

Optymalizacja dawkowania leku przy leczeniu raka

Tomasz Kanas

19 marca 2020

Lek zabija komórki raka, ale szkodzi też pacjentowi. Ponadto niektóre komórki mogą się uodpornić na lek. Kiedy i w jakich dawkach podawać lek, aby zmaksymalizować jego skuteczność?

To niezbyt precyzyjne

Jak działa ten lek? Od czego zależy skuteczność? Co to znaczy skuteczność?

Może lepiej byłoby odwołać się do pojęcia, które pojawia się w modelu?

- Pacjent ma pewien **stan** zdrowia.
- Ten **stan** zmienia się w czasie.
- Zmiana **stanu** zależy od dawkowania leku.
- Nie można przekroczyć maksymalnej dawki leku.
- Mamy pewną **funkcję celu** która dla danego dawkowania i przebiegu leczenia zwróci jak dobrze nam poszło.

Problem optymalnego sterowania

Chyba warto zaznaczyć, że szukane "g" jest funkcją, być może nieciągłą.

Oznaczenie niekonsekwentne.



$\min_g J(X, g)$ gdzie

$$\dot{X}(t) = F(X, g, t), 0 \leq t \leq T$$

$$X(0) = x_0$$

$$\forall_t 0 \leq g(t) \leq c_{max}$$

- X — stan
- g — sterowanie
- F — dynamika układu
- J — funkcja celu

Na nast. slajdzie będzie V , a nie X .

Nie będzie też już "schemat zdrowsze".

$$V_1' = \lambda_1 V_1 F\left(\frac{V_1 + \alpha_{12} V_2}{K}\right) - \beta_1 V_1 g$$

$$V_2' = \lambda_2 V_2 F\left(\frac{V_2 + \alpha_{21} V_1}{K}\right) - \beta_2 V_2 g$$

$$K' = -\mu K + (V_1 + V_2) - d(V_1 + V_2)^{2/3} K - \beta K g$$

- g — stężenie leku (sterowanie)
- V_1 — Komórki guza podatne na lek
- V_2 — Komórki guza odporne na lek
- K — Unaczynienie
- J — Funkcja celu

$$J(V_1, V_2, K, g) = \int_0^T V_1(t) + V_2(t) dt + \omega \int_0^T G\left(\frac{V_2(t) - V_1(t)}{\epsilon}\right) dt$$

$$F = -\ln, \quad G = \frac{1+\tanh}{2} \quad \alpha, \beta, \lambda, \mu, d, \omega, \epsilon, g_{max}, T \text{ — stałe (znane)}$$

Na nast. slajdzie pomyślałoby się wyjście, o co chodzi z minimalizacją tej funkcji.

- Problem optymalnego sterowania wygląda na bardzo ogólny i w ogólności trudny do rozwiązania.
- Model wygląda na dość skomplikowany.

Wniosek

Trzeba trochę uprościć problem.

↑ Pan nie upraszcza Problemu, tylko będzie szukać rozwiązanie przybliżonego które zdefiniujemy jako rozwiązanie Problemu Przybliżonego z nast. slajdu

Dyskretyzacja Problemu.

- Weźmy pewien skończony zbiór punktów w czasie:

$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n = T$$

- ~~Założmy, że sterowanie jest stałe między tymi punktami.~~ *będziemy przybliżać funkcję kontrolną stałą*
- Mając takie sterowanie możemy numerycznie ~~rozwiązać~~ *obliczyć przybliżone* równanie różniczkowe ~~oraz~~ *obliczyć* funkcję celu.

Podsumowując

Musimy już tylko zapisać funkcję celu w zależności od wartości na przedziałach i znaleźć minimum.

NLP — Optymalizacja nieliniowa (NonLinear Programming)

↑ chyba wstępną po prostu: "zadanie dyskretne jako zadanie
optym. nieliniowej z ogr."

$\min_x J(x)$ przy zachowaniu

z ograniczeniami
↓ "z" czy "x"
 $f(z) = 0$

$g(z) \leq 0$ czy to nasze
sterowanie?
 $\forall i: 0 \leq x_i \leq x_{max}$

- J — funkcja celu
- f — ograniczenia
równościowe *jakie?*
- g — ograniczenia
nierównościowe *j.v.?*

Spostrzeżenie

Ten problem, jak wiemy, nadal nie jest prosty w rozwiązaniu, ale przynajmniej istnieją gotowe biblioteki które mogą rozwiązać go za nas.

Plan rozwiązania

Nie sprezyrowat Pan, jakie ostatecznie zadanie chce rozwiązywać!..

Apolsynagje prowadzące do

- ~~Srowadzenie problemu do zadania optymalizacji nieliniowej~~ ✓
p.n. skończonego wymiaru.
- Implementacja ~~rozwiązania~~ w MATLAB-ie z wykorzystaniem gotowych narzędzi do optymalizacji nieliniowej.
- Znalezienie parametrów przy których optymalizacja zbiega i daje możliwie dobry wynik.
- Testy numeryczne metody — weryfikacja.
- Opis rozwiązania wraz z motywacją dokonanych wyborów, dyskusją i krytyką otrzymanych wyników.

Możliwe problemy

- skończonego wymiarem*
- Problem może okazać się za duży i skomplikowany ~~dla tak prostego podejścia~~.
 - Interesuje nas minimum globalne, a narzędzia znajdują zwykle minimum lokalne, więc trzeba znaleźć dobry punkt startowy.
 - W praktyce, ~~często optymalne sterowanie jest nieciągłe~~, co ~~może zmniejszyć dokładność wyniku i tempo zbieżności~~.
może być
 - Jak mierzyć poprawność otrzymanego wyniku?

być świadkiem [jakiś konkretny] problemów?

lub użyć innych algorytmów?

Pomysły jak poprawić rozwiązanie

↑
trochę merges, chodzi raczej o
zmniejszenie czasu symulacji...

- Przybliżanie splajnem (funkcją ciągłą, kawałkami wielomianową) zamiast funkcją kawałkami stałą. ← to też splajn!
- Automatyczne znajdowanie odpowiednio gęstego zbioru punktów i odpowiednich stopni wielomianów na przedziałach.
- Automatyczne szukanie najlepszego punktu startowego. ← meks
- Modyfikacja algorytmów optymalizacji nieliniowej.
- Wyliczenie różnych (dostępnych w literaturze) miar błędu i analiza wpływu parametrów na nie.

Koniec

↑ usunąć.

Dziękuję za uwagę