratures with double end points. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 34(3):343 – 360, 1991.