Optymalizacja dawkowania leku przy leczeniu raka

Tomasz Kanas

25 marca 2020

Problem

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?

Bardziej formalnie

- Pacjent ma pewną ilość komórek nowotworowych.
- Pewna część z tych komórek jest odporna na lek.
- Liczba komórek nowotworowych zmienia się w czasie.
- Tempo zmian 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

Szukana jest funkcja $g : [0, T] \to \mathbb{R}$ taka, że:

$$\min_g J(V, g) \text{ gdzie}$$

$$\dot{V}(t) = F(V, g, t),\ 0 \le t \le T$$

$$V(0) = v_0$$

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

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

Model

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

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

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

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

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

$$F(x) = -\ln(x),\ G(x) = \frac{1 + \operatorname{tgh}(x)}{2}$$

$\alpha, \beta, \lambda, \mu, d, \omega, \epsilon, g_{max}, T$ — stałe (znane)

Pierwsze spostrzeżenia

- Problem optymalnego sterowania wygląda na bardzo ogólny i w ogólności trudny do rozwiązania.
- Model wygląda na dość skomplikowany.
- Obliczenie wartości J dla danego sterowania wymaga rozwiązania skomplikowanego równania różniczkowego.
- Wartość J zależy od funkcji, czyli zadanie optymalizacji jest nieskończenie wymiarowe.

Wniosek

Musimy zadowolić się rozwiązaniem przybliżonym. Zdefiniujmy więc problem przybliżony.

Dyskretyzacja czasu

- Weźmy pewien skończony zbiór punktów w czasie:

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

- Będziemy przybliżać sterowanie funkcją kawałkami stałą z węzłami w wybranych punktach.
- Mając takie sterowanie możemy numerycznie obliczyć przybliżone rozwiązanie równania różniczkowego, oraz obliczyć funkcję celu.

Podsumowując

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

Optymalizacja nieliniowa z ograniczeniami

$\min_x J(x)$ z ograniczeniami

$$f(x) = 0$$

$$h(x) <= 0$$

$$\forall_i 0 \leq x_i \leq x_{max}$$

- J — funkcja celu
- f — ograniczenia równościowe
- h — ograniczenia nierównościowe

Spostrzeżenie

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

Ostateczna forma zadania

$$\min_{x_1,\ldots,x_n} \hat{J}(x_1,\ldots,x_n) \text{ z ograniczeniami}$$

$$\forall_i 0 \le x_i \le x_{max}$$

Gdzie x_i to przybliżona wartość sterowania na przedziale $[t_{i-1}, t_i]$, $\hat{J}$ to numeryczne przybliżenie funkcji celu.

Plan rozwiązania

- Aproksymacja prowadząca do zadania optymalizacji nieliniowej w przestrzeń skończonego wymiaru.
- Implementacja 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

- Problem skończonego wymiaru może okazać się za duży i skomplikowany.
- Interesuje nas minimum globalne, a narzędzia znajdują zwykle minimum lokalne, więc trzeba znaleźć dobry punkt startowy, lub użyć innych algorytmów.
- Optymalne sterowanie może być nieciągłe, co może być źródłem błędów przybliżenia i powodować konieczność zagęszczenia siatki dyskretyzacji.
- Jak mierzyć poprawność otrzymanego wyniku?

Pomysły na zwiększenie rzędu aproksymacji

- Przybliżanie splajnem (funkcją ciągłą, kawałkami wielomianową), a nie tylko funkcją kawałkami stałą.
- Implementacja algorytmu szukającego odpowiednio gęstego zbioru punktów i odpowiednich stopni wielomianów na przedziałach.
- Uruchomienie rozwiązania dla wielu punktów startowych w celu znalezienia najlepszego.
- Dostosowanie algorytmów optymalizacji nieliniowej do tego zadania.
- Wyliczenie różnych (dostępnych w literaturze) miar błędu i analiza wpływu parametrów na nie.

Dziękuję za uwagę