

Aplicaciones de la teoría de control óptimo en Oncología

Luis A. Fernández y Cecilia Pola

Dep. Matemáticas, Estadística y Computación
Universidad de Cantabria

COPI2A, Sevilla, 2024

Introducción

La quimioterapia citotóxica trata de destruir las células tumorales y/o evitar que se reproduzcan.

Dos tratamientos de quimioterapia habituales en oncología:

- Máxima dosis tolerada: Pocas dosis altas.
- Terapia metronómica (desde 2000):
Muchas dosis bajas con regularidad.

El objetivo puede ser

- curativo: tratar de eliminar el tumor.
- paliativo: tratar de estabilizar su tamaño.

Introducción

La quimioterapia citotóxica trata de destruir las células tumorales y/o evitar que se reproduzcan.

Dos tratamientos de quimioterapia habituales en oncología:

- Máxima dosis tolerada: Pocas dosis altas.
- Terapia metronómica (desde 2000):
Muchas dosis bajas con regularidad.

El objetivo puede ser

- curativo: tratar de eliminar el tumor.
- paliativo: tratar de estabilizar su tamaño.

Introducción

La quimioterapia citotóxica trata de destruir las células tumorales y/o evitar que se reproduzcan.

Dos tratamientos de quimioterapia habituales en oncología:

- Máxima dosis tolerada: Pocas dosis altas.
- Terapia metronómica (desde 2000):
Muchas dosis bajas con regularidad.

El objetivo puede ser

- curativo: tratar de eliminar el tumor.
- paliativo: tratar de estabilizar su tamaño.

Hipótesis Log-kill

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K}\right) - \textcolor{red}{G}(c(t))V(t), & t \in (0, T), \\ c'(t) = -\mu c(t) + u(t), \\ V(0) = V_0, c(0) = 0. \end{cases} \quad (1)$$

En F.-P., DCDSB (2014), se consideran diversas farmacodinámicas:

$$G_1(c) = k_1 c \quad (\text{Mod. Skipper}),$$

$$G_2(c) = \frac{k_1 c}{k_2 + c} \quad (\text{Mod. } E_{max}).$$

Hipótesis Log-kill

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K}\right) - \textcolor{red}{G}(c(t))V(t), & t \in (0, T), \\ c'(t) = -\mu c(t) + u(t), \\ V(0) = V_0, c(0) = 0. \end{cases} \quad (1)$$

En F.-P., DCDSB (2014), se consideran diversas farmacodinámicas:

$$G_1(c) = k_1 c \quad (\text{Mod. Skipper}),$$

$$G_2(c) = \frac{k_1 c}{k_2 + c} \quad (\text{Mod. } E_{max}).$$

Problemas de control óptimo

(PC₁) *Minimizar* $J(u) = V_u(T)$, sobre U_{ad}^1 , donde

$$U_{ad}^1 = \{u \in L^\infty(0, T) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \int_0^T u(t)dt \leq y_{max}\},$$

el tiempo final T está fijado, $u_{max} > 0, y_{max} \in (0, T \cdot u_{max})$.

Theorem

Bajo las hipótesis anteriores,

- i) *Para $G = G_1$, el control óptimo es bang-bang, con sólo dos configuraciones posibles: $u_{max}/0$ y $0/u_{max}/0$.*
- ii) *Para $G = G_2$, pueden aparecer hasta 8 configuraciones: $u_{sin}/0$, $u_{sin}/u_{max}/0$, $0/u_{sin}/0$, $0/u_{sin}/u_{max}/0$, $u_{max}/u_{sin}/0$, $u_{max}/u_{sin}/u_{max}/0$, $0/u_{max}/0$ y $u_{max}/0$.*

Problemas de control óptimo

(PC₁) *Minimizar* $J(u) = V_u(T)$, sobre U_{ad}^1 , donde

$$U_{ad}^1 = \{u \in L^\infty(0, T) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \int_0^T u(t)dt \leq y_{max}\},$$

el tiempo final T está fijado, $u_{max} > 0, y_{max} \in (0, T \cdot u_{max})$.

Theorem

Bajo las hipótesis anteriores,

- i) *Para $G = G_1$, el control óptimo es bang-bang, con sólo dos configuraciones posibles: $u_{max}/0$ y $0/u_{max}/0$.*
- ii) *Para $G = G_2$, pueden aparecer hasta 8 configuraciones: $u_{sin}/0$, $u_{sin}/u_{max}/0$, $0/u_{sin}/0$, $0/u_{sin}/u_{max}/0$, $u_{max}/u_{sin}/0$, $u_{max}/u_{sin}/u_{max}/0$, $0/u_{max}/0$ y $u_{max}/0$.*

Problemas de control óptimo

(PC₂) Minimizar $J(u) = V_u(T)$, sobre U_{ad}^2 , donde

$$U_{ad}^2 = \{u \in L^\infty(0, T) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \int_0^T c(t)dt \leq y_{max}\},$$

el tiempo final T está fijado, $u_{max} > 0$, $y_{max} > 0$ y $u_{max} \notin U_{ad}^2$.

Theorem

Bajo las hipótesis anteriores,

- i) Para $G = G_1$, el control óptimo es bang-bang con la configuración $0/u_{max}$.
- ii) Para $G = G_2$, pueden aparecer hasta 7 configuraciones distintas: u_{sin} , u_{sin}/u_{max} , $0/u_{sin}$, $0/u_{sin}/u_{max}$, u_{max}/u_{sin} , $u_{max}/u_{sin}/u_{max}$ y $0/u_{max}$.

Todas las soluciones pueden calcularse de forma explícita a partir de los parámetros que definen el problema. La parte singular es de tipo exponencial.

Problemas de control óptimo

(PC₂) Minimizar $J(u) = V_u(T)$, sobre U_{ad}^2 , donde

$$U_{ad}^2 = \{u \in L^\infty(0, T) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \int_0^T c(t)dt \leq y_{max}\},$$

el tiempo final T está fijado, $u_{max} > 0$, $y_{max} > 0$ y $u_{max} \notin U_{ad}^2$.

Theorem

Bajo las hipótesis anteriores,

- i) Para $G = G_1$, el control óptimo es bang-bang con la configuración $0/u_{max}$.
- ii) Para $G = G_2$, pueden aparecer hasta 7 configuraciones distintas: u_{sin} , u_{sin}/u_{max} , $0/u_{sin}$, $0/u_{sin}/u_{max}$, u_{max}/u_{sin} , $u_{max}/u_{sin}/u_{max}$ y $0/u_{max}$.

Todas las soluciones pueden calcularse de forma explícita a partir de los parámetros que definen el problema. La parte singular es de tipo exponencial.

Hipótesis de Norton-Simon

Hemos estudiado también los mismos problemas de control óptimos (PC_1) y (PC_2) asociados ahora a la ecuación de estado siguiente:

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K}\right) (1 - G(c(t))), & t \in (0, T), \\ c'(t) = -\mu c(t) + u(t), \\ V(0) = V_0, \quad c(0) = 0. \end{cases} \quad (2)$$

Theorem

Bajo las condiciones anteriores, el problema (PC_1)

- *Para $G = G_1$, el control óptimo es bang-bang del tipo $u_{\max}/0$.*
- *Para $G = G_2$, se tienen 2 posibles configuraciones para el control óptimo, dependiendo de los parámetros que definen el problema: $u_{\max}/0$ y $u_{\max}/u_{\sin}/0$.*

Referencia: F.-P., DCDSB (2019).

Hipótesis de Norton-Simon

Hemos estudiado también los mismos problemas de control óptimos (PC_1) y (PC_2) asociados ahora a la ecuación de estado siguiente:

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K}\right) (1 - G(c(t))), & t \in (0, T), \\ c'(t) = -\mu c(t) + u(t), \\ V(0) = V_0, \quad c(0) = 0. \end{cases} \quad (2)$$

Theorem

Bajo las condiciones anteriores, el problema (PC_1)

- *Para $G = G_1$, el control óptimo es bang-bang del tipo $u_{max}/0$.*
- *Para $G = G_2$, se tienen 2 posibles configuraciones para el control óptimo, dependiendo de los parámetros que definen el problema: $u_{max}/0$ y $u_{max}/u_{sin}/0$.*

Referencia: F.-P., DCDSB (2019).

Theorem

Bajo las condiciones anteriores, el problema (PC_2)

- *Para $G = G_1$, tiene infinitos controles óptimos, uno de ellos del tipo $u_{max}/0$.*
- *Para $G = G_2$, el control óptimo tiene la configuración u_{max}/u_{sin} .*

Referencia: F.-P., DCDSB (2019).

También en este caso las soluciones pueden calcularse de forma explícita a partir de los parámetros del problema. La parte singular es constante.

Control discreto bajo la hipótesis de Norton-Simon

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log \left(\frac{V(t)}{K} \right) \left(1 - \frac{k_1 c(t)}{k_2 + c(t)} \right), & t \in (0, T), \\ c'(t) = -\mu c(t) + \sum_{i=1}^N d_i \delta(t - t_i), \\ V(0) = V_0, \quad c(0) = 0, \end{cases} \quad (3)$$

donde d_i son las dosis y t_i los tiempos de administración.

Fijado el tiempo final T , consideramos el problema

(PC₃) Minimizar $J(N, d_i, t_i) = V(T)$, sujeto a $N \in \mathbb{N}$,
 $d_i \in [d_{min}, d_{max}]$, $\sum_{i=1}^N d_i = u_{max}$, $t_i \in [0, T]$, $t_i < t_{i+1}, i = 1, \dots, N$.

La solución óptima es de tipo metronómico al menos cuando

$$d_{max} \exp(-\mu s) \ll k_2,$$

siendo s el menor tiempo entre dosis. Sigue lo mismo para el enfoque paliativo, F.-P.-S., MMNP (2022).

Control discreto bajo la hipótesis de Norton-Simon

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log\left(\frac{V(t)}{K}\right) \left(1 - \frac{k_1 c(t)}{k_2 + c(t)}\right), & t \in (0, T), \\ c'(t) = -\mu c(t) + \sum_{i=1}^N d_i \delta(t - t_i), \\ V(0) = V_0, \quad c(0) = 0, \end{cases} \quad (3)$$

donde d_i son las dosis y t_i los tiempos de administración.

Fijado el tiempo final T , consideramos el problema

$$\begin{aligned} (\text{PC}_3) \text{ Minimizar } & J(N, d_i, t_i) = V(T), \text{ sujeto a } N \in \mathbb{N}, \\ & d_i \in [d_{\min}, d_{\max}], \sum_{i=1}^N d_i = u_{\max}, \quad t_i \in [0, T], \quad t_i < t_{i+1}, i = 1, \dots, N. \end{aligned}$$

La solución óptima es de tipo metronómico al menos cuando

$$d_{\max} \exp(-\mu s) \ll k_2,$$

siendo s el menor tiempo entre dosis. Sigue lo mismo para el enfoque paliativo, F.-P.-S., MMNP (2022).

Angiogénesis

- Angiogénesis: proceso natural de formación de nuevos vasos sanguíneos que aportan nutrientes y oxígeno a los tejidos corporales. Favorece el crecimiento tumoral.
- La quimioterapia antiangiogénica trata de bloquear el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. En la práctica es interesante porque parece que no induce resistencia al fármaco.
- En los últimos 20 años, la antiangiogénesis tumoral se ha convertido en un campo de investigación muy activo.
- Se han propuesto varios modelos de la dinámica de la angiogénesis, empezando por Hahnfeldt et al (1999).

Modelo típico que incluye la angiogénesis

$$\begin{cases} V'(t) = -\lambda_1 V(t) \log \left(\frac{V(t)}{K(t)} \right), & t \in (0, T), \\ K'(t) = -\lambda_2 K(t) + bV(t) - dK(t)V(t)^{2/3} - ec(t)K(t), \\ c'(t) = -\mu c(t) + u(t), \\ V(0) = V_0, \quad K(0) = K_0, \quad c(0) = 0. \end{cases} \quad (4)$$

Bajo la hipótesis log-kill, incluyendo la EDO que tiene en cuenta la angiogénesis (Modelo de Hahnfeldt, 1999), la principal referencia es Ledzewicz et al.

Bajo la hipótesis de Norton-Simon,

- Estudio de los tratamientos citotóxicos incluyendo la EDO para la angiogénesis (hay diferentes modelos para la antiangiogénesis dependiendo del fármaco).
- Estudio de la minimización de funcionales incluyendo un término de tipo L^1 para obtener controles sparse y facilitar su implementación práctica.

- Los más comunes son los **gliomas** (30 - 40 %). La quimioterapia es particularmente difícil para estos tumores, debido a la barrera hematoencefálica.
- Tracqui et al (1995) y Swanson et al (2000) propusieron una EDP parabólica lineal para modelizar la evolución de la densidad de células tumorales en un glioma y la pérdida de células tumorales debida a la quimioterapia citotóxica.
- El capítulo 11 de "Mathematical Biology (vol. II)", J. D. Murray es una referencia completa que incluye la EDP lineal parabólica y la EDP Fisher-KPP.
- Existe una brecha entre los modelos de EDO y EDP que se puede ir reduciendo.

EDO tipo Gompertz

$$V'(t) = \frac{\lambda_1}{\sigma} V(t) \left(1 - \left(\frac{V(t)}{K} \right)^\sigma \right)$$

con σ próximo a 0^+ , porque

$$\lim_{\sigma \rightarrow 0^+} \frac{1 - r^\sigma}{\sigma} = -\log(r).$$

$\sigma = 1$ corresponde a la EDO Logística.

σ está relacionado con la dimensión fractal del tumor.

EDP tipo Gompertz

$$\begin{cases} \frac{\partial V}{\partial t} = \operatorname{div}(a(x)\nabla V) + \frac{\lambda_1}{\sigma} V \left(1 - \left(\frac{V}{K}\right)^\sigma\right) - G(c(t))V, & \text{en } Q_T, \\ \frac{\partial V}{\partial n_a}(x, t) = 0, & \text{en } \Sigma_T, \\ V(x, 0) = V_0(x), & \text{en } \Omega, \end{cases}$$

$$\text{donde } a(x) = \begin{cases} a_B, & \text{si } x \in \text{Mat. Blanca (40 \%)} \\ a_G, & \text{si } x \in \text{Mat. Gris (60 \%)} \end{cases} \quad \text{con } 0 < a_G < a_B.$$

Farmacocinética

"A model that fully describes the distribution of a drug within the brain does not yet exist" (Vendel et al, 2019)

Dividimos el cerebro en dos compartimentos: la sangre y el tejido cerebral (incluyendo el líquido intra y extracelular). Si denotamos por $c_s(t)$ y $c(t)$ la concentración del fármaco en cada uno de ellos:

$$\begin{aligned} c'_s(t) &= -k_e c_s(t) + u(t), \text{ en } (0, T), \quad c_s(0) = 0, \\ c'(t) &= k_B(c_s(t) - c(t)), \text{ en } (0, T), \quad c(0) = 0. \end{aligned}$$

$k_B > 0$ la constante de velocidad de transporte del fármaco a través de barrera hematoencefálica.

$$\begin{aligned} c''(t) + (k_e + k_B)c'(t) + k_e k_B c(t) &= k_B u(t), \text{ en } (0, T), \\ c(0) = 0, \quad c'(0) = 0. \end{aligned}$$

Dado $u \in L^\infty(0, T)$, existe una única solución $c \in W^{2,\infty}(0, T)$ del problema anterior.

Farmacocinética

"A model that fully describes the distribution of a drug within the brain does not yet exist" (Vendel et al, 2019)

Dividimos el cerebro en dos compartimentos: la sangre y el tejido cerebral (incluyendo el líquido intra y extracelular). Si denotamos por $c_s(t)$ y $c(t)$ la concentración del fármaco en cada uno de ellos:

$$\begin{aligned} c'_s(t) &= -k_e c_s(t) + u(t), \text{ en } (0, T), \quad c_s(0) = 0, \\ c'(t) &= k_B(c_s(t) - c(t)), \text{ en } (0, T), \quad c(0) = 0. \end{aligned}$$

$k_B > 0$ la constante de velocidad de transporte del fármaco a través de barrera hematoencefálica.

$$\begin{aligned} c''(t) + (k_e + k_B)c'(t) + k_e k_B c(t) &= k_B u(t), \text{ en } (0, T), \\ c(0) = 0, \quad c'(0) = 0. & \end{aligned}$$

Dado $u \in L^\infty(0, T)$, existe una única solución $c \in W^{2,\infty}(0, T)$ del problema anterior.

Ecuación de estado

Theorem

Dado $\Omega \subset \mathbb{R}^N$ abierto acotado con frontera Lipschitz $\partial\Omega$. Supuesto que $\lambda_1 > 0, K > 0, \sigma > 0, \hat{G} \in C_+(\bar{Q}_T), V_0 \in C(\bar{\Omega})$ with $V_0(x) \in [0, K]$ en $\bar{\Omega}$ y $a \in L^\infty(\Omega)$ con $a(x) \geq \alpha > 0$ en Ω . Entonces, existe una única $V \in W(0, T) \cap C(\bar{Q}_T)$ con $V(x, t) \in [0, K]$ in \bar{Q}_T solución del problema

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \operatorname{div}(a(x)\nabla V) + \frac{\lambda_1}{\sigma} V \left(1 - \left(\frac{V}{K}\right)^\sigma\right) - \hat{G}(x, t)V, \text{ en } Q_T,$$

$$\frac{\partial V}{\partial n_a}(x, t) = 0, \text{ en } \Sigma_T,$$

$$V(x, 0) = V_0(x), \text{ en } \Omega,$$

donde

$$W(0, T) = \{V \in L^2(0, T; H^1(\Omega)) : \frac{\partial V}{\partial t} \in L^2(0, T; (H^1(\Omega))')\},$$

Problema de control óptimo

(PC₄) *Minimizar* $J(u) = \int_{\Omega} V_u(x, T) dx$, sobre U_{ad} , donde

$U_{ad} = \{u \in L^{\infty}(0, T) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \int_0^T u(t) dt \leq y_{max}, \}$ con

$u_{max} > 0, y_{max} \in (0, T \cdot u_{max})$, el tiempo final T siendo fijo.

Theorem

Bajo las hipótesis anteriores, existe un control óptimo \bar{u} para el problema (PC₄) para $G \in \{G_1, G_2\}$.

Problema de control óptimo

(PC₄) *Minimizar* $J(u) = \int_{\Omega} V_u(x, T) dx$, sobre U_{ad} , donde

$U_{ad} = \{u \in L^{\infty}(0, T) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, \int_0^T u(t) dt \leq y_{max}, \}$ con

$u_{max} > 0, y_{max} \in (0, T \cdot u_{max})$, el tiempo final T siendo fijo.

Theorem

Bajo las hipótesis anteriores, existe un control óptimo \bar{u} para el problema (PC₄) para $G \in \{G_1, G_2\}$.

Referencias en la literatura

- Swanson et al (2002): EDP lineal, identificando $c = u$, con control periódico a trozos u y $G = G_1$.
- Powathil et al (2007): $\sigma = 1$, identificando $c = u$ y $G = G_1$, incluyendo radioterapia.
- Chakrabarty y Hanson (2009): $\sigma = 1$, incluye PK con una EDP nolineal para la concentración, $G = G_1$, sin restricciones sobre el control y control u dependiendo de (x, t) .
- Estos trabajos no incluyen un marco de trabajo teórico.
- También hay modelos usando sistemas de EDO, donde se distinguen las poblaciones de células proliferativas, no proliferativas y dañadas, ver Rojas, Belmonte-Beitia, Pérez-García y Maurer (2018).

Condiciones de optimalidad de primer orden

Theorem

Bajo las hipótesis previas con $(\bar{V}, \bar{c}) = (V_{\bar{u}}, c_{\bar{u}})$, existen un par de estados adjuntos $S \in W(0, T) \cap C(\bar{Q}_T)$ y $R \in W^{2,\infty}(0, T)$ verificando

$$R''(t) - (k_e + k_B)R'(t) + k_e k_B R(t) = \mathbf{k_B} \varphi(t), \text{ en } [0, T],$$
$$R(T) = 0, \quad R'(T) = 0,$$

$$-\frac{\partial S}{\partial t} = \operatorname{div}(a(x)\nabla S) + \frac{\lambda_1}{\sigma} S \left(1 - (\sigma + 1) \left(\frac{\bar{V}}{K} \right)^\sigma \right) - G(\bar{c})S, \text{ en } Q_T$$
$$\frac{\partial S}{\partial n_a}(x, t) = 0, \text{ en } \Sigma_T,$$
$$S(x, T) = 1, \text{ en } \Omega,$$

y $\varphi(t) = -G'(\bar{c}(t)) \int_{\Omega} \bar{V}(x, t) S(x, t) dx$, tal que

$$\int_0^T R(t)(u(t) - \bar{u}(t)) dt \geq 0, \quad \forall u \in U_{ad}. \quad (5)$$

Corollary

Bajo las condiciones previas, existe $\gamma > 0$ tal que

$$\bar{u}(t) = \begin{cases} u_{max}, & \text{donde } R(t) < -\gamma, \\ 0, & \text{donde } R(t) > -\gamma, \end{cases}$$

with $\int_0^T \bar{u}(t)dt = y_{max}$.

A partir de aquí, como en el caso de EDO, el control óptimo puede tener diversas configuraciones concretas, dependiendo de los valores particulares de los parámetros que definen el problema.

Referencias:

- i) F., PAFA (2022), en el caso $\sigma = 1$ (Fisher-KPP).
- ii) F., IFIP TC7, Varsovia (2022), en el caso general $\sigma > 0$.

- Minimización de funcionales incluyendo un término de tipo L^1 para obtener controles sparse, localizados en intervalos de tiempo pequeños y en regiones del dominio reducidas.
- Estudio del caso con restricciones puntuales sobre el estado.
- Experimentación numérica en dominios simples, como primer paso.

MUCHAS GRACIAS
POR LA ATENCIÓN!