

La Teoría de Control Aplicada a la Quimioterapia Contra el Cáncer

Andrés A. Barrea - Matias E. Hernández

Famaf, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

abarrea@famaf.unc.edu.ar

hernandez@famaf.unc.edu.ar

Abstract. En el presente trabajo partimos de una generalización de la ecuación de Gompertz para describir la dinámica de un tumor sometido a terapia, la correspondiente generalización describe la interacción entre el volumen del tumor y una cantidad que modela la angiogénesis. A partir de tal ecuación, una vez introducidos los resultados necesarios de la teoría de optimización multiobjetivo y la teoría de la viabilidad, estudiamos la optimización y la sustentabilidad de tratamientos de quimioterapia.

1 Introducción

La teoría de control tiene como finalidad estudiar de que manera se debe influir sobre procesos que transcurren naturalmente de manera tal que se puedan modificar para alcanzar determinados objetivos. La dinámica del proceso, o sistema, se describe matemáticamente mediante una ecuación diferencial, algebraica o en diferencias, y la forma de influir sobre el sistema se representa a través de una función, también denominada control, que actúa sobre la dinámica libre del sistema. Esta teoría presenta tres vertientes: *(i) Control Optimal*, que consiste en encontrar un control, entre un conjunto de controles admisibles, que minimice cierto funcional; *(ii) Viabilidad*, que consiste en buscar controles que mantengan el sistema dentro de un cierto conjunto; y *(iii) Controlabilidad*, que consiste en encontrar controles que a un tiempo final hagan que el sistema llegue a un determinado estado.

En el presente trabajo aplicaremos las vertientes *(i)* y *(ii)* a la dinámica de un tumor (sistema) sometido a terapia (control). Mediante la primera vertiente podremos estudiar la posibilidad de encontrar terapias que minimicen ciertos objetivos, como por ejemplo el tamaño promedio del tumor durante la terapia y la cantidad de drogas suministradas, y además responder a la cuestión de cómo deben suministrarse esas drogas. Esta última cuestión no ha sido muy estudiada, por otro lado el tema de la optimización usualmente se resuelve buscando controles singulares o bang-bang, nosotros en cambio vamos a discretizar el dominio del problema para luego resolver un problema de optimización.

Con la segunda vertiente podemos estudiar el problema de encontrar terapias mediante las cuales el tumor describa una determinada trayectoria cuando la misma se hace efectiva, por ejemplo encontrar una terapia a partir de la

cual el tumor decaiga exponencialmente. La importancia de esto radica en la nueva visión que se tiene del cáncer como enfermedad crónica con la cual el paciente pueda convivir, y que demanda el estudio de terapias que mantengan el tumor acotado durante cierto intervalo de tiempo o siguiendo una determinada trayectoria.

En la sección 2 se presenta el modelo matemático que describe la dinámica del tumor sometido a terapia. En la sección 3 se estudia el problema de la optimización de la quimioterapia. La sección 4 tienen como finalidad estudiar la sustentabilidad de la quimioterapia, y finalmente en la sección 5 se presenta la conclusión del trabajo.

2 Modelo de la Dinámica del Cáncer

Los experimentos *in vivo* sugieren que hasta alcanzar un tamaño de entre 1 y 3 mm de diámetro, los tumores crecen avascularmente. Después el tumor desarrolla vasos sanguíneos que utiliza para disponer de más nutrientes. Este proceso se conoce como angiogénesis, y puede tener como consecuencia la metástasis. La metástasis es el proceso durante el cual las células cancerosas viajan a través de los vasos sanguíneos y colonizan otros órganos.

Una de las más importantes técnicas contra el cáncer es la quimioterapia, que consiste en la administración de drogas que actúan sobre las células limitando sus nutrientes, por intoxicación o impidiendo que se reproduzcan. A continuación vamos a presentar un modelo [2] que describe la dinámica de un tumor sometido a una terapia que combina agentes anti-angiogénesis y agentes citotóxicos. Los agentes anti-angiogénesis actúan destruyendo vasos sanguíneos o inhibiendo el crecimiento de las células endoteliales, que son las que recubren dichos vasos. De este modo se estaría limitando el suministro de nutrientes hacia el tumor, y en consecuencia su crecimiento. Como su nombre lo indica los agentes citotóxicos destruyen las células por intoxicación.

Un modelo que se viene utilizando desde hace décadas para describir la dinámica de un tumor que crece libremente es el modelo de Gompertz [5], cuya ecuación es:

$$\dot{p} = -\xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{\theta} \right), \quad (1)$$

donde $p(t)$ es el volumen del tumor en el tiempo t . Según esta ecuación el tamaño del tumor crece tendiendo a un valor límite, θ , que se puede interpretar como la capacidad de carga del tumor en su medio. Como el crecimiento del tumor depende de la vascularización producida por la angiogenesis, se puede suponer que la capacidad de carga es una función $q(t)$ que representa el tamaño máximo del tumor potencialmente sustentable por la vascularización en el tiempo t . De este modo la ecuación de crecimiento (1) toma la forma:

$$\dot{p} = \xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{q(t)} \right). \quad (2)$$

Ahora consideremos el accionar de dos controles sobre la dinámica del tumor. Denotaremos por $u(t)$ y $v(t)$ las concentraciones de las drogas anti-angiogénesis y citotóxicas en el tiempo t respectivamente. El desarrollo de la red vascular depende de un balance entre factores estimuladores e inhibidores (como pérdida espontánea de vasos funcionales o la acción de agentes anti-angiogénesis suministrados en forma de drogas). La ecuación diferencial propuesta para $q(t)$ es:

$$\dot{q}(t) = bp(t) - dp^{2/3}(t)q(t) - \mu q(t) - \gamma u(t)q(t), \quad (3)$$

donde $bp(t)$ representa los efectos pro-angiogénesis estimulados por el tumor, $dp^{2/3}(t)q(t)$ el efecto de factores endógenos anti-angiogénicos, $\mu q(t)$ representa la pérdida espontánea de vasos, la cual es muy pequeña o nula, y $\gamma u(t)q(t)$ corresponde a la pérdida de vasos debido a la terapia.

El modelo propuesto adopta la forma:

$$\begin{cases} \dot{p}(t) = \xi p(t) F\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \varphi v(t)p(t), \\ \dot{q}(t) = b\theta(v(t))p(t) - I(p(t))q(t) - \mu q(t) - \gamma u(t)q(t) - \eta v(t)q(t), \\ (p(0), q(0)) = (p_0, q_0). \end{cases} \quad (4)$$

donde $0 \leq \eta \leq \varphi$.

3 Optimización Multiobjetivo

Una de los principales limitantes de la quimioterapia son los efectos colaterales asociados a la misma. Es por eso que se plantea el problema de minimizar el tamaño promedio del tumor durante la terapia así como también la cantidad de droga utilizada, claramente ambos objetivos están en conflicto pues cuando minimizamos uno el otro se maximiza. En lenguaje matemático podemos escribir nuestro problema como:

$$\min_{(u,v)} (f_1(u, v), f_2(u, v)) \quad (5)$$

sujeto a

$$(u(t), v(t)) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}], \forall t \in [0, T]$$

donde u_{max} y v_{max} son las cantidades máximas de u y v respectivamente; $[0, T]$ es el período de tiempo en el cual se hace efectiva la terapia; y

$$f_1(u, v) = \|u\|_{L^2([0,T])}^2 + \|v\|_{L^2([0,T])}^2,$$

$$f_2(u, v) = \|p\|_{L^2([0,T])}^2 + \|q\|_{L^2([0,T])}^2.$$

Utilizamos $L^2_{[0,T]}$ para denotar el conjunto $\{x : [0, T] \rightarrow \mathbb{R} : \int_0^T |x(t)|^2 dt < \infty\}$, sobre este espacio se define la norma $\|x\|_{L^2([0,T])} \doteq \left(\int_0^T |x(t)|^2 dt\right)^{1/2}$.

Para que (5) tenga un sentido completo debemos indicar que significa “min” cuando $f : \mathbb{R}^H \rightarrow \mathbb{R}^M$ en dicho problema. A continuación describimos brevemente en que consiste un problema de optimización multiobjetivo.

La formulación general de un problema de optimización multiobjetivo es:

$$\min_x F(x) = [f_1(x), f_2(x), \dots, f_M(x)] \quad (6)$$

$$g_j(x) \leq 0, \quad j = 1, 2, \dots, J, \quad (7)$$

$$h_i(x) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, I, \quad (8)$$

$$x_h^l \leq x_h \leq x_h^u, \quad h = 1, 2, \dots, H, \quad (9)$$

donde $f_1(x), f_2(x), \dots, f_M(x)$ se denominan funciones objetivos, h_i y g_j son las restricciones de igualdad y desigualdad respectivamente. Los valores x_h^u y x_h^l son cotas superiores e inferiores de x_h respectivamente. Al conjunto de puntos que satisfacen las restricciones (7), (8) y (9) lo denotaremos Ω . La solución $\frac{1}{2}$ n de un problema de este tipo, se conoce como pareto optimal.

Definición 1. Un vector $x = (x_1, \dots, x_H) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^H$ domina a otro $y = (y_1, \dots, y_H)$ si y solo si $\forall i \in \{1, \dots, M\}, f_i(y) \geq f_i(x)$, y también se verifica que $\exists j \in \{1, 2, \dots, M\} : f_j(x) < f_j(y)$. Esto se indica $x \succeq y$.

Definición 2. Un vector $x^* = (x_1^*, \dots, x_H^*) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^H$ es un pareto optimal si $\neg(\exists y \in \Omega : x^* \succeq y)$.

Denotaremos por P al conjunto de Paretos óptimos, y por $F(P)$ a su imagen a través de F , lo cual se conoce como frente de Pareto.

3.1 Métodos de Suma con Pesos

Los problemas de optimización multiobjetivo como (6)-(9) están dentro de lo que se conoce como problemas de toma de decisión, puesto que en tal caso debe elegirse una acción teniendo en cuenta dos o más objetivos en conflicto. Los métodos que se utilizan para resolver (6)-(9) se clasifican en (i) *métodos a posteriori* y (ii) *métodos a priori*.

Los métodos a posteriori aproximan el frente de Pareto para luego tomar una decisión sobre el conjunto de Paretos optimales. Por su parte los métodos a priori representan la toma de decisión de alguna manera, por ejemplo con una función, antes del proceso mediante el cual se encuentra la solución del problema de optimización multiobjetivo, que en este caso consiste de un único Pareto optimal.

Dadas las características de los problemas que nos interesan nosotros utilizaremos métodos a posteriori, particularmente el *método de suma con pesos*.

El método de suma con pesos consiste en resolver:

$$\min_{x \in \Omega} \sum_{i=1}^M w_i f_i(x) \quad (10)$$

Verificándose que $0 \leq w_i \leq 1, i = 1, \dots, M$, y $\sum_{i=1}^M w_i = 1$. Cada w_i se denomina peso y representa la importancia que se le da al objetivo f_i .

El siguiente teorema expresa que ante una elección de pesos positivos, toda solución de (10) es una Pareto optimal de (6)-(9).

Teorema 1. Si $w_i > 0, i = 1, \dots, M$; entonces, toda solución de (10) es un Pareto optimal de (6)-(9).

Proof. Supongamos que $x^* \in \Omega$ es una solución del problema (10) con pesos positivos, y que no es un Pareto optimal del problema (6)-(9). En tal caso existe $x \in \Omega$ tal que $f_i(x) \leq f_i(x^*), i = 1, \dots, M$, y $f_j(x) < f_j(x^*)$ para algún j . Como cada $w_i > 0, i = 1, \dots, M$, tenemos que $\sum_{i=1}^M w_i f_i(x) < \sum_{i=1}^M w_i f_i(x^*)$, y esto contradice que x^* sea una solución de (10). Luego x^* es un Pareto optimal de (6)-(9). ■

Haciendo variar los pesos y resolviendo el problema de optimización (10) podemos utilizar el método de suma con pesos para aproximar el frente de Pareto del problema (6)-(9).

3.2 Formulación del Problema de Optimización de Quimioterapia

Para resolver numericamente el problema (5) vamos a discretizar el dominio $[0, T]$ en n subintervalos de longitud $h = T/n$. Luego encontraremos una solución aproximada del problema (5) si encontramos un vector $(\tilde{u}, \tilde{v}) \in \mathbb{R}^{2n}$ que minimice $(\tilde{f}_1(\tilde{u}, \tilde{v}), \tilde{f}_2(\tilde{u}, \tilde{v}))$ sujeto a $(\tilde{u}_i, \tilde{v}_i) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}], i = 1, 2, \dots, n$. Donde \tilde{f}_1 y \tilde{f}_2 son las versiones discretas de los objetivos f_1 y f_2 respectivamente, y se obtienen de aproximar las normas $\|u\|_{L^2([0,T])}^2, \|v\|_{L^2([0,T])}^2, \|p\|_{L^2([0,T])}^2$ y $\|q\|_{L^2([0,T])}^2$ aproximando las integrales que las mismas involucran mediante el método trapezoidal. Por otro lado $\tilde{u}_i = u(t_i), \tilde{v}_i = v(t_i), \tilde{u} = (u_i)_{i=1}^n$, y $\tilde{v} = (v_i)_{i=1}^n$.

De este modo llegamos al problema de optimización:

$$\min_{(\tilde{u}, \tilde{v}) \in \mathbb{R}^{2n}} F((\tilde{u}, \tilde{v})) = (\tilde{f}_1(\tilde{u}, \tilde{v}), \tilde{f}_2(\tilde{u}, \tilde{v})) \quad (11)$$

sujeto a

$$(\tilde{u}_i, \tilde{v}_i) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}], \forall i = 1, 2, \dots, 2n.$$

En la próxima sección utilizaremos el método con pesos para encontrar numéricamente el frente de Pareto del problema (5) resolviendo el problema:

$$\min_{(\tilde{u}, \tilde{v}) \in \mathbb{R}^{2n}} \sum_{i=1}^2 w_i \tilde{f}_i(\tilde{u}, \tilde{v}) \quad (12)$$

6

sujeto a

$$(\tilde{u}_i, \tilde{v}_i) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}], \forall i = 1, 2, \dots, 2n.$$

donde cada $w_i \geq 0$, y $w_1 + w_2 = 1$. Haciendo variar w_1 desde 1 hasta 0 con un determinado paso resolvemos (12) y obtenemos así una aproximación del frente de Pareto. Como ya hemos dicho w_1 y w_2 se denominan pesos e indican la importancia que le damos a cada objetivo.

3.3 Resultados Numéricos

En esta sección resolveremos numéricamente el problema (5) para una terapia de 6 días, es decir $T = 6$. La condición inicial es $(p_0, q_0) = (12000, 15000)$, tanto p como q se miden en mm^3 , puesto que es el tamaño que muchas veces posee un tumor al ser detectado.

El cuadro 1 muestra los valores de los parámetros utilizados y sus respectivas unidades.

Table 1. Parámetros del tumor

Símbolo	Representa	Unidades	Valor utilizado
p	Volumen del tumor	mm^3	
q	Capacidad de soporte	mm^3	
ξ	Parámetros de crecimiento del tumor	[días ⁻¹]	0.084
b	Parámetros de estimulación	[días ⁻¹]	5.85
μ	Muerte de vasos por causas naturales	[días ⁻¹]	0.02
u	Control de angiogénesis	[mg de dosis/kg]	
u_{max}	Máximo valor de u	[mg de dosis/kg]	75
v	Control del Tumor	[mg de dosis/kg]	
v_{max}	Máximo valor de v	[mg de dosis/kg]	1-2
γ	Antiangiogénesis	[mg de dosis/kg]días ⁻¹	0.15
φ	Muerte citotóxica del tumor	[mg de dosis/kg]días ⁻¹	0.1
η	Muerte citotóxica de la vascularización	[mg de dosis/kg]días ⁻¹	0-0.1

En la figura 2 podemos observar una aproximación numérica del frente de Pareto obtenida al hacer variar w_2 desde 0 hasta 1. Cuando $w_2 = 0$ y $w_1 = 1$, estamos dando todo el peso a minimizar la cantidad total de drogas suministradas. A medida que va aumentando el valor de w_2 más peso le estaremos dando a disminuir el tamaño medio del tumor y por lo tanto menos peso a minimizar la cantidad total de droga suministrada durante la terapia. Si $w_2 = w_1 = 1/2$, entonces a ambos objetivos se les da el mismo peso. Finalmente cuando $w_2 = 1$ y $w_1 = 0$ se le estaría dando todo el peso a minimizar el objetivo f_2 .

Una de las cuestiones sin resolver en el problema de la quimioterapia es la forma de suministrar las drogas, algunos afirman que es preferible dar mucha droga al comenzar la terapia para ir disminuyendo las dosis al finalizar la misma

mientras que otros sostienen lo contrario. Intentando dar respuesta a esa cuestión vamos a exhibir algunos de los controles encontrados para diferentes pesos y observaremos que siempre la terapia se suministra de mayor a menor durante el período $[0, T]$.

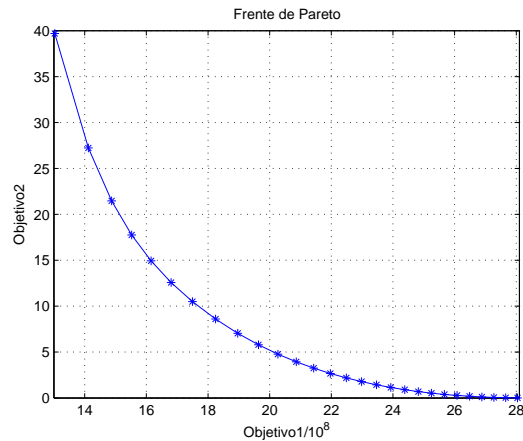


Fig. 1. Frente de Pareto.

A continuación presentamos la dinámica que sigue el tumor en respuesta a algunos de los controles obtenidos al considerar diferentes valores para los pesos. Podemos observar que a medida que le damos más peso al objetivo f_2 como era de esperar aumenta el objetivo f_1 . El control correspondiente al tumor se debe suministrar en mayor cantidad al comienzo de la terapia para luego ir disminuyendo casi hasta el final de la misma donde se observa un aumento. Con respecto al control anti-angiogénesis, los resultados muestran que la misma se mantiene relativamente estable a lo largo de la terapia y presenta un aumento al finalizar la misma.

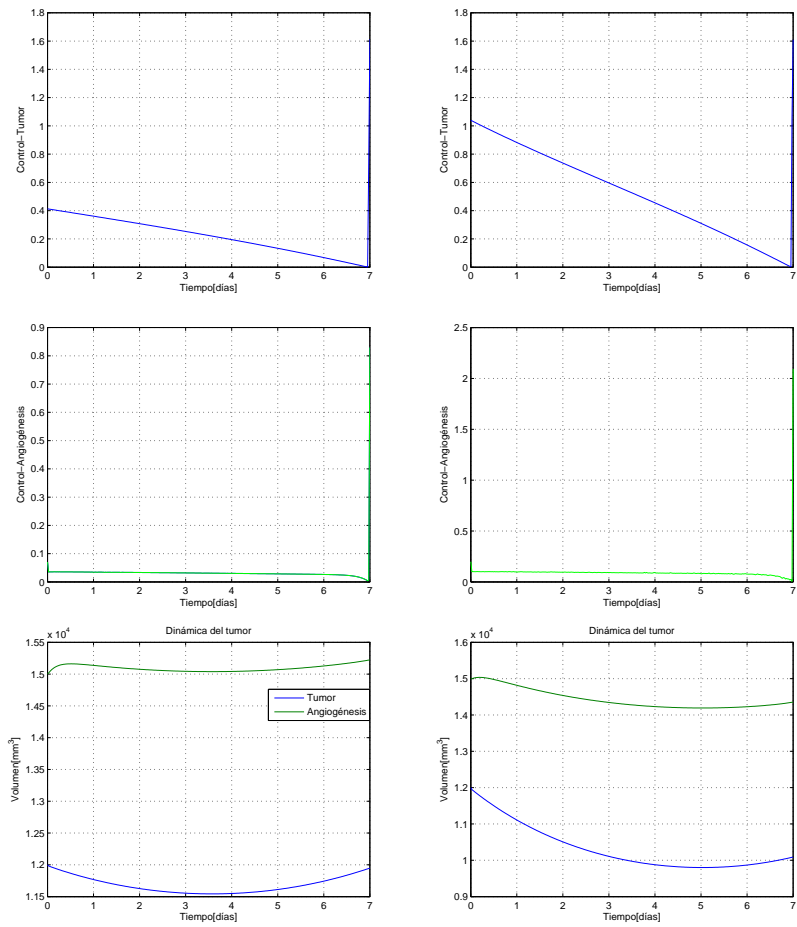


Fig. 2. A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_1 = 0.75$, $w_2 = 0.25$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_1 = 0.5$, $w_2 = 0.5$.

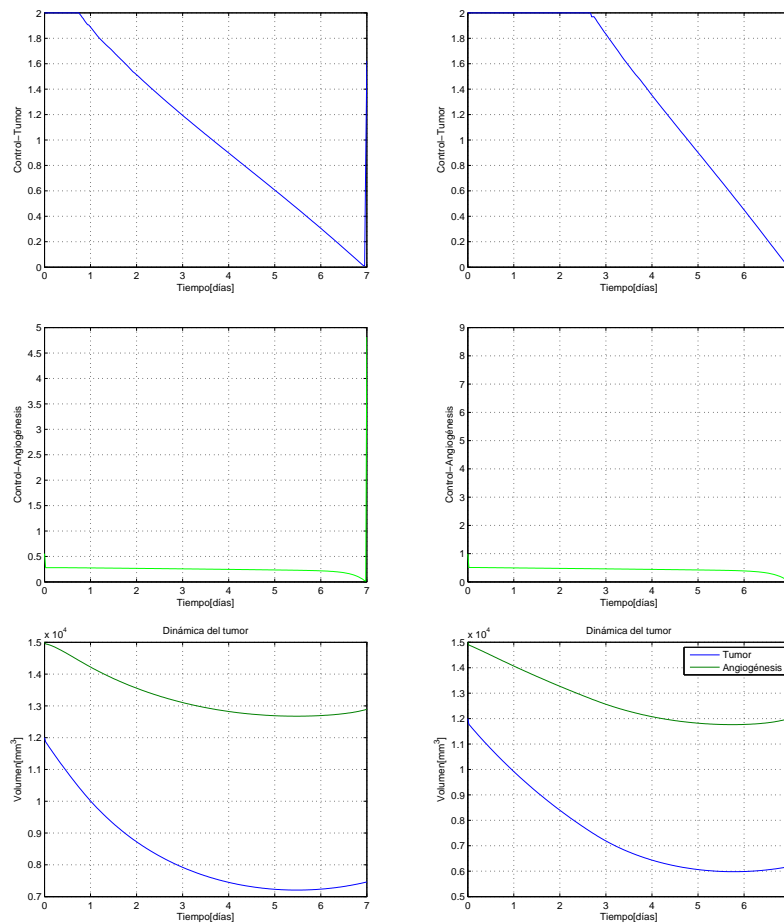


Fig. 3. A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_1 = 0.25$, $w_2 = 0.75$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_1 = 0.15$, $w_2 = 0.85$.

4 Teoría de Viabilidad

Viabilidad es la capacidad de un sistema de conservar condiciones de existencia a lo largo del tiempo. A continuación vamos a describir, en un marco discreto en el tiempo, los puntos de esta teoría utilizamos en nuestro trabajo.

Definición 3. Se define un sistema dinámico mediante la ecuación:

$$\begin{cases} x(t+1) = F(t, x(t), u(t)), & t = t_0, t_0 + 1, \dots, T - 1, \\ x(t_0) = x_0. \end{cases} \quad (13)$$

En la ecuación anterior $t \in \mathbb{N}$ representa el tiempo, y corre desde el tiempo inicial t_0 hasta el tiempo horizonte T el cual puede ser finito o infinito; $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ se conoce como estado del sistema, y es un punto en un espacio de estados \mathbb{X} , usualmente $\mathbb{X} = \mathbb{R}^n$; $u(t) = (u_1(t), \dots, u_p(t))$ es el control o decisión, es un punto de un espacio de controles \mathbb{U} , también usualmente $\mathbb{U} = \mathbb{R}^p$; $F : \mathbb{N} \times \mathbb{X} \times \mathbb{U} \rightarrow \mathbb{X}$ representa la evolución del sistema; y finalmente x_0 representa el estado inicial del mismo.

Una trayectoria de estados es una sucesión de la forma:

$$x(\cdot) \doteq (x(t_0), x(t_0 + 1), \dots, x(T)), \quad x(t) \in \mathbb{X}$$

y una trayectoria de decisiones o control es una sucesión de la forma:

$$u(\cdot) \doteq (u(t_0), u(t_0 + 1), \dots, u(T - 1)), \quad u(t) \in \mathbb{U}$$

El espacio de trayectorias es $\mathbb{X}^{T+1-t_0} \times \mathbb{U}^{T-t_0}$ y consiste de las trayectorias de estado y control:

$$(x(\cdot), u(\cdot)) \doteq (x(t_0), x(t_0 + 1), \dots, x(T), u(t_0), u(t_0 + 1), \dots, u(T - 1)).$$

Tanto sobre los estados como sobre las decisiones se imponen restricciones, en la práctica esto están relacionado con el hecho de que el sistema mantenga a través del tiempo condiciones de existencia; por ejemplo se puede requerir que cierta especie mantenga el número de individuos mayor que una cierta cantidad, que la concentración de CO_2 se mantenga por debajo de un cierto umbral o que el tamaño de un tumor está acotado.

Restricciones Sobre Las Decisiones. Se pide que:

$$u(t) \in \mathbb{B}(t, x(t)), \quad t = t_0, t_0 + 1, \dots, T - 1, \quad (14)$$

donde el conjunto $\mathbb{B}(t, x(t)) \subseteq \mathbb{U}$, puede estar definido por condiciones de igualdad y desigualdad como las siguientes:

$$b^d(t, x(t), u(t)) \leq 0, \quad b^i(t, x(t), u(t)) = 0$$

Restricciones Sobre Los Estados. En este caso pedimos que los estados verifiquen:

$$x(t) \in \mathbb{A}(t), \quad t = t_0, t_0 + 1, \dots, T, \quad (15)$$

pudiendo estar el conjunto $\mathbb{A}(t) \subset \mathbb{X}$ también definido por desigualdades e igualdades. Para ser más preciso, $\mathbb{A}(t)$ está formado por todos los estados $x(t)$ que satisfacen:

$$a^d(t, x(t)) \leq 0, \quad a^i(t, x(t)) = 0.$$

Para el tiempo horizonte, T , se pide que:

$$x(T) \in A(T). \quad (16)$$

El sistema dinámico (13) junto a las restricciones anteriores dan lugar al siguiente conjunto:

$$\tau^{ad}(t_0, x_0) = \{(x(\cdot), u(\cdot)) \mid \text{se satisface (13) junto a (14), (15) y (16)}\}$$

El conjunto $\tau^{ad}(t_0, x_0)$ es el objeto de estudio de la teoría de la viabilidad, aunque poder caracterizarlo diciendo explícitamente cuales son sus elementos puede ser muy difícil o imposible en la práctica tal y como veremos en el problema que nosotros tratamos.

4.1 Núcleo de Viabilidad

Nosotros estamos interesados en aquellos estados iniciales para los cuales existen una trayectoria que satisfacen (13) junto a las restricciones (14), (15) y (16), motivo por el cual es importante definir el núcleo de viabilidad.

Definición 4. *El núcleo de viabilidad en el tiempo $s \in \{t_0, \dots, T\}$ del sistema dinámico (13) con las restricciones (14), (15) y (16), se define como el subconjunto de \mathbb{X} :*

$$\begin{aligned} \text{Viab}(s) \doteq \{x \in \mathbb{X} \mid \exists u(\cdot) \text{ y } x(\cdot) \text{ que comenzando en } x \text{ en el tiempo } s \\ \text{se satisface (13) junto a (14), (15) y (16), } \forall t \in \{s, \dots, T\}\} \end{aligned} \quad (17)$$

de la definición es evidente que $\text{Viab}(s) \subset \mathbb{A}(s)$.

El conjunto más importante es $\text{Viab}(t_0)$, sin embargo se definen los diferentes núcleos $\text{Viab}(s)$ puesto que al verificarse que $\text{Viab}(T) = \mathbb{A}(T)$ mediante un proceso de inducción hacia atrás podemos llegar a $\text{Viab}(t_0)$ al ir recuperando $\text{Viab}(T-1), \dots, \text{Viab}(t_0+1)$ Este proceso de inducción hacia atrás se lleva a cabo mediante la ecuación de Bellman, que se presenta en el siguiente teorema.

12

Teorema 2. *Suponiendo que $T < \infty$, $\mathbb{V}iab(t)$ satisface, para t corriendo desde $T - 1$ hasta t_0 ,*

$$\begin{cases} \mathbb{V}iab(T) = \mathbb{A}(T), \\ \mathbb{V}iab(t) = \{x \in \mathbb{A}(t) | \exists u \in \mathbb{B}(t, x), F(t, x(t), u(t)) \in \mathbb{V}iab(t + 1)\}. \end{cases} \quad (18)$$

Proof. La prueba es por inducción hacia atrás, como ya vimos es evidente que $\mathbb{V}iab(T) = \mathbb{A}(T)$. Supongamos que (13) es válida para un $t + 1 \leq T$. Por la definición de $\mathbb{V}iab(t)$ tenemos que:

$$\begin{aligned} \mathbb{V}iab(t) = \{x \in \mathbb{X} | \exists (u(t), \dots, u(T - 1)) \text{ y } (x(t), \dots, x(T)) \text{ tal que } & x(t) = x \\ & x(s + 1) = F(s, x(s), u(s)), \\ & u(s) \in \mathbb{B}(s, x(s)), \\ & x(s) \in \mathbb{A}(s), \\ & \forall s = t, \dots, T - 1\} \end{aligned}$$

Lo cual podemos reescribir como:

$$\begin{aligned} \mathbb{V}iab(t) = \{x \in \mathbb{A}(t) | \exists u \in \mathbb{B}(t, x), \exists (u(t), \dots, u(T - 1)) \text{ y } (x(t), \dots, x(T)) \\ \text{tal que } x(t) = F(t, x, u), \\ x(s + 1) = F(s, x(s), u(s)), \\ u(s) \in \mathbb{B}(s, x(s)), \\ x(s) \in \mathbb{A}(s), \\ \forall s = t, \dots, T - 1\} \end{aligned}$$

Pero este último conjunto es justamente el conjunto

$$\{x \in \mathbb{A}(t) | \exists u \in \mathbb{B}(t, x), F(t, x, u) \in \mathbb{V}iab(t + 1)\}.$$

Lo cual demuestra la proposición. ■

4.2 Sustentabilidad de Protocolos

Escribiendo el sistema (5) en forma matricial estudiaremos la viabilidad del mismo, es decir analizaremos el problema de que el sistema comenzando en una condición inicial $(p(0), q(0)) = (p_0, q_0)$, siga una curva $\Gamma(t)$ elegida por nosotros, y verifique a tiempo final T , $(p(T), q(T)) = (p_f, q_f) = (\Gamma_1(T), \Gamma_2(T))$. La forma matricial de (5) está dada por:

$$\dot{P} = A(P)W + h(P), \forall t \in [0, T] \quad (19)$$

donde

$$\dot{P}(t) = \begin{bmatrix} \dot{p}(t) \\ \dot{q}(t) \end{bmatrix},$$

$$A(\dot{P}(t)) = \begin{bmatrix} 0 & \varphi p(t) \\ -\gamma q(t) & -\eta q(t) \end{bmatrix},$$

$$W(t) = \begin{bmatrix} u(t) \\ v(t) \end{bmatrix},$$

$$h(P(t)) = \begin{bmatrix} -\xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{q(t)} \right) \\ bp(t) - dp(t)^{2/3} q(t) - \mu q(t) \end{bmatrix}$$

Planteamos el siguiente problema: dada una curva $\Gamma(t) = (\Gamma_1(t), \Gamma_2(t))^t$, existe un control $W = (u(t), v(t))^t$ tal que se verifique $\dot{\Gamma}(t) = A(\Gamma(t))W(t) + h(\Gamma(t))$, $\forall t \in [0, T]$? Si elegimos una curva $\Gamma(t)$ tal que $\Gamma_1(t) \neq 0$ y $\Gamma_2(t) \neq 0$, $\forall t \in [0, T]$; entonces, la matriz $A(\Gamma(t))$ es inversible $\forall t \in [0, T]$, pues tenemos que $\det(A(\Gamma(t))) = \gamma \Gamma_2(t) \varphi \Gamma_1(t) \neq 0$, $\forall t \in [0, T]$. Esto implica la existencia y unicidad de un control $W = (u(t), v(t))^t$ tal que se satisfaga $\dot{\Gamma}(t) = A(\Gamma(t))W(t) + h(\Gamma(t))$, $\forall t \in [0, T]$. La cuestión es que tal control no necesariamente va a satisfacer la restricción $W \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}]$. Para encontrar un control que haga seguir al sistema una curva $\Gamma(t)$ con las características antes indicadas podemos particionar el intervalo $[0, T]$ y luego aplicar la ecuación de Bellman. Observemos que en esta situación el conjunto $\mathbb{A}(t) = \{(\Gamma_1(t), \Gamma_2(t))^t\}$, y por lo tanto consta de un solo punto.

4.3 Resultados Numéricos

A continuación presentamos los resultados numéricos obtenidos al tratar con un tumor caracterizado por los valores que se presentan en el cuadro 1, con condición inicial $(p(0), q(0)) = (12000, 15000)$. Planteamos el problema de encontrar un control $W(t) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}]$, $t = 0, \dots, T = 6$, de modo tal que $p(t)$ decaiga linealmente hasta alcanzar el valor $P(6) = 8000$ y $q(t)$ decaiga exponencialmente hasta alcanzar el valor $q(6) = 4000$.

Aplicando la ecuación de Bellman, luego de discretizar la dinámica del tumor y el problema entero, obtenemos los resultados que aparecen en la figura 4 y afirman la existencia de un tal control. Las fluctuaciones observadas en el control del tumor se deben a errores de precisión, pues al ir resolviendo hacia atrás con la ecuación de Bellman hemos trabajado con un error del orden de 10^{-3} .

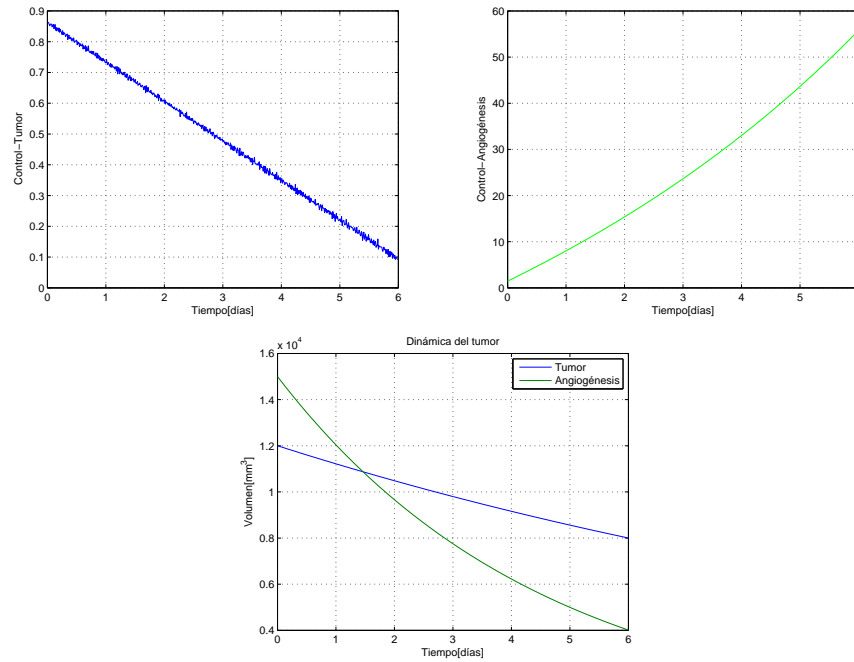


Fig. 4. Controlabilidad y viabilidad del sistema.

5 Conclusión

Uno de los grandes interrogantes en la lucha contra el cáncer es el modo en que deben suministrarse las drogas en una tratamiento de quimioterapia ¿Es conveniente dar mucha droga al principio y menos al final o lo contrario? ¿Es posible decir algo al respecto? Modelos cuantitativos y cualitativos como el (4) ayudan a responder en parte estas interrogantes, si planteamos un problema de optimización como el (5) donde los objetivos son $f_1(u, v) = \|u\|_{L^2([0, T])}^2 + \|v\|_{L^2([0, T])}^2$ y $f_2(u, v) = \|p\|_{L^2([0, T])}^2 + \|q\|_{L^2([0, T])}^2$. Los resultados numéricos, para un tumor que está caracterizado por los parámetros presentados en el cuadro 1, nos dicen que el control correspondiente al tumor debe suministrarse en mayor cantidad al comenzar la terapia para ir disminuyendo hasta el final de la misma donde presenta un aumento. Por otro lado el control correspondiente a la angiogenesis es relativamente estable a lo largo de la terapia y presenta un aumento al finalizar la misma.

Otro enfoque diferente es estudiar la viabilidad de la terapia, si deseamos que el tumor, partiendo de condiciones iniciales determinadas $(p(0), q(0)) = (p_0, q_0)$, y aplicando una terapia que se hace efectiva en el período $[0, T]$, siga una trayec-

toria $I(t) = (I_1(t), I_2(t))$, $t \in [0, T]$, con lo cual alcanzaría un estado final $(p(T), q(T)) = (I_1(T), I_2(T))$, podemos aplicar la ecuación de Bellman hacia atrás. Para el caso particular que hemos analizado, donde $T = 6$, hemos encontrado un control $W(t)$ que satisface la restricción $W(t) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}]$, $t = 1, \dots, T = 6$, para el cual $p(t)$ decrece linealmente con la condición final $p(6) = 8000$ y $q(t)$ decrece exponencialmente con la condición final $q(6) = 4000$. Los resultados obtenidos muestran que el control correspondiente al tumor debe suministrarse de mayor a menor a lo largo de la terapia y lo contrario con el control correspondiente a la angiogénesis. Encontramos así respuestas a las preguntas antes planteadas desde el enfoque de la viabilidad. De la misma manera se puede proceder ante terapias que duren diferentes tiempos.

References

1. De Lara, M., Doyen, L.: Sustainable Management of Natural Resources. Mathematical Models and Methods. Ed. Springer (2008)
2. D'Onofrio, A., Ledzewicz, U., Maurer, H. y Schättler H.: On Optimal Delivery of Combination Therapy For Tumors. *Mathematical Biosciences* 222, 13–26 (2009)
3. Ehrgott, M.: Multicriteria Optimization. Second Edition. Ed. Springer (2005)
4. Korshunov, M.: Fundamentos Matemáticos de la Cibernética. Ed. Mir (1981)
5. Laird, A.: Dynamics of Tumor Growth: Comparison of Growth Rates and Extrapolation of Growth Rates and Extrapolation of Growth Curve to One Cell. From The Division of Biological and Medical Research. Argonne National Laboratory, Argonne, Illinois, U. S. A. (1964)
6. Lozovanu, D., Pickl, S.: Optimization and Multiobjective Control of Time-Discrete Systems. *Dynamic Networks and Multilayered Structures*. Ed. Springer (2009)