

Optimización y sustentabilidad de protocolos de quimioterapia

por: Matias Ezequiel Hernández Rodríguez.

Presentado ante la Facultad de Matemática, Astronomía y Física
como parte de los requerimientos para la obtención del grado de
Doctor en Matemática.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA

Marzo, 2014

©FaMAF - UNC 2014

Director: Dr. Andrés Alberto Barrea.

Resumen

La tesis trata la optimización y sustentabilidad de protocolos de quimioterapia. Resulta que la mayoría de estos protocolos están destinados a eliminar la enfermedad; pero, esto tiene muchos aspectos negativos, como por ejemplo los efectos colaterales de las drogas sobre el paciente. Entonces, ante una enfermedad tan dinámica como es el cáncer, es interesante buscar protocolos que contemplen las necesidades del paciente. De este modo, planteamos el problema de encontrar protocolos que minimicen el tamaño del tumor y la cantidad de drogas suministradas. Ambos objetivos, claramente en conflicto, dan lugar a un problema de optimización multiobjetivo. Sobre las drogas utilizadas se imponen ciertas restricciones, las cuales escribimos en forma difusa. Esto deriva a un problema de optimización multiobjetivo - difuso. Este problema se resuelve utilizando la función *fmincon* del programa *MATLAB R2009a*. Además, ponderando con diferentes pesos los objetivos considerados se encuentra una aproximación del frente de Pareto.

La ecuación utilizada para la dinámica del tumor, es la ecuación de Gompertz con efecto de la terapia. Hemos considerado tanto la formulación determinista como la estocástica de dicha ecuación.

Los resultados numéricos indican que los frentes de Pareto son no vacíos, y nos permiten encontrar protocolos personalizados.

También se estudia la sustentabilidad de protocolos, donde se considera un modelo discreto para la dinámica del tumor. Aquí, utilizando las herramientas de la teoría de viabilidad, se buscan protocolos que mantengan el tumor acotado en el tiempo. Esto está de acuerdo con la idea de ver al cáncer como una enfermedad crónica con la cual el paciente pueda vivir, y no necesariamente como una enfermedad a erradicar. Los resultados numéricos nos dicen que los núcleos de viabilidad son no vacíos. Finalmente en la última parte de la tesis, se indica brevemente algunas de las líneas de investigación surgidas a partir de la misma. Estas están relacionadas con la entropía del tumor, y un modelo basado en agentes. Este último, programado utilizando NetLogo 5.0.3, proporciona conclusiones similares a las obtenidas en capítulos anteriores.

Clasificación: 37H10, 39A22, 49J21, 60A86, 62C86, 92C42, 92C50.

Palabras Claves: Bellman, Cáncer, Difuso, Estocástico, Gompertz, Optimización multi-objetivo, Pareto, Quimioterapia, Tumor, Viabilidad.

Abstrac

This thesis studies the optimization and sustainability of chemotherapy protocols. Most of the protocols are destined to eradicate the disease. However, this has several adverse effects like medicine secondary effects. Facing at a dynamic disease such as cancer is interesting to look for protocols that include patient's needs. In this way, we propose a problem to find protocols to minimize the tumor size and the amount of drugs provided. Both objectives, (obviously in conflict) originate a multiobjective optimization problem. Certain restrictions are made on the used drugs, which are written in a fuzzy form. In consequence, we have a multiobjective-diffuse optimization problem. This problem is solved using the *MATLAB R2009a fmincon function*. Also, weighting with all different weights, the objectives find a Pareto's front. The equation used to describe the tumor dynamics is the Gompertz's equation with the therapy effect. We have considered both the deterministic and stochastic formulation. The numeric results show that Pareto's front are not empty, and they allow finding personalized protocols. The sustainability protocols is also studied, where a discrete model is considered for the tumor dynamics. Using tools from the viability theory, these protocols should keep the tumor confined in time. This is in agreeing with the idea of seeing cancer as a chronic disease which the patient can live with, and no necessarily a disease to eradicate. Also, the numeric results indicate that the viability core are not empty. In the last part of this work, we briefly show some research lines emerged as a result of this investigation. They are related to the tumor entropy and agents based model. This model was programmed using Netlogo 5.0.3, and gave us similar conclusions to the ones obtained in previous chapters.

Clasiffication: 37H10, 39A22, 49J21, 60A86, 62C86, 92C42, 92C50.

Keywords: Bellman, Cancer, Fuzzy, Stochastic, Gompertz, Optimization multi-objective, Pareto, Chemotherapy, Tumor, Viability.

Agradecimientos

Deseo agradecer y dedicar la presente tesis a las instituciones y personas que siguen.

A los que estuvieron antes de empezar mi travesía por Córdoba, pero que de una manera u otra terminaron siendo fundamentales. Particularmente a Juan Macluf, sin él nunca hubiese llegado donde llegué. Fue una hermosa época que nunca volverá, pero que a pesar de la distancia tengo muy presente.

A la Universidad Nacional de Córdoba, en particular a la Facultad de Matemática, Astronomía y Física. Eternamente agradecido por la formación recibida.

Al CONICET, sin cuya ayuda económica jamás hubiese podido concretar mi doctorado.

A las amistades que coseché, pues entre charlas, risas y aventuras los días tuvieron mejor sabor.

Al amigo que perdí, yo no me olvidé de tu invaluable ayuda.

A mis compañeros de oficina, los que están y estuvieron. De manera muy especial a Julia, porque en el peor momento de mi vida, ella estuvo presente.

A las personas que siendo de otros grupos o áreas me han brindado ayuda. Especialmente a Tomás Godoy, sobre todo por aquella charla tan especial, donde Dios fue el tema de conversación; a Carlos Condat, cada vez que fui a preguntar por la entropía, me recibió con total cordialidad; y por último, pero lejos de ser menos importante, a Carlos Budde. Donde estés, te hago llegar mi gratitud, siempre te recuerdo con tu buen humor y la calidad de persona extraordinaria que sos.

Al grupo de Análisis Numérico y Computación al cual pertenezco. Empezando por Cristina Turner, que me facilitó todo para poder realizar mi doctorado en la FaMAF. Deseo dar mención especial a Elvio y German, quienes en ese difícil momento también estuvieron muy presentes.

Y dentro del grupo de Numérico se encuentra mi director, Andrés Barea. Mil gracias Andrés por sus enseñanzas tanto en lo académico como en lo personal, yo he encontrado en usted un hermano mayor. Siempre presente, en las malas y en las buenas, no recuerdo una charla con usted que no haya sido provechosa para mí. No tengo dudas de que con otra persona jamás hubiese logrado recibirme, es un excelente profesional en lo que hace. Y no encuentro el modo de expresar lo que no abarca solamente la palabra ¡Gracias!

Al tribunal de mi tesis, son todos excelentes profesionales y es un orgullo enorme que hayan aceptado formar parte de la misma. Gracias Uriel por tu dedicación, tu paciencia y tu ayuda; Gracias Damián por tu humildad, y por las tantas veces que, con tu increíble didáctica, has atendido mis inquietudes; y Gracias Vicente por su tiempo, sus enseñanzas y por ser mi codirector de

posdoctorado.

Mi gratitud se extiende también a mis dos hermanos del alma: Diego y Lucas. Cuantas horas de caminatas, charlas y mil aventuras que yo jamás olvidaré. Realmente, amigos para siempre.

Al recuerdo venerando de mis abuelos queridos.

A la compañera de mi vida, Bárbara. Siempre incondicional, gracias por todo. Simplemente jet'aime.

A mis padres, desde el día en que nací no me han soltado la mano, y me han acompañado en el duro camino de la vida. Siempre presentes, a la hora que sea, a cada instante. Todo mi respeto y gratitud para ellos, y solamente ellos saben, o mejor dicho sienten, lo que yo siento por ellos.

A mi hermano Lucas, y mi mejor amigo. A pesar de ser mi hermano menor, muchas veces fuiste mi hermano mayor, vos sabes porque lo digo.

A mi hijo Ángel, mi sol, mi vida, mi todo. Naciste aquél 21 de Marzo, y desde entonces el otoño es primavera para mí. Te aferraste tan fuerte a la vida, que hoy para mi cualquier problema, por grande que parezca, se vuelve pequeño. Gracias por tus enseñanzas, y por el enorme amor que me brindas. Siempre a mi lado, y ¿a cambio de que? A cambio de amor.

Para terminar, doy gracias a Dios santo. Gracias Dios mío por todas las cosas lindas; pero, también por las malas. Yo no entendería la palabra misericordia si no hubiese probado el dolor. Te descubrí en las cosas más simples de mi existencia, y sin vos nada tiene sentido.

¡No puedes probar lo inefable, ¡oh hijo mío!, ni puedes probar el mundo en que te mueves; no puedes probar que eres cuerpo sólo, ni puedes probar que eres sólo espíritu, ni que eres ambos en uno; no puedes probar que eres inmortal, ni tampoco que eres mortal; sí, hijo mío, no puedes probar que yo, que contigo hablo, no eres tú que hablas contigo mismo, porque nada digno de probarse puede ser probado o des-probado, por lo cual sé prudente, agárrate siempre de la parte más soleada de la duda y trepa a la Fe allende a las formas de la Fe!

Alfred Tennyson.

El hombre, dicen, es un animal racional. No sé por qué no se haya dicho que es un animal afectivo o sentimental. Y acaso lo que de los demás animales le diferencia sea más el sentimiento que no la razón. Más veces he visto razonar un gato que no reír o llorar. Acaso llore o ría por dentro, pero por dentro acaso también el cangrejo resuelva ecuaciones de segundo grado.

Miguel de Unamuno.

Por encima de todo está la gloria de Dios, que creó el gran universo, que el hombre y la ciencia van escudriñando e investigando día tras día en profunda adoración

W. Von Braun.

Índice general

1. Objetivos generales de la Tesis y resultados originales alcanzados	9
2. Modelo Gompertziano. Formulación determinística	12
2.1. Introducción	12
2.2. El problema de optimización de la quimioterapia	13
2.3. Formulación del problema de optimización multiobjetivo difuso	16
2.3.1. Existencia de solución del problema de optimización de la quimioterapia	18
2.3.2. Métodos de suma con pesos y método minimax con pesos	20
2.3.3. Formulación difusa	22
2.4. Resultados numéricos	28
2.5. Conclusión	32
3. Modelo Gompertziano. Formulación estocástica	34
3.1. Modelo estocástico para el crecimiento del tumor	34
3.2. Cálculo estocástico	35
3.2.1. Procesos estocásticos	35
3.2.2. Movimiento browniano (o Proceso de Wiener)	36
3.2.3. Integral estocástica	39
3.2.4. Ecuaciones diferenciales estocásticas	41
3.2.5. Existencia y unicidad del sistema diferencial gompertziano estocástico (3.1)	42

3.3.	Formulación del problema de optimización multiobjetivo difuso-estocástico	43
3.3.1.	Existencia de solución del problema de optimización	45
3.4.	Resultados numéricos	45
3.5.	Conclusión	49
4.	Modelo Gompertziano con decaimiento en la concentración de la droga. Optimización de la droga y el tiempo	51
4.1.	Introducción	51
4.2.	Modificación de la dinámica del tumor en respuesta a la terapia	52
4.2.1.	Resultados numéricos	52
4.2.2.	Conclusión	56
4.3.	Formulación del problema de optimización de las drogas y el tiempo	56
4.3.1.	Resultados numéricos	58
4.3.2.	Conclusión	61
5.	Sustentabilidad de Protocolos	62
5.1.	Introducción	62
5.2.	Modelo de la dinámica del tumor	63
5.3.	Teoría de Viabilidad	64
5.3.1.	Núcleo de viabilidad	66
5.3.2.	Núcleo de viabilidad robusto	69
5.3.3.	Aspectos computacionales	70
5.4.	SVM	71
5.4.1.	Datos linealmente separables	71
5.4.2.	Datos no separables linealmente	72
5.5.	Resultados numéricos	73
5.6.	Conclusión	80
6.	Modelos matemáticos que combinan quimioterapia y métodos antiangiogénicos	82
6.1.	Introducción	82
6.2.	Modelo de la dinámica del tumor y la angiogénesis	83
6.3.	Formulación del problema de optimización	84
6.3.1.	Resultados numéricos	86

6.4.	Controlabilidad y sustentabilidad del sistema	95
6.4.1.	Resultados numéricos	96
6.5.	Conclusión	97
7.	Modelo para Leucemias	99
7.1.	Introducción	99
7.2.	Modelo para la dinámica del tumor	99
7.3.	Formulación del problema de optimización	101
7.4.	Resultados numéricos	101
7.5.	Conclusión	111
8.	Protocolos optimales a partir de la entropía del tumor	113
8.1.	Introducción	113
8.2.	Modelo para la dinámica del tumor	114
8.2.1.	Dinámica libre del tumor	114
8.2.2.	Dinámica del tumor con terapia	115
8.3.	Definición de los objetivos y el problema de optimización . . .	116
8.4.	Resultados numéricos	117
8.5.	Conclusión	119
9.	Un modelo basado en agentes	121
9.1.	Introducción	121
9.2.	El modelo	121
9.3.	Resultados numéricos	122
9.4.	Conclusión	127
10.	Conclusiones generales	128

Índice de figuras

2.1.	Imagen de un conjunto difuso.	23
2.2.	A la izquierda observamos una función de pertenencia Gamma. A la derecha vemos una función de pertenencia L.	23
2.3.	A la izquierda observamos una función de pertenencia Triángulo. A la derecha vemos una función de pertenencia Trapezoidal.	24
2.4.	Ejemplo de función S.	24
2.5.	Frente de Pareto.	29
2.6.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_0	31
2.7.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_1	31
2.8.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_2	32
2.9.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_3	32
3.1.	A la izquierda se aprecia el crecimiento libre de un tumor según el modelo determinista (azul) y el modelo estocástico (rojo). A la derecha se observa la respuesta del tumor a una terapia según los dos modelos.	35
3.2.	Frente de Pareto.	46
3.3.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_0	47
3.4.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_1	48
3.5.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_2	48
3.6.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_3	49
4.1.	Frente de Pareto.	54

4.2.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{1e}	55
4.3.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{2e}	55
4.4.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{3e}	56
4.5.	Frente de Pareto.	59
4.6.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{1e}	60
4.7.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{2e}	61
4.8.	En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{3e}	61
5.1.	a) La subpoblación sensible crece a expensas de la subpoblación resistente. b) Una terapia que elimina la subpoblación sensible deja como resultado un tumor constituido de células resistentes que crecen libremente.	63
5.2.	A la izquierda de la figura podemos ver la dinámica del tumor sometido a terapia cuando $G \geq 1$, aquí no hay competencia entre las subpoblaciones. A la derecha $G < 1$; pero, con la misma terapia, existe competencia.	64
5.3.	Aproximación de $\mathbb{V}iab(0)$ con una malla de tamaño 140×41	74
5.4.	Aproximación de $\mathbb{V}iab(0)$ con una malla de tamaño 120×80	74
5.5.	Aproximación de $\mathbb{V}iab(0)$ con una malla de tamaño 300×200	75
5.6.	A la izquierda se puede observar la dinámica del tumor sometido a la terapia que se observa a la derecha.	75
5.7.	A la izquierda se puede observar la dinámica del tumor sometido a la terapia que se observa a la derecha.	76
5.8.	A la izquierda se puede observar la dinámica del tumor sometido a la terapia que se observa a la derecha.	76
5.9.	A la izquierda observamos la aproximación numérica de $\mathbb{V}iab(0)$ utilizando una malla de tamaño 30 por 30. A la derecha el resultado de aplicar una SVM polinomial de grado 6.	77
5.10.	A la derecha se aprecia la dinámica del tumor al aplicarle la terapia que se muestra a la izquierda.	78
5.11.	Dinámica del tumor al aplicar el control C_2 , cuando P_1 se puede hacer más resistente a la terapia.	79
5.12.	Esta figura muestra la aproximación de $\mathbb{V}iab_1(0)$ utilizando las grillas: $M_1 = 120, M_2 = 80$; y $M_1 = 600, M_2 = 400$ respectivamente.	80

6.1.	Crecimiento libre del tumor y la angiogénesis utilizando los parámetros que se muestran en la tabla 6.1.	83
6.2.	Frente de Pareto.	86
6.3.	A la izquierda, el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.05$, $w_1 = 0.95$. A la derecha, el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/4$, $w_1 = 3/4$	87
6.4.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/2$, $w_1 = 1/2$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 3/4$, $w_1 = 1/4$	88
6.5.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 4/5$, $w_1 = 1/5$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.85$, $w_1 = 0.15$	89
6.6.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.9$, $w_1 = 0.1$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.95$, $w_1 = 0.05$	90
6.7.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.05$, $w_1 = 0.95$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/4$, $w_1 = 3/4$	91
6.8.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/2$, $w_1 = 1/2$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 3/4$, $w_1 = 1/4$	92
6.9.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 4/5$, $w_1 = 1/5$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.85$, $w_1 = 0.15$	93
6.10.	A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.9$, $w_1 = 0.1$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.95$, $w_1 = 0.05$	94
6.11.	Resultados obtenidos a partir de la ecuación de Bellman.	96
6.12.	Resultados obtenidos invirtiendo la matriz.	97
7.1.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0.2$	102
7.2.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0$	103
7.3.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.5$, $w_2 = 0$	103
7.4.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.7$, $w_2 = 0$	104
7.5.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.1$, $w_2 = 0$	104

7.6.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0, w_2 = 0.1$	105
7.7.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0, w_2 = 0.3$	105
7.8.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0, w_2 = 0.5$	106
7.9.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0, w_2 = 0.7$	106
7.10.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.8, w_2 = 0.2$	107
7.11.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.5, w_2 = 0.3$	107
7.12.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.7, w_2 = 0$	108
7.13.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.2, w_2 = 0.6$	108
7.14.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.8, w_2 = 0$	109
7.15.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.5, w_2 = 0.3$	109
7.16.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.7, w_2 = 0$	110
7.17.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.2, w_2 = 0.7$	110
7.18.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.6, w_2 = 0$	111
7.19.	Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.2, w_2 = 0.3$	111
8.1.	En la figura vemos como varía la entropía según varía p_1	117
8.2.	A la izquierda, la evolución de N_S/N conforme se aplican los ciclos utilizando el protocolo estándar. A la derecha, evolución de N_S/N conforme se aplican protocolos obtenidos de minimizar la entropía.	118
8.3.	En la gráfica de arriba vemos como el tumor crece gradualmente a pesar de aplicarle el protocolo estándar. En la parte de abajo, a la izquierda vemos la evolución de N_S/N aplicando protocolos obtenidos de minimizar N ; y a la derecha, la dinámica del tumor después del décimo ciclo utilizando los protocolos maximales correspondientes a resolver (8.6).	119

9.1.	A la derecha podemos observar un entorno de Moore. A la izquierda vemos un entorno de von Neuman, también muy utilizado.	123
9.2.	Evolución de los agentes en las generaciones $T = 0, 22, 47$ y 96 respectivamente.	124
9.3.	<i>a)</i> Arriba, a la izquierda observamos el resultado de aplicar una terapia que elimina las células inactivas con $p_S = 0.85$ y $p_R = 0.1$, en la generación $T = 116$. A la derecha la curva de crecimiento. <i>b)</i> Abajo, a la izquierda se observa el resultado de aplicar una terapia que elimina las células sensibles con $p_S = 0.85$ y $p_R = 0.1$, en la generación $T = 42$. A la derecha apreciamos la curva de crecimiento.	125
9.4.	Dinámica del tumor sometido a una terapia que lo mantiene acotado, en este caso $p_S = 0.29, p_R = 0.1$	126
9.5.	A la izquierda comparamos los resultados obtenidos por el modelo basado en agentes para el crecimiento libre del tumor, con el total de células proporcionado por el modelo (8.3). A la derecha se realiza la comparación con la población resistente.	126

Introducción El cáncer es una de las principales causas de muerte del ser humano. Actualmente unas 8 millones de personas mueren por año en manos del cáncer, y se estima que el número de víctimas anuales será de 9 millones de personas para el 2015 y de unas 11 millones para el 2030 [66].

Se entiende por cáncer no una enfermedad sino un conjunto de enfermedades que pueden manifestarse en diferentes órganos o tejidos del cuerpo, y que además pueden presentar variantes de un paciente a otro. En términos generales, el cáncer se caracteriza por un crecimiento anormal de células. Aunque su origen es todavía materia de estudio, se sabe que estas enfermedades son el producto final de un proceso denominado carcinogénesis. En este, un agente, denominado carcinógeno, actúa sobre la célula modificando su comportamiento, permitiéndole así un crecimiento descontrolado. Los agentes que actúan en la carcinogénesis pueden ser de naturaleza química, física o viral.

Durante el ciclo celular millones de células habrán de dividirse con el fin de reemplazar a sus antecesoras. El mecanismo de división está controlado por proteínas generadas por los genes de control. Estas proteínas atrasan, aceleran o suspenden el ciclo de la célula. Cuando este mecanismo falla, producto del accionar de un agente como los ya mencionados, una célula alterada puede emerger. Con el paso del tiempo, debido a las alteraciones que se van acumulando, una célula cancerosa puede surgir como una variante que ha perdido su control normal de crecimiento. Las células cancerosas presentan una serie de características que las diferencian de una célula normal, cuyo ciclo de vida está fuertemente regulado. Algunas de estas características son:

1. Su membrana plasmática y citoplasma cambian drásticamente. La membrana se hace más permeable, sus proteínas se pierden o alteran y se forman proteínas anormales.
2. Crecen y se dividen de forma anormal. Los controles de crecimiento se pierden y los capilares sanguíneos que nutren la masa tumoral aumentan anormalmente. Este desarrollo de capilares, se denomina angiogénesis.
3. Pierden su capacidad de adherencia desprendiéndose de los tejidos de donde emergen y forman colonias en diferentes partes del cuerpo. Esto se conoce como metástasis.
4. Son letales.

Exceptuando la leucemia, que consiste en un aumento descontrolado de células linfoides, el cáncer da lugar a un tumor. La palabra tumor hace referencia a cualquier bulto que aparezca en el cuerpo, en el caso del cáncer es una masa de células malignas. Los tumores pueden clasificarse en benignos y malignos. Los tumores benignos no producen angiogénesis y pueden curarse vía cirugía. El mayor problema lo constituyen los tumores malignos, también conocidos como neoplasias malignas.

En la lucha contra el cáncer, existen diferentes tipos de terapias como pueden ser: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia, terapia epigenética y posibles combinaciones entre ellas. Nosotros estamos interesados en la quimioterapia, que consiste en la administración de fármacos citostáticos con la finalidad de causar daño celular. El nacimiento de esta clase de terapia se remonta al año 1943, cuando se observó aplasias medulares en militares expuestos a gas mostaza, esto dio lugar al uso de mostazas nitrogenadas para tratar la enfermedad de Hodgkin. Luego la quimioterapia se extendió al tratamiento del cáncer.

En la visión tradicional de los tratamientos contra el cáncer, la quimioterapia está orientada a destruir la mayor cantidad posible de células cancerosas. De este modo, los protocolos utilizados suministran al paciente la cantidad máxima tolerable de cada droga. Sin embargo, la quimioterapia presenta algunos aspectos desfavorables como generar resistencia, la baja efectividad de los fármacos utilizados sobre las células malignas y los efectos colaterales que sufre el paciente. Estos aspectos se agravan desde esta perspectiva. A esto se suma el hecho de que un mismo cáncer no se manifiesta de igual manera sobre pacientes diferentes, y a su vez estos pacientes presentan respuestas distintas sobre un mismo protocolo; entonces, ante una enfermedad tan dinámica como el cáncer no parece del todo correcto disponer de protocolos tan estáticos como los que se utilizan en el presente [18, 46].

En la actualidad el paradigma está cambiando, y el cáncer comienza a verse como una enfermedad crónica con la cual el paciente pueda convivir. Desde esta nueva filosofía, son muchas las cuestiones que surgen de manera natural. Por ejemplo, si además de ponderar la erradicación del tumor también se pondera la cantidad de droga utilizada durante la terapia ¿como debemos suministrar la droga si deseamos minimizar el número de células cancerosas y la cantidad de droga utilizada? [2, 3, 22, 73].

Otra cuestión interesante es la sustentabilidad de un tratamiento. Generalmente un tumor está constituido por diferentes poblaciones de células cancerosas. Algunas de ellas son resistentes a la terapia y otras, la gran mayoría, son sensibles a la misma. El resultado de aplicar una terapia destinada a erradicar el tumor es que se eliminan las células sensibles, dejando las resistentes, que siendo ahora mayoría, y sin competencia, constituyen la mayor

parte del tumor, crecen con total impunidad y terminan con la vida del paciente. Por este motivo el nuevo paradigma hace énfasis en mantener controlado el tumor antes que erradicarlo [29]. Es entonces de suma importancia poder determinar, ante la presencia de un cáncer concreto, la existencia o no de un tratamiento que lo mantenga acotado en un determinado lapso de tiempo.

Responder a cuestiones como las anteriores es muy difícil para ciencias fácticas como la medicina, biología, ingeniería genética, biotecnología o la química en cuyos métodos hay mucho de prueba y error, y carecen de la precisión y la sutileza de la matemática.

Para que la matemática sea funcional a las necesidades de las anteriores ciencias en lo que respecta al cáncer, debe disponer de modelos que describan la dinámica de las células cancerosas. Las células de un organismo son individuos de una población, y resulta que muchas de las ecuaciones que se encontraron estudiando la dinámica de poblaciones, terminaron siendo útiles para modelar el crecimiento de tumores y sus respuestas a las terapias.

Uno de los primeros modelos poblacionales se debe a Leonardo de Pisa (1170 - 1240), más conocido como Fibonacci. Fibonacci estaba interesado en estudiar poblaciones de conejos, comenzando con una pareja, a él le interesaba conocer cuantos conejos habrá en el inicio de cada temporada. Sus hipótesis son tan simples como irreales, y consisten de las siguientes aseveraciones:

1. Se comienza con una sola pareja de conejos.
2. Cada nueva pareja necesita una temporada para madurar y poder reproducirse por primera vez.
3. Por cada temporada, cada pareja en condición de reproducirse, genera una nueva pareja.
4. Cada conejo es inmortal.

Si denotamos por N_t a la cantidad de parejas de conejos en el tiempo t , Fibonacci llega a la relación de recurrencia:

$$N_{t+1} = N_t + N_{t-1}, \quad \forall t \in \mathbb{N}.$$

Suponiendo una solución de la forma: $N_t = \lambda^t$, e introduciéndola en la ecuación anterior obtenemos que: $\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(1 \pm \sqrt{5})$. Luego la sucesión tendrá la forma $\frac{1}{\sqrt{5}}(A\lambda_1^{t+1} + B\lambda_2^{t+1})$. Si ahora utilizamos las condiciones $N_0 = N_1 = 1$, llegamos a la forma cerrada:

$$N_t = \frac{1}{\sqrt{5}}(\lambda_1^{t+1} - \lambda_2^{t+1}). \quad (1)$$

Un modelo más cercano en el tiempo es el modelo exponencial o de Malthus (1766-1834), que dicho sea de paso fue el que inspiró a Darwin en el desarrollo de su teoría de la evolución de las especies. Según este modelo la dinámica de una población viene dada por:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = CN \\ N(0) = N_0, \end{cases} \quad (2)$$

donde C es un parámetro. Esto significa que la tasa de crecimiento de la población en cada instante de tiempo es proporcional a la población en ese momento.

El modelo (2) se ajusta a la realidad cuando los recursos y el entorno son ilimitados; por ejemplo, puede explicar la dinámica de un tumor cuando este comienza a desarrollarse. En caso contrario, es de esperarse que la población posea una capacidad de soporte (o de carga). Esto significa que en vez de crecer ilimitadamente, al pasar el tiempo la población hace asíntota con una cota superior. Uno de los primeros trabajos en esta dirección se debe a Verhulst (1804 - 1849). Según Verhulst, como estadísticamente el encuentro de dos individuos es proporcional a N^2 , en el modelo (2), a CN se le debe restar DN^2 , donde D es un parámetro. Se obtiene así el problema de valores iniciales:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = CN - DN^2 \\ N(0) = N_0. \end{cases} \quad (3)$$

La solución de (3) es: $N(t) = \frac{CN_0}{DN_0 + (C - DN_0)e^{-C(t-t_0)}}$. Esta función satisfase que $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = C/D$. La cantidad C/D es la capacidad de soporte sobre la cual se estabiliza la población. Este modelo ha podido explicar el crecimiento de algunos tipos de bacterias y paramecium, y también se puede aplicar para modelar la dinámica de ciertos tumores [1].

Existen otros modelos, no obstante una de la ecuaciones que mejor se ha adaptado a la hora de modelar la dinámica de poblaciones de distintos tipos: población humana, de insectos, bacterias, animales y tumores, ha sido la que corresponde al siguiente modelo, debido a Gompertz (1779 - 1865):

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = -\lambda N \ln\left(\frac{N}{N_\infty}\right) \\ N(0) = N_0, \end{cases} \quad (4)$$

donde $\lambda < 0$ es un parámetro, y N_∞ una constante que representa la capacidad de soporte de la población. La solución de (4) viene dada por la función: $N(t) = \exp\{\gamma[1 - \exp(-\lambda t)]\}$, donde γ y λ son parámetros a determinar [66].

En la década del 30 se propuso por primera vez utilizar el modelo de Gompertz para modelar el crecimiento de tumores, desde entonces hasta nuestros días los experimentos han venido corroborando que los resultados teóricos se ajustan muy bien a los experimentales [51, 63, 79, 81]. Hoy en día, a pesar de la dificultad inherente a la modelización de los sistemas vivientes, existen diversos modelos que intentan explicar la dinámica de un tumor. Algunos de ellos son discretos [29], mientras que otros son continuos. Dentro de los continuos, algunos se presentan en forma de una ecuación diferencial ordinaria [2], mientras que otros están caracterizados por una ecuación en derivadas parciales [67, 86]. Además, si entran en juego más de una población, los modelos antes comentados hacen uso de sistemas de ecuaciones. Cabe destacar que como consecuencia de las cada vez más sutiles exigencias de parte de áreas como la economía, biología, medicina, sociología, ingeniería y otros ámbitos de la ciencia y la tecnología hacia la matemática, en las últimas décadas se han venido desarrollando y aplicando las correspondientes versiones estocásticas y/o difusas de los mismos [3], así como también se viene utilizando la teoría de inclusiones diferenciales.

La mayoría de los modelos en ecuaciones en derivadas parciales se encargan de explicar fenómenos de absorción, transporte y difusión que ocurren dentro de la célula o a través de la membrana. Si bien algunos también explican la dinámica de un tumor que crece libremente o sometido a un tratamiento, en general no proporcionan nuevos protocolos de terapias contra el cáncer. Los modelos en ecuaciones ordinarias así como los discretos trabajan a un nivel menos microscópico que los anteriores, pues ellos no describen la célula en su interior sino que con una visión más en conjunto, estudian la dinámica del tumor entero. Es decir, como evoluciona alguna variable cuantitativa como pueden ser el volumen, el peso o el número de células del tumor. De este modo, siendo estos modelos más modestos que los anteriores desde el punto de vista matemático, son muy fáciles de corroborar con la realidad, y así lo han hecho en su gran mayoría, proporcionando nuevas terapias que permiten optimizar objetivos en conflictos como pueden ser la droga total utilizada en la terapia y el tamaño promedio del tumor durante el desarrollo de la misma. También ayudan a encontrar terapias relacionadas a problemas de viabilidad,

con el fin de mantener el tumor estable.

Pasamos ahora a detallar como hemos procedido en cada uno de los capítulos de la tesis. El capítulo 1 está destinado a comentar los objetivos generales del presente trabajo, y los resultados originales alcanzados en el mismo.

En el capítulo 2 utilizamos la ecuación de Gompertz para describir la dinámica de las células cancerosas. Dicha ecuación es presentada en la sección 2.1, donde también presentamos el problema de la quimioterapia. En la sección 2.3 formulamos el problema de optimización multiobjetivo difuso en forma general, y en particular formulamos nuestro problema de optimización de la quimioterapia. Los objetivos en juego son dos, y tienen que ver con minimizar el tamaño medio del tumor en el intervalo $[0, T]$ y minimizar la cantidad total de droga suministrada. Se prueba unicidad y existencia para el sistema que describe la dinámica del tumor, y unicidad del problema de optimización. Por último, en la sección 2.4 presentamos los resultados numéricos obtenidos al resolver el problema de optimización para un cáncer de vejiga. Las conclusiones se exponen en la última sección del capítulo, la sección 2.5.

Comenzamos el capítulo 3 exhibiendo la ecuación de Gompertz, para la respuesta del tumor a la terapia, en forma estocástica. Luego en la sección 3.1, se presentan algunos resultados del cálculo estocástico. Comenzamos dando la definición de proceso estocástico y se enuncian los teoremas de Kolmogorov, los cuales sirven para demostrar que las trayectorias de un movimiento browniano son continuas. Luego pasamos a dar la definición de movimiento browniano, haciendo notar que no es de variación acotada, propiedad que impide definir la integral estocástica de *Itô* como una integral de Riemann-Stieljes. Terminamos esta sección con la fórmula de *Itô* para las ecuaciones diferenciales estocásticas, un teorema de unicidad y existencia de soluciones, y efectivamente la demostración de unicidad y existencia del sistema de Gompertz estocástico. En la sección 3.3 formulamos el problema de optimización difuso-estocástico. Terminamos el capítulo con las secciones 3.4 y 3.5, donde, respectivamente, presentamos los resultados numéricos de aplicar el problema de optimización difuso-estocástico nuevamente al cáncer de vejiga y las conclusiones obtenidas en el capítulo.

En el capítulo 4 mejoramos la ecuación de Gompertz con el efecto de modelar el decaimiento exponencial en el tiempo que presentan las concentraciones de drogas administradas, hecho comprobado y estudiado por la fármaco-cinética y fármaco-dinámica. Así, en la subsección 4.2.1 planteamos el problema de optimización pero con la nueva dinámica que hemos formulado, y presentamos los resultados numéricos. Resultados que son comparados con los obtenidos anteriormente en otros capítulos. Como no sólo es interesante saber como dar las drogas sino también cuando han de ser sumi-

nistradas, en la sección 4.3 planteamos el problema de optimizar también en el tiempo, y culminamos el capítulo con los resultados numéricos obtenidos, siempre trabajando con el mismo problema. Estos resultados son analizados en la respectiva conclusión, allí veremos que optimizar tanto en el tiempo como con las drogas nos proporciona mejoras en los resultados.

En el capítulo 5 tratamos la sustentabilidad de protocolos de quimioterapia en el sentido de la existencia o no de un protocolo que mantenga al tumor acotado en un intervalo de tiempo $[0, T]$. Como ya hemos comentado, un tumor usualmente está constituido por varios tipos de células malignas. Al aplicar una terapia destinada a erradicar el tumor, son eliminadas las células sensibles a la misma, sobreviviendo mayoritariamente las células resistentes a la terapia. Luego estas células podrán crecer libremente sin una terapia eficiente para combatir las, de aquí la necesidad de estudiar la sustentabilidad de los protocolos. En la sección 5.2 describimos el modelo de la dinámica de un tumor constituido por varias subpoblaciones, cada una de ellas con diferentes sensibilidades a la terapia. Luego en la sección 5.3 explicamos los principios básicos de la teoría de viabilidad. Aquí aparece la ecuación de Bellman, fundamental para resolver problemas prácticos. La sección de los resultados numéricos, sección 5.5, es dividida en dos partes. La primera de ellas contempla el caso determinista donde las células no mutan durante la terapia. Calculamos lo que se conoce como núcleo de viabilidad para dos terapias, una dura 21 días y la otra 110 días. Puesto que la terapia de 110 días da lugar a un problema de gran escala, utilizamos una SVM para mejorar el núcleo de viabilidad encontrado mediante la ecuación de Bellmann [85]. La segunda parte tiene en cuenta la posibilidad de que las células puedan mutar durante la terapia haciéndose más resistente a la misma. En tal caso se calcula lo que definiremos como núcleo de viabilidad robusto. Como siempre, terminamos con la conclusión del capítulo.

Un modelo que tiene en cuenta la quimioterapia y los métodos antiangiogénesis, introducimos en el capítulo 6. Este capítulo se divide en dos partes. En la primer parte, sección 6.3, se plantea un problema de optimización biobjetivo para el volumen medio del tumor y la angiogénesis por un lado, y la cantidad total de drogas antiangiogénesis y citotóxicas por el otro; los resultados numéricos se presentan en la subsección 6.3.1. En la sección 6.4, tratamos el problema de viabilidad en el sentido de que considerando una curva determinada, estudiamos la existencia o no de un control que haga seguir al tumor dicha curva; los resultados numéricos aparecen en la subsección 6.4.1. Finalizamos el capítulo con las respectivas conclusiones. Como veremos, el modelo mencionado anteriormente es de carácter cualitativo, y la solución del problema de optimización, o el de viabilidad, nos dice de que manera deberían administrarse las drogas durante la terapia.

En el capítulo 7 estudiamos un sistema Gompertziano para las leucemias. En la sección 7.2 describimos el modelo propuesto para la dinámica del cáncer. Luego formulamos un problema de optimización con tres objetivos: el número de células linfáticas malignas, que deseamos minimizar; el número de células normales, que queremos maximizar; y la cantidad de droga administrada, que debe ser minimizada. Los resultados numéricos son presentados en la sección 7.4, donde estudiamos si realmente debe maximizarse el número de células normales, y el efecto que esto tiene. Estudiamos también si el simple hecho de minimizar el número de células linfáticas hace que se maximizen las células normales, y observamos que con dos objetivos es suficiente.

En el capítulo 8 proponemos un modelo continuo para describir la interacción entre las células sensibles y las células resistentes de un tumor heterogéneo sometido a terapia. Aquí comparamos dos problemas, uno consiste en minimizar la entropía del tumor mientras que el mismo se mantiene acotado, y el otro consiste en minimizar el tamaño final del tumor mientras la entropía se mantiene acotada. La segunda opción es mejor que la primera desde el punto de vista de mantener el tumor tratable a lo largo del tiempo.

En el capítulo 9 construimos un modelo basado en agentes para el crecimiento de un tumor heterogéneo. Allí cada célula puede ser: activa - sensible, activa - resistente, inactiva - sensible o inactiva - resistente. Las reglas de interacción utilizadas, son las más simples, pero a la vez las más ampliamente aceptadas. Los resultados numéricos y conclusiones son presentados.

Finalmente, en el capítulo 10 presentamos las conclusiones generales de la tesis.

Es conveniente aclarar en este momento que todos los problemas de optimización planteados en nuestro trabajo han sido resueltos, después de ser dicretizados, utilizando la función *fmincon* del programa *MATLAB R2009a*.

Capítulo 1

Objetivos generales de la Tesis y resultados originales alcanzados

La presente tesis tiene como finalidad deducir y/o caracterizar, según la naturaleza de la dinámica que se tenga del tumor, protocolos de quimioterapia que satisfagan necesidades como las que hemos mencionado anteriormente: ponderar no sólo la erradicación de la enfermedad sino otros objetivos que hagan de la quimioterapia una terapia más dinámica y personalizada. Es decir, terapias que consideren no sólo la enfermedad sino también la condición del paciente y su respuesta a la misma; y que se adapten a la nueva visión que del cáncer se tiene, como enfermedad crónica con la cual pueda convivir el paciente.

En el tratamiento de otras afecciones, como en el caso de HIV-SIDA, se han intentado enfoques similares, en especial a través de herramientas como la Programación Dinámica adaptada a modelos en tiempo continuo [12, 13].

En la dirección hacia las finalidades antes mencionadas, en la presente obra hemos contribuido en los siguientes puntos:

1. Utilizamos la ecuación de Gompertz en forma estocástica para describir la dinámica de un tumor sometido a terapia, probando unicidad y existencia de la misma [2, 3]. Hemos modificado la forma utilizada en [73] para modelar la terapia, incorporando el decaimiento en el tiempo que presentan las concentraciones de las drogas cuando entran en el cuerpo. Al contemplar estos aspectos de la fármaco-dinámica y la fármaco-cinética se obtiene una mejor representación de la realidad.
2. Planteamos un problema de optimización biobjetivo difuso, donde los objetivos son el tamaño promedio del tumor durante la terapia y la cantidad de drogas suministradas. Probamos que este problema tiene solución en el sentido de que el frente de Pareto no es nulo. Aplicamos

el modelo a un protocolo contra el cáncer de vejiga, demostrando que el mismo está efectivamente orientado a eliminar el tumor. Calculamos una aproximación numérica del frente de Pareto y exhibimos algunos puntos del mismo, los cuales corresponden a protocolos optimales. De este modo hemos encontrado protocolos que se adaptan a las necesidades del paciente, pues ponderan de diferentes maneras los objetivos antes mencionados.

3. Optimizamos también en el tiempo, encontrando de este modo protocolos que nos indican no sólo cuánta droga suministrar sino también en qué instantes de tiempo hacerlo para minimizar los objetivos anteriores. De este modo encontramos protocolos que mejoran los protocolos encontrados cuando sólo optimizábamos la cantidad de droga que debe suministrarse en instantes de tiempos fijos. Los resultados numéricos se presentan para un cáncer de vejiga. También aproximamos numéricamente el frente de Pareto, viendo que es no vacío.
4. En todos los puntos anteriores los experimentos computacionales prueban estabilidad con respecto a las drogas suministradas.
5. Utilizamos un modelo discreto para la dinámica de un tumor constituido por dos subpoblaciones: una sensible y otra resistente [29, 30], y aplicamos la teoría de viabilidad para estudiar la existencia o no de protocolos sustentables que mantengan acotado el tumor. Aproximamos numéricamente los núcleos de viabilidad, con y sin incertidumbre. También exhibimos algunas de las terapias encontradas.
6. A partir de un modelo que también modela la angiogénesis [22], planteamos un problema de optimización biobjetivo similar a los anteriores. Aproximamos numéricamente el frente de Pareto y exhibimos algunos Paretos optimales correspondientes a distintas formas de ponderar los objetivos. Mediante estos resultados numéricos probamos que la terapia correspondiente al tumor debe suministrarse de menor a mayor, y la correspondiente a la angiogénesis de manera casi constante [4].

En este caso también aplicamos la teoría de viabilidad para que el tumor siga trayectorias específicas: pedimos que el tumor decaiga linealmente y la angiogénesis exponencialmente. Aquí probamos que la terapia correspondiente al tumor se suministra de mayor a menor y la correspondiente a la angiogénesis de menor a mayor.

7. También trabajamos con un modelo para las leucemias [82]. Demostramos que el problema de minimizar las células cancerígenas, maxi-

mizar las células normales y minimizar la cantidad de droga utilizada durante la terapia [82], puede sustituirse por un problema biobjetivo. En esta oportunidad probamos que la terapia debe suministrarse de mayor a menor.

8. Proponemos un modelo continuo para la dinámica de un tumor heterogéneo constituido por células sensibles y resistentes. Planteamos un problema de optimización de un objetivo: por un lado, la entropía final del tumor al final de cada ciclo y su correspondiente descanso, mientras se mantiene acotado el tumor. Por otro lado, también consideramos minimizar el tamaño final del tumor mientras la entropía se mantiene acotada. Ambos objetivos son comparados, y los resultados numéricos prueban que el segundo es mejor que el primero. A diferencia del problema de viabilidad, aquí encontramos directamente un control con el cual el tumor siga tratable, pero siendo optimal respecto al objetivo considerado. Si no se está interesado en analizar núcleos de viabilidad, en la práctica este enfoque es también mejor desde el punto de vista computacional.
9. También utilizamos un modelo basado en agentes para modelar la dinámica de un tumor heterogéneo. Las conclusiones generales obtenidas son similares a las encontradas en los capítulos 5 y 8. Además hemos observado que las terapias deben eliminar preferentemente células activas-sensibles, de lo contrario no serán efectivas. Algo interesante de observar es que los datos que proporciona el modelo basado en agentes se corresponden con los proporcionados por el modelo continuo mencionado en el ítem anterior (con la elección de parámetros adecuados).

Capítulo 2

Modelo Gompertziano. Formulación determinística

2.1. Introducción

Las principales estrategias terapéuticas contra el cáncer, son: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia y posibles combinaciones entre las mismas. La quimioterapia antineoplásica, en la cual estamos interesados, consiste en la administración de un cóctel de fármacos citostáticos. Cada uno de ellos actúa de diferentes maneras: incapacitando la división celular de las células cancerosas, limitando los nutrientes que estas células necesitan para vivir y seguir reproduciéndose de manera ilimitada, o por intoxicación.

La quimioterapia tiene sus ventajas y desventajas. Por ejemplo, debido a que las drogas se desplazan a través del torrente sanguíneo, pueden actuar sobre tumores cuya ubicación los hacen inaccesibles a la cirugía o a la radioterapia. Por otro lado, entre las mayores desventajas que presenta, se encuentran las reacciones adversas que sufren los pacientes. Esto último se debe a la alta citotoxicidad de las drogas que conforman la quimioterapia, y a que estas atacan por igual a las células sanas. Otra de las desventajas es la aparición de células resistentes, que emergen en el proceso de microevolución que se lleva a cabo en el ambiente en el que se encuentra inmerso el tumor.

En general, los protocolos correspondientes a las terapias actuales suministran al paciente la máxima dosis que éste tolera de cada droga, ya que prima minimizar el tamaño del tumor, aspirando a su futura erradicación. Teniendo en cuenta, como ya hemos dicho, la gran toxicidad de los fármacos que intervienen en la quimioterapia, y que la erradicación del tumor muchas veces es clínicamente imposible, lo cual transforma a la quimioterapia en una terapia paliativa, es de gran interés la búsqueda de protocolos que también

minimicen la cantidad de droga que se suministra cuando la terapia se ha hecho efectiva. Como veremos a continuación, esto da lugar a lo que se conoce como un *problema de optimización multiobjetivo*.

2.2. El problema de optimización de la quimioterapia

Un tratamiento de quimioterapia contra el cáncer, consiste en administrar al paciente un cóctel de d drogas en instantes de tiempo t_1, \dots, t_n . Usualmente, esta clase de tratamiento viene acompañado de una serie de restricciones relacionadas con la máxima concentración de drogas permitidas en cada instante de tiempo en que se administran, la máxima cantidad acumulada de cada droga y una cota para el tamaño máximo del tumor permitido en cada sección, entre otras cosas [73]. Estas restricciones varían con las drogas utilizadas y el tipo de cáncer, pero en general toman la siguiente forma:

1. *Máxima dosis instantánea*

$$g_1(C) = \{C_{maxj} - C_{ij} \geq 0, \forall i \in \{1, 2, \dots, n\}, \forall j \in \{1, 2, \dots, d\}\}.$$

2. *Máxima dosis acumulada*

$$g_2(C) = \{C_{cumj} - \sum_{i=1}^n C_{ij} \geq 0, \forall j \in \{1, 2, \dots, d\}\}.$$

3. *Medida máxima del tumor*

$$g_3(C) = \{N_{max} - N(t_i) \geq 0, i \in \{1, 2, \dots, n\}\}.$$

4. *Restricción de los efectos tóxicos*

$$g_4(C) = \{C_{sc_k} - \sum_{j=1}^d \eta_{kj} C_{ij} \geq 0, \forall i \in \{1, 2, \dots, n\}, \forall j \in \{1, 2, \dots, d\}\}.$$

C_{ij} representa la concentración de la droga j suministrada en el tiempo t_i , y el parámetro η_{kj} indica el riesgo de daño sobre el órgano o tejido k por parte de la droga j . Denotaremos por $\Omega \subseteq \mathbb{R}^{nd}$, al conjunto de puntos que satisfacen las restricciones 1., 2., 3. y 4.

Para describir el crecimiento libre de un tumor utilizaremos el modelo de Gompertz. Denotando por $N(t)$ el número de células cancerosas que presenta el tumor en el tiempo t , la ecuación diferencial de crecimiento para el mismo es:

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N(t) \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right), \quad (2.1)$$

donde λ y θ son parámetros de crecimiento. Suponiendo un tamaño inicial N_0 para el tumor, se tiene el problema de valor inicial:

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = \lambda N \ln \left(\frac{\theta}{N} \right), \\ N(0) = N_0. \end{cases} \quad (2.2)$$

El sistema (2.2) posee existencia y unicidad de solución, y la misma se puede encontrar explícitamente. Realizando la sustitución $u = \ln(\theta/N)$, podemos diferenciar a ambos lados de la igualdad y obtener que $u' = \frac{-1}{N} N'$. Como $N' = -u'N$, llegamos a la ecuación $u' = -\lambda u$, cuya solución es $u(t) = de^{-\lambda t} = \ln(\theta/N(t))$. Despejando $N(t)$ llegamos a:

$$N(t) = \theta e^{-de^{-\lambda t}}.$$

Teniendo en cuenta la condición $N(0) = N_0$, podemos despejar fácilmente el valor de d . Luego la solución obtenida es la siguiente:

$$N(t) = \theta e^{\{\ln(N_0/\theta)e^{-\lambda t}\}}.$$

Ahora vamos a considerar el crecimiento de un tumor sometido a un tratamiento de quimioterapia. Como ya dijimos, este tratamiento consiste en suministrar al paciente un cóctel de d drogas diferentes en los instantes de tiempo t_1, t_2, \dots, t_n . En este caso, una ecuación muy utilizada para el crecimiento del tumor en respuesta a la terapia toma la forma:

$$\frac{dN(t)}{dt} = N(t) \left\{ \lambda \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right) - \alpha(C, t) \right\}. \quad (2.3)$$

En donde $\alpha(C, t) = \sum_{j=1}^d \kappa_j \sum_{i=1}^n C_{ij} [H(t - t_i) - H(t - t_{i+1})]$, los parámetros κ_j representan las eficacias de las drogas y $H(\cdot)$ es la función de Heaviside, que se define como:

$$H(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < 0 \\ 1 & \text{si } t \geq 0. \end{cases}$$

Con lo cual

$$H(t - t_i) = \begin{cases} 1 & \text{si } t \geq t_i \\ 0 & \text{si } t < t_i, \end{cases}$$

y

$$H(t - t_i) - H(t - t_{i+1}) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < t_i \\ 1 & \text{si } t_i \leq t \leq t_{i+1} \\ 0 & \text{si } t > t_{i+1}. \end{cases}$$

Esta simple observación nos permite interpretar la ecuación (2.3), pues si $t^* \in [t_i, t_{i+1}]$, para $i \in \{1, 2, \dots, n\}$; entonces, $\alpha(C, t^*) = \sum_{j=1}^d \kappa_j C_{ij}$. Esto significa que en el intervalo $[t_i, t_{i+1}]$, sobre la dinámica del tumor actúan sólo las drogas que se suministraron en el tiempo t_i .

La ecuación (2.3) junto con la condición $N(0) = N_0$, nos da nuevamente un problema de valor inicial cuya única solución puede encontrarse explícitamente. Si realizamos nuevamente el cambio de variable $u = \ln(\theta/N)$, la ecuación (2.3) se transforma en:

$$u' + \lambda u = \alpha(C, t).$$

La solución general de una ecuación de la forma

$$\frac{dy}{dx} + p(x)y = q(x),$$

viene dada por:

$$y(x) = \left[c + \int q(x) e^{\int p(x) dx} dx \right] e^{-\int p(x) dx}.$$

Identificando y con u , p con λ y q con $\alpha(C, t)$, obtenemos que:

$$u(t) = ce^{-\lambda t} + \tilde{\alpha}(C, t).$$

Donde $\tilde{\alpha}(C, t) = \sum_{j=1}^d \kappa_j \sum_{i=1}^n C_{ij} \tilde{H}_i(t)$, y

$$\tilde{H}_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < t_i, \\ \frac{e^{\lambda t}}{\lambda} & \text{si } t_i \leq t \leq t_{i+1}, \\ 0 & \text{si } t \geq t_{i+1}. \end{cases}$$

A partir del cambio de variable y la condición inicial de $N(t)$, se llega a que:

$$N(t) = \theta e^{-ce^{-\lambda t}} e^{-\tilde{\alpha}(C,t)},$$

donde $c = -\left\{\ln\left(\frac{N_0}{\theta}\right) + \tilde{\alpha}(0)\right\}$.

Se plantea el problema de encontrar la concentración que ha de suministrarse de cada droga en cada instante de tiempo, buscando minimizar: (i) $f_1(C) = \int_0^T N(\tau) d\tau$, y (ii) $f_2(C) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij}$; donde $N(t)$ es el número de células cancerosas que posee el tumor en el tiempo t , C_{ij} la concentración de la droga j que se suministra en el tiempo t_i , sujeta a las anteriores restricciones y T el tiempo final de la terapia o un tiempo después de que termina la misma. El objetivo f_1 representa el tamaño promedio del tumor en el intervalo de tiempo $[0, T]$, y su importancia radica en el hecho de que estudios clínicos han demostrado que minimizando tal objetivo se reduce la probabilidad de que surjan células resistentes a la terapia [32]; por otro lado f_2 representa simplemente la cantidad de drogas utilizadas durante la terapia. Claramente los objetivos $f_1(C)$ y $f_2(C)$ están en conflicto pues si decrece uno de ellos crece el otro, es decir cuanto menos droga se suministra mayor será el tamaño promedio del tumor en el período de tiempo $[0, T]$ y viceversa.

En lenguaje matemático nuestro problema se escribe:

$$\min_{x \in \Omega} [f_1(x), f_2(x)].$$

En la siguiente sección quedará claro el significado de “mín” en la anterior expresión.

2.3. Formulación del problema de optimización multiobjetivo difuso

La formulación general de un problema de optimización multiobjetivo es:

$$\begin{aligned}
\min_x F(x) &= [f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x)] \\
g_j(x) &\leq 0, \quad j = 1, 2, \dots, J, \\
h_i(x) &= 0, \quad i = 1, 2, \dots, I, \\
x_h^l &\leq x_h \leq x_h^u, \quad h = 1, 2, \dots, H,
\end{aligned} \tag{2.4}$$

donde $f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x)$ son las funciones objetivo, h_i y g_j son restricciones de igualdad y desigualdad respectivamente. Podemos observar que en el problema de optimización de la quimioterapia sólo tenemos restricciones de desigualdad. Los vectores x_h^u y x_h^l son las respectivas cotas superiores e inferiores de x_h . Al conjunto de puntos que satisfacen las restricciones del problema (2.4), lo denotaremos Ω . En nuestro problema concreto de optimización, que más adelante formularemos con mayor precisión, tenemos que $\Omega \subset \mathbb{R}^{nd}$, donde d es el número de drogas diferentes que se utilizan y n el número de días en los que estas se suministran.

Definición 2.3.1 *Un vector $x = (x_1, \dots, x_H) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^H$ domina a otro $y = (y_1, \dots, y_H) \in \Omega$ si y sólo si $\forall i \in \{1, \dots, m\}, f_i(x) \leq f_i(y)$, y además $\exists j \in \{1, 2, \dots, m\} : f_j(x) < f_j(y)$. Esto se indica: $x \preceq y$ (o $x \succeq y$).*

Definición 2.3.2 *Un vector $x^* = (x_1^*, \dots, x_m^*) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^H$ 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.

Definición 2.3.3 *Se denomina punto ideal, x_t^{id} , a la solución del problema:*

$$\min_{x \in \Omega} f_t(x), \quad t \in \{1, \dots, H\}.$$

Se denota por f_t^{id} a $f_t(x_t^{id})$, y se denomina solución óptima del objetivo f_t .

Nota. La relación \preceq , es una relación de orden parcial sobre cualquier conjunto $X \subseteq \mathbb{R}^m$. Lo cual significa que satisface: (i) *Reflexividad*, $a \preceq a, \forall a \in X$; (ii) *Antisimetría*, $a \preceq b \wedge b \preceq a \rightarrow a = b$; y (iii) *Transitividad*, $a \preceq b \wedge b \preceq c \rightarrow a \preceq c$. En tal caso se dice que el par (X, \preceq) es un conjunto parcialmente ordenado. Decimos que $A \subseteq X$ está totalmente ordenado, si $\forall x, y \in A$ se verifica que $x \preceq y$ o $y \preceq x$. Si $B \subset X$, decimos que $c \in X$ es una cota inferior de B , si $c \preceq x, \forall x \in B$. Si A es un conjunto totalmente ordenado, decimos que a es un elemento minimal de A si $a \preceq x$ implica que $x = a$.

Con las anteriores definiciones, el problema de optimización de la quimioterapia tiene un claro sentido, y podemos expresarlo de la siguiente manera:

$$\min_{C \in \Omega} F(C) = [f_1(C), f_2(C)]. \quad (2.5)$$

Donde

$$f_1(C) = \int_0^T N(\tau) d\tau,$$

$$f_2(C) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij},$$

y $\Omega = \{x \in \mathbb{R}^{nd} : \text{que satisface las restricciones 1., 2., 3. y 4.}\}$.

2.3.1. Existencia de solución del problema de optimización de la quimioterapia

En las siguientes líneas daremos algunas formulaciones de carácter general y probaremos que el problema (2.5) tiene solución.

Definición 2.3.4 *Un conjunto $Y \subset \mathbb{R}^m$ se dice que es \mathbb{R}_+^m -semicompacto si todo cubrimiento abierto de Y de la forma $\{(y^i - \mathbb{R}_+^m)^c | y^i \in Y, i \in I\}$, donde I es un conjunto de índices, admite un subcubrimiento finito.*

Lema 1 (Zorn) *Sea $X \neq \emptyset$, un conjunto parcialmente ordenado en el que todo subconjunto totalmente ordenado posee cota inferior; entonces, X tiene al menos un elemento minimal.*

Teorema 1 *Si $F(\Omega) \subset \mathbb{R}^m$ es \mathbb{R}_+^m -semicompacto y $F(\Omega) \neq \emptyset$; entonces, $F(P) \neq \emptyset$.*

Prueba Como todo elemento de $F(P)$ es un elemento minimal con la relación de orden parcial \preceq , y todo elemento minimal respecto a esta relación se encuentra en $F(P)$, el teorema queda probado si probamos que $F(\Omega)$ es inductivamente ordenado, lo cual significa que todo subconjunto totalmente ordenado posee cota inferior. De ser esto así el lema de Zorn asegura la existencia de un elemento minimal de $F(\Omega)$, el cual habrá de estar en $F(P)$. Supongamos que $F(\Omega)$ no está inductivamente ordenado. Entonces existe un conjunto, $F(\Omega)^I = \{y^i\}_{i \in I} \subset F(\Omega)$, que no posee cota inferior. Luego,

$$\bigcap_{i \in I} \{F(\Omega) \cap (y^i - \mathbb{R}_+^m)\} = \emptyset.$$

De lo contrario, en caso de existir \tilde{y} en dicha intersección se tendría que $\tilde{y} \preceq y^i, \forall i \in I$. Esto implicaría que \tilde{y} debería ser una cota inferior de $F(\Omega)^I$. Entonces, $\forall y \in F(\Omega) \exists y^i \in F(\Omega)^I$ tal que y no es un elemento de $y^i - \mathbb{R}_+^m$. Luego $\{(y^i - \mathbb{R}_+^m)^c\}_{i \in I}$ es un cubrimiento abierto de $F(\Omega)$. Como $y^i - \mathbb{R}_+^m \subset y^j - \mathbb{R}_+^m$ si y sólo si $y^i \preceq y^j$, estos conjuntos están totalmente ordenados por la inclusión. Por hipótesis $F(\Omega)$ es \mathbb{R}_+^m -semicompacto, entonces este cubrimiento abierto admite un subcubrimiento finito. Como están totalmente ordenados, entonces existe $y^{i_0} \in F(\Omega)^I \in F(\Omega)$ tal que:

$$F(\Omega) \subset (y^{i_0} - \mathbb{R}_+^m)^c.$$

Esto contradice que $y^{i_0} \in F(\Omega)$. Entonces, $F(\Omega)$ está inductivamente ordenado y por el lema de Zorn existe un elemento, y , minimal de $F(\Omega)$, lo cual significa que $y \in F(P)$, y así $F(P) \neq \emptyset$. ■

Definición 2.3.5 *Un conjunto $Y \subset \mathbb{R}^m$ es \mathbb{R}_+^m -compacto si $\forall y \in Y$ el conjunto $Y \cap (y - \mathbb{R}_+^m)$ es compacto.*

Proposición 1 *Si $F(\Omega) \subset \mathbb{R}^m$ es \mathbb{R}_+^m -compacto; entonces, es \mathbb{R}_+^m -semicompacto.*

Prueba Sea $\{(y^i - \mathbb{R}_+^m)^c | y^i \in F(\Omega), i \in I\}$ un cubrimiento abierto de $F(\Omega)$, y sea $i_0 \in I$ un índice cualquiera; entonces, tenemos que $\{(y^i - \mathbb{R}_+^m)^c | y^i \in F(\Omega), i \in I, y^i \neq y^{i_0}\}$ es un cubrimiento abierto de $F(\Omega) \cap (y^{i_0} - \mathbb{R}_+^m)$. El anterior conjunto es compacto pues $F(\Omega)$ es \mathbb{R}_+^m -compacto. Entonces, admite un cubrimiento finito que junto a $(y^{i_0} - \mathbb{R}_+^m)^c$ constituyen un subcubrimiento finito de $F(\Omega)$. Esto prueba que $F(\Omega)$ es \mathbb{R}_+^m -semicompacto. ■

Del teorema 1 y la proposición 1, es inmediata la siguiente proposición:

Proposición 2 *Si $F(\Omega)$ es \mathbb{R}_+^m -compacto; entonces, $F(P) \neq \emptyset$.*

Teorema 2 *El problema (2.5) tiene solución.*

Prueba Podemos ver que si $C \in \Omega$; entonces tendremos que se verifica $\sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij} < \sum_j C_{maxj} = C_{max}$. Como resultado de esto tenemos que $0 \leq f_2(C) \leq C_{max}$. Además evidentemente $0 \leq f_1(C) \leq T\theta$. Y queda así probado que $F(\Omega)$ es acotado, por lo tanto $F(\Omega) \cap (y - \mathbb{R}_+^m) \subset F(\Omega)$ también lo es.

Por otro lado cada una de las restricciones g_j definen un conjunto cerrado (son semiplanos, y para g_3 tenemos que N es una función continua de C). Por lo tanto el conjunto $\Omega \subset \mathbb{R}^{nd}$ de los puntos que satisfacen esas condiciones es intersección de cerrados; entonces, también es cerrado. Tanto f_1 como f_2 son continuas, luego $F(\Omega)$ es un subconjunto cerrado de \mathbb{R}^2 y como $y - \mathbb{R}_+^m$

también lo es, $F(\Omega) \cap (y - \mathbb{R}^m)$ es cerrado. También vimos que es acotado, por lo tanto es compacto. Esto prueba que $F(\Omega)$ es \mathbb{R}_+^k -compacto; entonces, por la proposición 2, se prueba que $F(P) \neq \emptyset$. ■

2.3.2. Métodos de suma con pesos y método minimax con pesos

Los problemas de optimización multiobjetivo como (2.4), 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. Dependiendo del rol que jueguen las tomas de decisiones, los métodos que se utilizan para resolver (2.4) 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. Entre los métodos a posteriori son dos los métodos que necesitamos mencionar: (i) *método de suma con pesos* y (ii) *método minimax con pesos*.

Método de suma con pesos. Este método consiste en resolver:

$$\min_{x \in \Omega} \sum_{i=1}^m w_i f_i(x). \quad (2.6)$$

Verificándose que $0 \leq w_i \leq 1$ para $i = 1, \dots, m$, 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 (2.6) es una Pareto optimal de (2.4).

Teorema 3 Si $w_i > 0$, para $i = 1, \dots, m$; entonces, toda solución de (2.6) es un Pareto optimal de (2.4).

Prueba Supongamos que $x^* \in \Omega$ es una solución del problema (2.6) con pesos positivos, y que no es un Pareto optimal del problema (2.5). En tal caso existe $x \in \Omega$ tal que $f_i(x) \leq f_i(x^*)$, para $i = 1, \dots, m$, y $f_j(x) < f_j(x^*)$ para

algún j . Como cada $w_i > 0$, para $i = 1, \dots, m$, 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 (2.6). Luego x^* es un Pareto optimal de (2.4). ■

Haciendo variar los pesos y resolviendo (2.6) para cada elección de los mismos, podemos utilizar el método de suma con pesos para aproximar el frente de Pareto.

Método minimax con pesos. En este caso se resuelve el problema:

$$\min_{x \in \Omega} \max_{i=1, \dots, m} \left(w_i \left| \frac{f_i(x) - z_i^*}{z_i^*} \right| \right) \quad (2.7)$$

Donde $z_i^* = \min_{x \in \Omega} f_i(x)$.

De manera similar a la que se demostró el teorema 3 puede demostrarse el siguiente teorema.

Teorema 4 Si $w_i > 0$, para $i = 1, \dots, m$; entonces, toda solución de (2.7) es un Pareto optimal de (2.4).

Para entender la interpretación geométrica del método minimax, observemos que nosotros podemos definir la métrica:

$$d_\alpha = \left[\sum_{i=1}^m w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right|^\alpha \right]^{1/\alpha}.$$

Luego si minimizamos dicha métrica sujeta a que $x \in \Omega$, estaremos minimizando el error relativo entre $(f_1(x), \dots, f_m(x))$ y $(f_1^{id}, \dots, f_m^{id})$. Si tomamos $\alpha = \infty$ y $d_\alpha = \max_{i=1, \dots, m} w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right|$, la minimización de esta métrica se transforma en el método minimax.

Como acabamos de ver, el método minimax con pesos para encontrar Paretos optimales de (2.5), consiste en resolver:

$$\min_{x \in \Omega} \max_i \left(w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right| \right).$$

Satisfaciéndose que $\sum_{j=1}^m w_j = 1$, $w_j \geq 0$, y donde cada w_i representa la importancia que le damos al objetivo i . Como ya dijimos, toda solución de (2.7) es un Pareto optimal si $w_i > 0, i = 1, \dots, m$. El recíproco no es cierto en general a no ser que el problema de optimización multiobjetivo sea convexo.

Puesto que la función objetivo de (2.7) no es diferenciable, no es posible utilizar ningún método de búsqueda que utilice el gradiente. Para solucionar la anterior dificultad lo que se hace es introducir un nuevo parámetro, $\beta = \max_i \left(w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right| \right)$, y considerar el siguiente problema equivalente:

$$\min_{(x, \beta) \in \Omega \times \mathbb{R}_{\geq 0}} \beta \quad (2.8)$$

Sujeto a las restricciones $w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right| - \beta \leq 0$, y las condiciones $\sum_{i=1}^m w_i = 1$, $w_i \geq 0$, $\forall i \in \{1, 2, \dots, m\}$.

2.3.3. Formulación difusa

Para obtener una representación más exacta de la realidad, vamos a desarrollar la formulación difusa del problema de optimización (2.4). El término difuso es sinónimo de vaguedad, imprecisión, incerteza, ambigüedad, etc. Cada una de las anteriores expresiones son cualidades de los conceptos humanos y de gran parte del conocimiento fáctico en general. Por eso a la hora de modelar la realidad, es preciso introducir un ingrediente que represente la incertidumbre inherente a la misma. A continuación presentamos el problema de optimización dentro del marco difuso.

Para introducir la idea de conjunto difuso, recordemos que un conjunto clásico, o nítido, como también se lo denomina, se puede definir de dos maneras. Por *extensión*, listando sus elementos, y por *comprensión*, mediante una proposición. Pero también es posible definir el conjunto A utilizando lo que se conoce como su *función de pertenencia*. Si denotamos por U al universo del discurso, y $A \subseteq U$, se define la función de pertenencia $\mu_A : U \rightarrow [0, 1]$, del conjunto nítido A como:

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x \in A \\ 0 & \text{si } x \notin A. \end{cases}$$

Un conjunto difuso, B , es aquel cuya función de pertenencia no toma solamente los valores 0 o 1, sino que puede, en principio, tomar cualquier valor del intervalo $[0, 1]$, y se lo denota: $B = \{(x, \mu_B(x)), x \in U\}$, (Ver Fig.1.1). Esto es una buena manera de modelar el hecho de que no podemos determinar con certeza si un individuo pertenece o no a un cierto conjunto, y por lo tanto es una apropiada manera de modelar la incertidumbre relativa a la realidad.

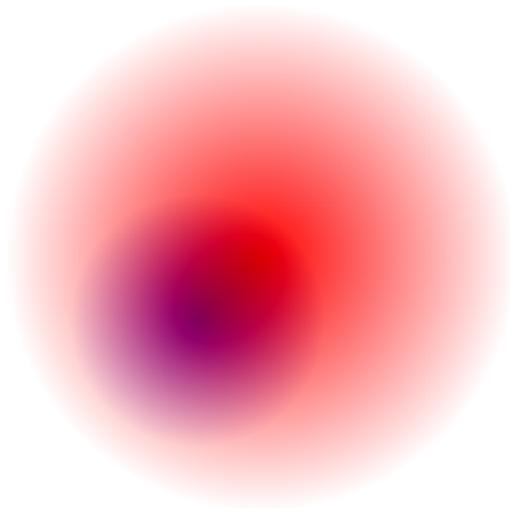


Figura 2.1: Imagen de un conjunto difuso.

Las funciones de pertenencia más utilizadas son:

Funciones Gamma y L

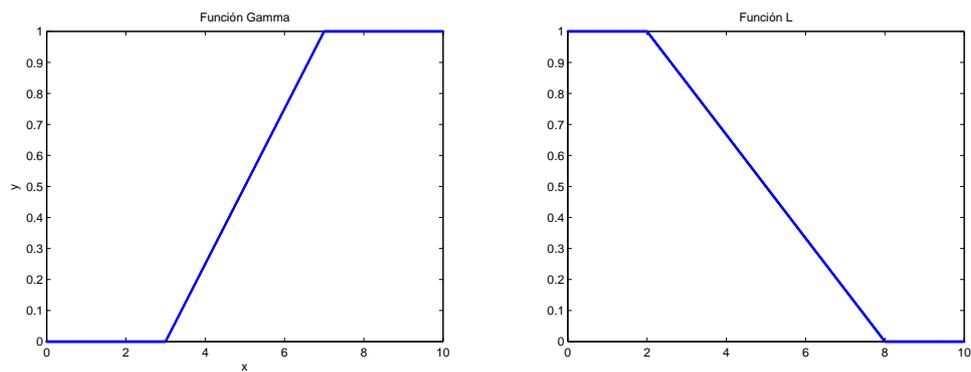


Figura 2.2: A la izquierda observamos una función de pertenencia Gamma. A la derecha vemos una función de pertenencia L.

Funciones Triángulo y Trapezoidal

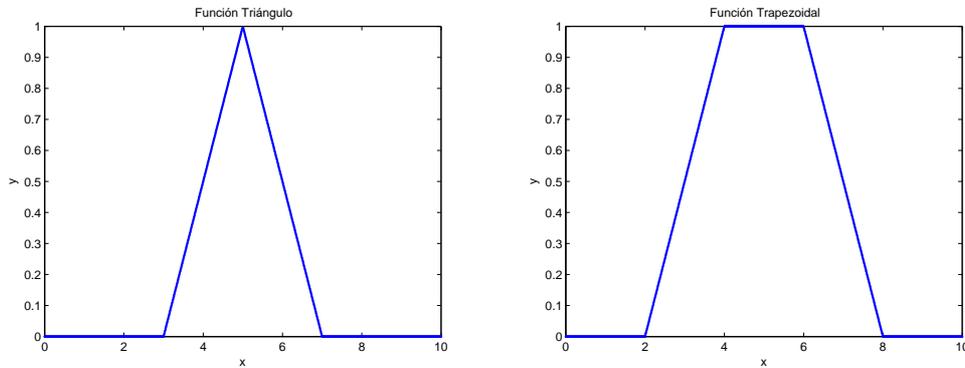


Figura 2.3: A la izquierda observamos una función de pertenencia Triángulo. A la derecha vemos una función de pertenencia Trapezoidal.

Función S

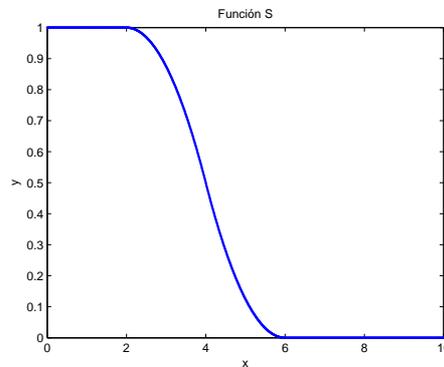


Figura 2.4: Ejemplo de función S.

Nosotros utilizaremos funciones de pertenencia de la forma de las funciones S, ya que las mismas son diferenciables, y eso es importante a la hora de utilizar métodos de búsqueda que utilicen el gradiente cuando vayamos a resolver el problema de optimización.

En las siguientes líneas vamos a construir las funciones de pertenencia de las restricciones, y también las de los objetivos, puesto que éstas son necesarias para formular el problema de optimización multiobjetivo difuso.

Funciones de correspondencias para los objetivos. Para los objetivos se calcula:

$$\begin{aligned} m_i &= \min_{x \in \Omega} f_i(x), \\ M_i &= \max_{x \in \Omega} f_i(x). \end{aligned}$$

Si denotamos $f_i^{min} = f_i(m_i)$ y $f_i^{max} = f_i(M_i)$, las funciones de pertenencia son:

$$\mu_{\tilde{f}_i}(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } f_i(x) \leq f_i^{min} \\ 1 - 2 \left(\frac{f_i(x) - f_i^{min}}{M_i - f_i^{min}} \right)^2 & \text{si } f_i^{min} \leq f_i(x) \leq \frac{f_i^{min} + f_i^{max}}{2} \\ 2 \left(\frac{f_i(x) - M_i}{f_i^{max} - f_i^{min}} \right)^2 & \text{si } \frac{f_i^{min} + f_i^{max}}{2} \leq f_i(x) \leq f_i^{max} \\ 0 & \text{si } f_i(x) \geq f_i^{max} \end{cases}$$

Observemos que $m_i = x_i^{id}$, y que $f_i^{min} = f_i^{id}$.

Funciones de pertenencia para las restricciones. Para las restricciones tenemos:

$$\mu_{\tilde{g}_j}(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } g_j(x) \leq b_j \\ 1 - 2 \left(\frac{g_j(x) - b_j}{d_j} \right)^2 & \text{si } b_j \leq g_j(x) \leq \frac{b_j + 2d_j}{2} \\ 2 \left(\frac{g_j(x) - (b_j + d_j)}{d_j} \right)^2 & \text{si } \frac{b_j + 2d_j}{2} \leq g_j(x) \leq b_j + d_j \\ 0 & \text{si } g_j(x) \geq b_j + d_j, \end{cases}$$

donde b_j y d_j son parámetros. Las funciones de pertenencia de los objetivos y las restricciones definen los conjuntos difusos: $\tilde{M}_i = \{(x, \mu_{f_i}(x)), x \in \mathbb{R}^H\}$ y $\tilde{C}_j = \{(x, \mu_{g_j}(x)), x \in \mathbb{R}^H\}$ respectivamente, para $i = 1, \dots, m$, y $j = 1, \dots, J$.

Para proseguir, debemos indicar que entre los conjuntos difusos se definen operaciones análogas a las que existen entre los conjuntos nítidos, como la unión, intersección, contención y complemento, entre otras. Sean los conjuntos difusos: $A = \{(x, \mu_A(x)), x \in U\}$ y $B = \{(x, \mu_B(x)), x \in U\}$. Se definen entre A y B : (i) la unión, como el conjunto difuso, C_1 , cuya función de pertenencia es $\mu_{C_1}(x) = \max\{\mu_A(x), \mu_B(x)\}$; (ii) la intersección, como el conjunto difuso, C_2 , cuya función de pertenencia es $\mu_{C_2}(x) = \min\{\mu_A(x), \mu_B(x)\}$; (iii)

el complemento de A , como el conjunto difuso, C_3 , cuya función de pertenencia es $\mu_{C_3}(x) = 1 - \mu_A(x)$; y (vi) se dice que A es un subconjunto de B si $\mu_A(x) \leq \mu_B(x), \forall x \in U$.

Definimos ahora el conjunto difuso:

$$\tilde{D} = (\cap_i \tilde{M}_i) \cap (\cap_j \tilde{C}_j) = \{(x, \mu_{\tilde{D}}(x)), x \in \mathbb{R}^H\},$$

es decir la intersección, difusa, entre los conjuntos difusos asociados a las restricciones y los objetivos. De acuerdo con la definición que hemos dado de intersección difusa,

$$\begin{aligned} \mu_{\tilde{D}}(x) &= \min\{\min\{\mu_{f_1}(x), \dots, \mu_{f_m}(x)\}, \min\{\mu_{g_1}(x), \dots, \mu_{g_J}(x)\}\} \\ &= \min\{\mu_{f_1}(x), \dots, \mu_{f_m}(x), \mu_{g_1}(x), \dots, \mu_{g_J}(x)\}. \end{aligned}$$

De manera muy intuitiva definimos el problema de optimización difuso como el problema: $\max_{x \in \mathbb{R}^H} \mu_{\tilde{D}}(x)$. Con lo cual se estaría consiguiendo que f_i esté minimizando su distancia a f_i^{min} , para $i = 1, \dots, m$; pero ahora con las restricciones más flexibles. Si llamamos

$$\lambda = \min\{\min\{\mu_{f_1}(x), \dots, \mu_{f_m}(x)\}, \min\{\mu_{g_1}(x), \dots, \mu_{g_J}(x)\}\},$$

podemos definir formalmente el problema de optimización multiobjetivo difuso como:

$$\max_{(x, \lambda) \in \mathbb{R}^H \times [0, 1]} \lambda$$

sujeto a

$$\begin{aligned} \lambda &\leq \mu_{\tilde{f}_i}(x), \quad i = 1, 2, \dots, m, \\ \lambda &\leq \mu_{\tilde{h}_i}(x), \quad i = 1, 2, \dots, I, \\ \lambda &\leq \mu_{\tilde{g}_i}(x), \quad i = 1, 2, \dots, J, \\ x_h^l &\leq x_h \leq x_h^u, \quad h = 1, 2, \dots, H. \end{aligned} \tag{2.9}$$

$$w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right| = w_j \left| \frac{f_j(x) - f_j^{id}}{f_j^{id}} \right|, \quad i \neq j \tag{2.10}$$

Con la condición:

$$\sum_{i=1}^m w_i = 1.$$

La restricción (2.10), pide que todos los objetivos tengan la misma desviación relativa a la solución ideal. Los coeficientes b_j y d_j determinan el intervalo de transición difuso de la j -ésima restricción. Lo mismo debe hacerse para las restricciones de igualdad. En el problema de la quimioterapia no tenemos restricciones de ese tipo, hemos planteado sólo dos objetivos y el espacio donde se trabaja es de dimensión nd . Es decir $J=4$, $I = 0$, $m = 2$ y $H = nd$.

Podemos observar, de la primera de las restricciones de (2.9), que conforme λ se maximice, su valor máximo posible es 1, $f_i(x) \approx f_i^{min}$. Por otro lado en el problema (2.8) vemos que conforme β se acerca a su valor mínimo admisible, que es 0, $f_i(x) \approx f_i^{(id)}$. Ahora, puesto que $f_i^{min} = f_i^{id}$, podemos concluir que el problema (2.8) y el problema (2.9) arrojan el mismo óptimo (para una elección de pesos w_1, \dots, w_m), que será también un Pareto optimal (para la correspondiente elección de pesos) de (2.7), y por lo tanto también de (2.4). La diferencia reside en el hecho de que la formulación difusa del problema permite una mayor flexibilidad respecto a las restricciones, esto tiene efecto en el problema de optimización (2.9), donde entre los puntos admisibles podemos encontrar un óptimo (x^*, λ^*) , siendo $\lambda^* < 1$, y por lo tanto x^* no necesariamente será un óptimo del problema (2.8). Esto implica que tampoco lo será de (2.4), debido a que puede violar algunas de las nítidas restricciones que estos últimos problemas involucran.

Ejemplo: Consideremos el problema:

$$\max_{x=(x_1, x_2, x_3) \in A} z = x_1 x_2 x_3.$$

Donde $A = \{x = (x_1, x_2, x_3) : g_1(x) \leq 3, g_2(x) \leq 108, x_i \geq 0, i = 1, 2, 3\}$, siendo $g_1(x) = x_1 + x_2$, y $g_2(x) = 17x_1 x_2 + 3(x_1 x_2 + 2x_1 x_3 + 2x_2 x_3)$.

La solución de este problema es:

$$(x^*, \lambda^*) = (x_1^*, x_2^*, x_3^*, 1) = (2.9953, 1.0032, 1.9969, 1) \text{ y } z^* = 5.9999.$$

La formulación difusa del problema anterior es:

$$\max \lambda$$

Sujeto a que:

$$\lambda \leq \mu_z(x),$$

$$\lambda \leq \mu_{g_1}(x),$$

$$\lambda \leq \mu_{g_2}(x).$$

Para este simple ejemplo utilizamos funciones de pertenencias L para el objetivo y las restricciones. Para z queda claro quién es su función de

pertenencia, para el caso de las restricciones sólo faltaría decidir los valores de d_1 y d_2 , que en este caso consideraremos 2 y 12. respectivamente.

La resolución de este problema arroja el óptimo:

$$(x^*, \lambda^*) = (2.3047, 1.2152, 2.7300, 0.5274), \text{ y el valor } z^* = 7.6458.$$

2.4. Resultados numéricos

A continuación presentamos los resultados numéricos de resolver (2.5), en su correspondiente formulación difusa, para un cáncer de vejiga. Para combatir dicha enfermedad, existe un tratamiento de quimioterapia estándar, C_0 , cuyo ciclo viene dado por la tabla 2.1. Allí se indica la concentración de cada droga, medida en mg, que han de suministrarse en distintos instantes de tiempo, medidos en días.

Tabla 2.1. Protocolo estándar C_0 .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	30	0	0	0
$t = 1$	0	3	30	70
$t = 14$	30	3	0	0
$t = 21$	30	3	0	0

Supondremos que $N(0) = 10^9$ células, cantidad que en promedio posee un tumor al ser detectado [7, 88], y que $T = 28$. Supondremos también que las drogas utilizadas sólo afectan al propio órgano sobre el que actúan, es decir destruye también células buenas de tal órgano, en nuestro caso la vejiga. Para las demás restricciones tendremos en cuenta los siguientes valores: para g_1 vamos a considerar $C_{max} = (40, 10, 40, 100)$ mg, para la restricción g_2 , $C_{cum} = (100, 30, 70, 100)$ mg, y para g_3 , $N_{max} = 10^{11}$ células. Los valores de los parámetros que intervienen se calculan empíricamente. En la tabla 2.2 mostramos los valores utilizados.

Con esos parámetros el modelo predice que $f_1(C_0) = 3.5101 \times 10^9$ células cancerosas · día, $f_2(C_0) = 199$ mg, y que $N(28) \approx 1 \times 10^7$ células.

Para encontrar numéricamente el frente de Pareto seguimos la idea del concepto de homotopía, comenzamos a mover el peso w_1 desde 1 a 0. De este modo cuando $w_1 = 1$, resolvemos el problema $\min_{C \in \Omega} f_1(C)$, y en el otro extremo, cuando $w_1 = 0$, resolvemos el problema $\min_{C \in \Omega} f_2(C)$. Para valores intermedios $w_1 \in [0, 1]$ se encuentran los demás Paretos optimales. Cada Pareto optimal del problema que se plantea para cada elección de pesos, lo encontramos resolviendo (2.9)-(2.10).

Tabla 2.2. Parámetros del tumor.

Símbolo	Representa	Unidades	Valor utilizado
N	Número de células del tumor	c : unidad de células	
θ	Capacidad de soporte	$[c]^{-1}$	10^{12}
κ_1	Eficiencia de la droga 1	$[\text{mg}\cdot\text{día}]^{-1}$	0.0019
κ_2	Eficiencia de la droga 2	$[\text{mg}\cdot\text{día}]^{-1}$	0.0025
κ_3	Eficiencia de la droga 3	$[\text{mg}\cdot\text{día}]^{-1}$	0.0026
κ_4	Eficiencia de la droga 4	$[\text{mg}\cdot\text{día}]^{-1}$	0.00584
λ	Parámetro de crecimiento		0.0099
η_{11}	Efecto de la droga 1 sobre el órgano 1		0.1
η_{12}	Efecto de la droga 2 sobre el órgano 1		0.9
η_{13}	Efecto de la droga 3 sobre el órgano 1		0.1
η_{14}	Efecto de la droga 4 sobre el órgano 1		0.1
η_{14}	Efecto de la droga 4 sobre el órgano 1		0.1

A continuación mostramos la aproximación numérica, $F_n(P)$, del frente de Pareto obtenida al mover w_1 desde 1 hasta 0 con un paso $h = 1/130$.

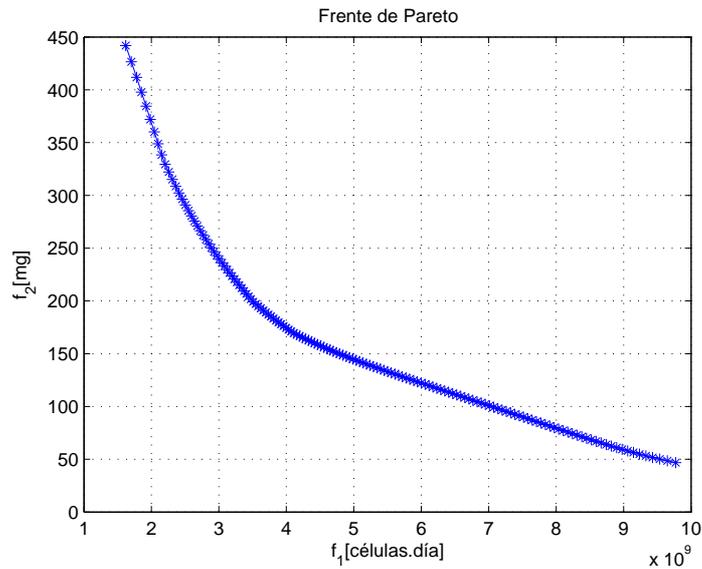


Figura 2.5: Frente de Pareto.

A continuación exhibimos algunos Paretos optimales indicando sus correspondientes pesos.

Los resultados numéricos del modelo determinista para los pesos $w_1 = 0.3$ y $w_2 = 0.7$, arrojan el siguiente protocolo:

Tabla 2.3. Protocolo Determinista C_1 .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	15.0358	0.6743	0.6725	0.6125
$t = 1$	0.0839	0.2625	11.9039	46.6353
$t = 14$	15.7256	0.8322	0.4418	0.0943
$t = 21$	15.9661	0.9889	0.6048	0.4604

Denotando por C_1 la matriz de concentración de drogas, este modelo predice que $f_1(C_1) = 6.5252 \times 10^9$ células cancerosas · día, $f_2(C_1) = 110.9947$ mg y $N(28) = 1.2628 \times 10^8$ células.

Si consideramos los pesos $w_1 = w_2 = 0.5$, obtenemos el protocolo, C_2 , siguiente:

Tabla 2.4. Protocolo Determinista C_2 .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	22.5163	0.3367	0.3369	0.3435
$t = 1$	0.0654	0.3711	19.6935	54.7674
$t = 14$	23.3462	0.6109	0.2167	0.0735
$t = 21$	23.5257	0.6763	0.2848	0.2265

En este caso $f_1(C_2) = 4.8864 \times 10^9$ células cancerosas · día, $f_2(C_2) = 147.3916$ mg y $N(28) = 5.1041 \times 10^7$ células.

Por último consideramos los pesos $w_1 = 0.7$, $w_2 = 0.3$. En esta situación obtenemos el protocolo, C_3 , siguiente:

Tabla 2.5. Protocolo Determinista C_3 .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	29.3920	0.0026	0.0027	0.0037
$t = 1$	0.0028	2.0391	29.0180	68.3370
$t = 14$	29.5315	2.5211	0.0018	0.0019
$t = 21$	29.5513	2.5471	0.0018	0.0018

Para este protocolo se tienen los valores $f_1(C_3) = 3.6209 \times 10^9$ células cancerosas · día, $f_2(C_3) = 192.9565$ y $N(28) = 1.2900 \times 10^7$ células.

Podemos observar que si $w_1 = 0.8$, obtenemos el siguiente protocolo, \tilde{C}_0 :

Tabla 2.6. Protocolo Determinista \tilde{C}_0 .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	30.0146	0.0131	0.0146	0.0131
$t = 1$	0.0221	3.0193	30.0221	70.0193
$t = 14$	30.0060	3.0060	0.0060	0.0060
$t = 21$	30.0057	3.0057	0.0057	0.0057

Como $\tilde{C}_0 \approx C_0$, observamos que el protocolo estándar le da más peso a minimizar el tamaño promedio del tumor.

Las figuras 2.6, 2.7, 2.8 y 2.9 muestran las diferentes terapias: C_0 , C_1 , C_2 y C_3 , y la dinámica que sigue el tumor en el intervalo de tiempo $[0, T]$ sometido a dichas terapias.

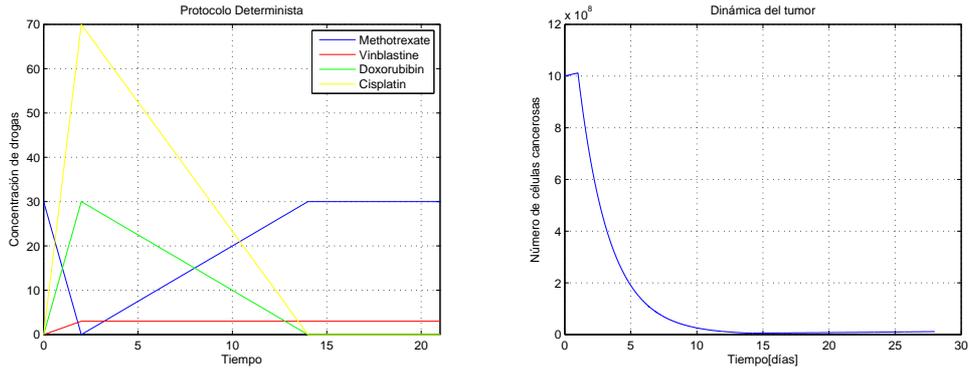


Figura 2.6: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_0 .

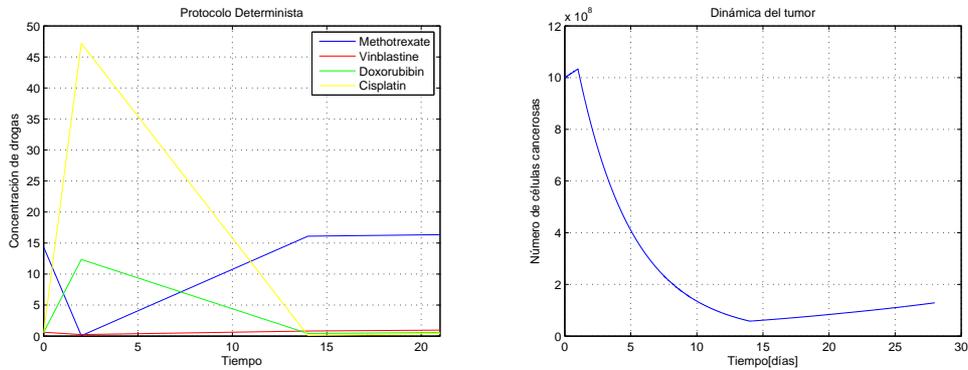


Figura 2.7: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_1 .

Como podemos observar, a medida que vamos dándole más peso al objetivo f_1 , su valor va disminuyendo; lo cual se traduce en una disminución del tamaño medio del tumor en el intervalo de tiempo $[0, 28]$. Al mismo tiempo, va disminuyendo el peso que le damos al objetivo f_2 , esto se traduce en un aumento en la cantidad de drogas suministradas durante la terapia.

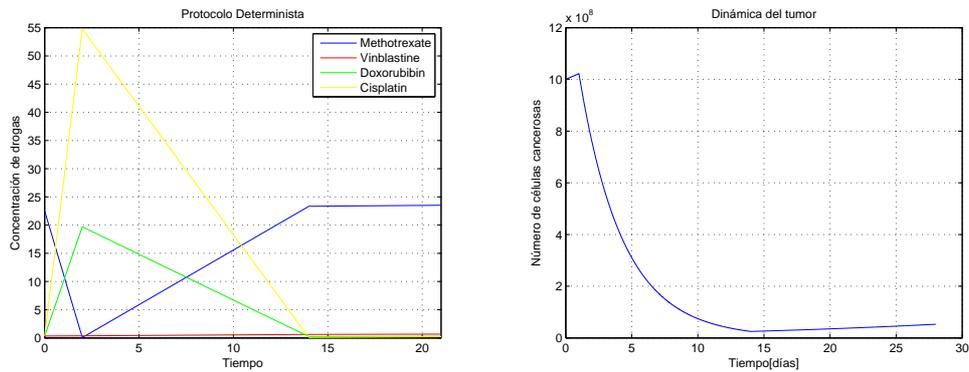


Figura 2.8: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_2 .

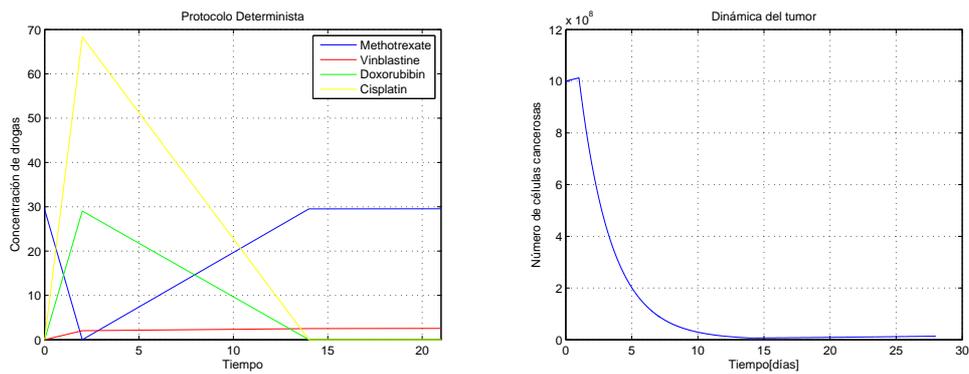


Figura 2.9: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_3 .

2.5. Conclusión

El cáncer es un conjunto de enfermedades, y cada una de estas enfermedades se presenta de manera diferente sobre pacientes diferentes. Por tal motivo no es del todo adecuado hablar del protocolo para un determinado cáncer sino del protocolo para un determinado cáncer y un determinado paciente. Nosotros hemos planteado un problema de optimización biobjetivo para protocolos de quimioterapia donde los objetivos f_1 y f_2 , definidos en páginas anteriores, pueden ser interpretados como el tamaño promedio del

tumor en el intervalo de tiempo $[0, T]$ y como la cantidad de droga suministrada a lo largo de la terapia respectivamente. Este modelo permite encontrar protocolos de quimioterapia ponderando los objetivos de acuerdo a las necesidades del paciente. Por ejemplo, si el paciente es resistente a la droga, podríamos considerar los pesos $w_1 = 0.8$, $w_2 = 0.2$ para ponderar los objetivos, y un protocolo similar al estándar podría ser adecuado. Si el paciente no es muy resistente a la droga, pero tampoco muy sensible a la misma, podríamos darle el mismo peso a los dos objetivos, es decir considerar $w_1 = w_2 = 1/2$. También podría ocurrir que el paciente sea muy sensible a la droga, en tal caso ponderaríamos el segundo objetivo por sobre el primero, y una elección $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0.7$, podría brindarnos un protocolo adecuado a ese paciente. Así, diferentes valores para los pesos nos arrojan protocolos adecuados a diferentes escenarios.

Los resultados numéricos obtenidos al resolver (2.4) para un cáncer de vejiga, muestran que el tratamiento estándar pondera erradicar el tumor por sobre minimizar la cantidad de droga utilizada. Al ponderar los dos objetivos con diferentes pesos, obtenemos los protocolos correspondientes a esos pesos. Los resultados indican que todas las drogas, salvo la methotrexate, se administran en dosis de mayor a menor durante la terapia. Con la droga methotrexate ocurre lo contrario.

Otra cosa digna de observar es que si bien los protocolos no son comparables entre sí, algunos de ellos mejoran uno de los objetivos considerablemente sin que el otro empeore demasiado. Esto se debe a que la forma del frente de Pareto dista mucho de ser lineal.

Si comparamos, por ejemplo el protocolo C_2 con el protocolo \tilde{C}_0 (el cual es equivalente a C_0) vemos que $f_2(C_2)$ es el 74.0661% de $f_2(C_0)$, y que $f_1(C_0)$ es el 71.8525% de $f_1(C_2)$. Seguramente existen protocolos para los cuales la diferencia es más grande, se requeriría un análisis de sensibilidad para encontrarlos.

En el capítulo 4 los protocolos exhibidos presentarán diferencias más considerables.

Capítulo 3

Modelo Gompertziano. Formulación estocástica

3.1. Modelo estocástico para el crecimiento del tumor

Una versión estocástica del problema se obtiene suponiendo que en vez de satisfacer (2.3), la dinámica de crecimiento del tumor satisface una ecuación diferencial estocástica. Esto se debe a diferentes razones, por ejemplo a que la capacidad de carga, θ , que en el primer modelo se supuso constante, en realidad depende de la vascularización producida por la angiogénesis en cada instante de tiempo, a la existencia de fluctuaciones que son propias de los sistemas vivientes, etc. Proponemos el modelo:

$$\begin{cases} dN_t = \lambda N(t) \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right) dt + \sigma N_t dB_t, \\ N(0) = N_0. \end{cases}$$

En este modelo hemos supuesto que la variabilidad es proporcional al tamaño del tumor.

Para el caso de un tumor con terapia, su dinámica viene dada por una ecuación diferencial estocástica de la forma:

$$\begin{cases} dN_t = N(t) \left\{ \lambda \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right) - \alpha(t, C) \right\} dt + \sigma N_t dB_t, \\ N(0) = N_0. \end{cases} \quad (3.1)$$

donde $\alpha(t, C)$ se define como en (2.3).

En la figura 3.1 se puede apreciar una solución numérica de estos modelos. Se ha tomado $N_0 = 10^9$ células, tamaño que en general posee un tumor al ser detectado, y para la parte estocástica $\sigma = 0.01$.

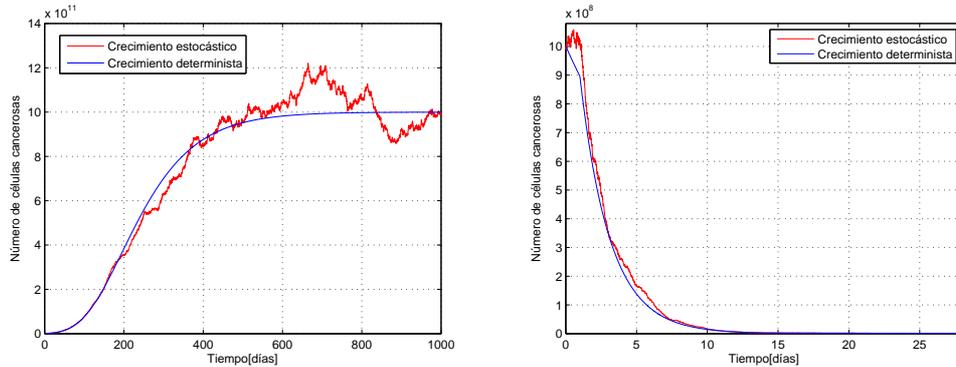


Figura 3.1: A la izquierda se aprecia el crecimiento libre de un tumor según el modelo determinista (azul) y el modelo estocástico (rojo). A la derecha se observa la respuesta del tumor a una terapia según los dos modelos.

Con la finalidad de dar real sentido a las ecuaciones antes presentadas y probar unicidad y existencia de (3.1), debemos dar algunos conceptos básicos del cálculo estocástico que son necesarios para tal fin.

3.2. Cálculo estocástico

3.2.1. Procesos estocásticos

Definición 3.2.1 *Dado un espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$, un proceso estocástico es una función de dos variables, $X : T \times \Omega \longrightarrow S$. Donde S se conoce como espacio de estados.*

A cada par (t, ω) se le asocia el estado $X(t, \omega)$, también denotado por $X_t(\omega)$. Si se considera un tiempo t_k fijo, la función $\omega \longrightarrow X_{t_k}(\omega)$ es una variable aleatoria, y para que esto tenga total sentido, es necesario asociar a S una σ -álgebra. Como vamos a considerar que $S \subset \mathbb{R}$, le asociaremos la σ -álgebra de Borel restringida. Si dejamos fijo un elemento del espacio muestral, ω , entonces la función $t \longrightarrow X_t(\omega)$ es una trayectoria o realización del proceso.

Se puede definir un vector aleatorio $(X_{t_1}, \dots, X_{t_n}) : \Omega \longrightarrow \mathbb{R}^n$, fijando los instantes de tiempo t_1, \dots, t_n . Se llaman distribuciones en dimensión finita del

proceso a las distribuciones de probabilidad $P_{t_1, \dots, t_n} = P \circ (X_{t_1}, \dots, X_{t_n})^{-1}$. Los siguientes dos teoremas se deben a Kolmogorov, y son utilizados para demostrar algunas de las propiedades del movimiento Browniano. La prueba de los mismos se presentan en [75].

Teorema 3.2.1 *Dada una familia de probabilidades tales que:*

1. P_{t_1, \dots, t_n} es una probabilidad en \mathbb{R}^n .
2. si $\{0 \leq s_1 < \dots < s_m\} \subset \{0 \leq t_1 < \dots < t_n\}$, entonces

$$P_{t_1, \dots, t_n} \circ \pi_{-1} = P_{s_1, \dots, s_m},$$

donde π es la proyección natural asociada a los dos conjuntos de índices.

Entonces, existe un proceso estocástico, $\{X_t, t \geq 0\}$, que tiene la familia P_{t_1, \dots, t_n} como distribuciones en dimensión finita.

Un proceso estocástico, X_t , es una versión de otro, X'_t , si para cada $t \geq 0$, $P(X_t = X'_t) = 1$.

Teorema 3.2.2 *Si un proceso estocástico, $\{X_t, t \geq 0\}$, cumple la siguiente condición:*

$$E(|X_t - X_s|^p) \leq c_T |t - s|^\alpha,$$

$\forall s$ tal que $0 \leq s < t \leq T$, donde $a > 1$ y $p > 0$; entonces, existe una versión del proceso estocástico X_t , que tiene trayectorias continuas.

3.2.2. Movimiento browniano (o Proceso de Wiener)

Este proceso surge de estudiar el movimiento errante de partículas suspendidas sobre un líquido o un gas (El botánico escocés R. Brown fue el primero en observarlo). Su importancia estriba en el siguiente hecho: en ciencias aplicadas como lo son la física, la biología, o la economía surge la necesidad de lo que se conoce como ruido blanco, es decir un proceso $\xi(t)$, que satisfaga las siguientes propiedades:

1. Las variables aleatorias $\{\xi(t) : t \in \mathbb{R}\}$ son independientes.
2. $\xi(\cdot)$ es estacionario. Lo cual significa que dados t_1, \dots, t_n , la distribución del vector aleatorio $(\xi(t + t_1), \dots, \xi(t + t_n))$ no depende de t .
3. $E(\xi(t)) = 0$.

Resulta que de existir tal ξ , este es $\xi(t) \equiv 0$. Suponiendo igualmente la existencia de un ruido blanco no trivial, se puede investigar las propiedades que debería satisfacer el proceso $X(t) = \int_0^t \xi(s)ds$. Tales propiedades las satisface el movimiento browniano que a continuación definimos.

Definición 3.2.2 *Un proceso estocástico, $\{B_t, t \geq 0\}$, es un movimiento browniano si verifica las siguientes condiciones:*

1. $B_0 = 0$,
2. *fijados n instantes, $0 \leq t_1 < \dots < t_n$, entonces se tiene que los incrementos $B_{t_n} - B_{t_{n-1}}, \dots, B_{t_2} - B_{t_1}$ son variables aleatorias independientes,*
3. *si $s < t$, el incremento $B_t - B_s$ tiene una ley normal $N(0, t - s)$, y*
4. *las trayectorias del proceso son funciones continuas.*

Lo primero que observamos es que el movimiento browniano es un proceso gaussiano, pues el vector aleatorio $(B_{t_1}, \dots, B_{t_n})$ es normal dado que es una transformación lineal del vector $(B_{t_1}, B_{t_2} - B_{t_1}, \dots, B_{t_n} - B_{t_{n-1}})$, el cual tiene distribución normal ya que tiene componentes independientes y normales.

Otra cosa fácil de ver es que $E(B_t - B_0) = E(B_t) = 0$.

Puede demostrarse que existe un proceso de este tipo, para eso se parte de sus distribuciones en dimensión finita, las cuales tienen distribuciones normales $N(0, \Gamma)$, donde Γ es la matriz:

$$\begin{pmatrix} t_1 & t_1 & \cdots & t_1 \\ t_2 & t_2 & \cdots & t_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ t_n & t_n & \cdots & t_n \end{pmatrix}.$$

El Teorema 3.2.1 permite construir un proceso estocástico fijadas las distribuciones en dimensión finita, siempre que sean compatibles, lo cual ocurre aquí.

Por otro lado, $B_t - B_s$ tiene distribución $N(0, t - s)$, luego para todo número k se tiene que:

$$E[(B_t - B_s)^{2k}] = \frac{(2k)!}{2^k k!} (t - s)^k.$$

Tomando $k = 2$, se obtiene que:

$$E[(B_t - B_s)^4] = 3(t - s)^2,$$

y por el teorema 3.2.2 se concluye que las trayectorias son continuas.

Se verifican las siguientes proposiciones que nos indican la imposibilidad de utilizar la definición de Riemann-Stieltjes para definir la integral estocástica.

Teorema 3.2.3 *La variación cuadrática de una trayectoria del movimiento browniano sobre el intervalo $[a, b]$, es la longitud del intervalo, es decir,*

$$\limsup_{\Delta t \rightarrow 0} \sum_{i=1}^{n-1} |B_{t_{i+1}} - B_{t_i}|^2 = b - a.$$

Prueba: Supongamos que π es una partición del intervalo $[a, b]$, $\pi : t_0 = a < t_1 < \dots < t_n = b$. Sea Δt_i el intervalo $t_{i+1} - t_i$, con $t_i = \frac{i(b-a)}{n}$, y $\Delta B_i = B_{t_{i+1}} - B_{t_i}$. Entonces:

$$\begin{aligned} E \left| \sum_i (\Delta B_i)^2 - (b-a) \right|^2 &= \\ &= E \sum_{i,j} (\Delta B_i)^2 (\Delta B_j)^2 - 2(b-a) \sum_i (\Delta t_i) + \\ &\quad (b-a)^2 \\ &= \sum_i E (\Delta B_i)^4 + \sum_{i \neq j} E (\Delta B_i)^2 (\Delta B_j)^2 - \\ &\quad 2(b-a) \sum_i (\Delta t_i) + (b-a)^2 \\ &= \sum_i 3(\Delta t_i)^2 + \sum_{i \neq j} \Delta t_i \Delta t_j - (b-a)^2 \\ &= \sum_i 2(\Delta t_i)^2 + \left(\sum_i \Delta t_i \right)^2 - (b-a)^2 \\ &= \sum_i 2(\Delta t_i)^2 \\ &\leq 2(b-a) \max_{0 \leq i \leq n} \Delta t_i \rightarrow 0. \end{aligned}$$

■

Teorema 3.2.4 *La variación de una trayectoria del movimiento browniano sobre el intervalo $[a, b]$ es infinita en casi todo punto, o sea*

$$V = \sup_{\pi} \sum_{k=1}^n |\Delta B_k| = \infty$$

con probabilidad uno.

Prueba: Utilizando la continuidad de las trayectorias del movimiento Browniano se tiene que:

$$\sum_{k=1}^n (\Delta B_k)^2 \leq \sup_k |\Delta B_k| \left(\sum_{k=1}^n |\Delta B_k| \right) \leq V \sup_k |\Delta B_k|.$$

Pero esto último tiende a cero cuando $|\pi| \rightarrow 0$, siendo $|\pi| = \max_k |\Delta t_k|$, y hemos supuestos que V es finita. Esto contradice que $\sum_{k=1}^n (\Delta B_k)^2$ converja en media cuadrática hacia $b - a$ cuando, $|\pi| \rightarrow 0$.

Los resultados que anteriormente hemos probado se podían intuir de observar lo siguiente:

$$\sum_{k=1}^n |\Delta B_k| \simeq n \left(\frac{b-a}{n} \right)^{1/2} \rightarrow \infty,$$

y por otro lado

$$\sum_{k=1}^n (\Delta B_k)^2 \simeq n \frac{b-a}{n} = b-a.$$

3.2.3. Integral estocástica

Sea $\{B_t\}$ un movimiento browniano definido en un espacio de probabilidad $(\Omega, \mathfrak{F}, P)$. Se considera la familia creciente, $\{\mathfrak{F}_t, t \geq 0\}$, de σ -álgebras generadas por este proceso, además se supone que \mathfrak{F}_t es la mínima σ -álgebra que contiene los conjuntos de la forma $\{B_s \in A\} \cup N$, donde A pertenece a la σ -álgebra de Borel $\mathfrak{B}_{\mathbb{R}}$ y N es un conjunto de probabilidad cero. Estamos interesados en definir integrales estocásticas de la forma $\int_0^T u_t dB_t$, donde u_t es un proceso estocástico. No es posible utilizar la definición de integral de Riemann-Stieltjes porque como hemos visto las trayectorias del movimiento browniano no tienen variación acotada; pero se puede definir la integral para procesos denominados elementales, y luego utilizando convergencia cuadrática media definir la integral de cierta clase de procesos. El conjunto de esta clase de procesos se denota $L^2_{[0,T]}$, y sus elementos, $\{u_t, t \in [0, T]\}$, se caracterizan por:

1. para cada $t \in [0, T]$, la aplicación $(s, \omega) \rightarrow u_s$ definida en $[0, t] \times \Omega$ es medible respecto a la σ -álgebra producto $B_{[0,t]} \times \mathfrak{F}_t$.
2. $E \left(\int_0^T u_t^2 dt \right) < \infty$, o sea que como función de dos variables (t, ω) pertenece a $L^2([0, T] \times \Omega)$.

Definición 3.2.3 Sea $\pi : 0 = t_0 < t_1 < \dots < t_n = T$, una partición finita del intervalo $[0, T]$. Un proceso estocástico simple es un proceso de $L^2_{[0, T]}$, que tiene la forma:

$$u_t = \sum_{j=1}^n \phi_j 1_{(t_{j-1}, t_j]}(t),$$

donde las ϕ_j son variables aleatorias de cuadrado integrable $\mathfrak{S}_{t_{j-1}}$ medibles.

Para esta clase de procesos se define la integral estocástica de Itô respecto del movimiento browniano como:

$$\int_0^T u_t dB_t = \sum_{j=1}^n \phi_j (B_{t_j} - B_{t_{j-1}}).$$

Se verifica que $E \left[\left(\int_0^T u_t dB_t \right)^2 \right] = E \left(\int_0^T u_t^2 dt \right)$, esto se conoce como propiedad de isometría. Puede probarse que si u_t es un proceso de clase $L^2_{[0, T]}$, entonces existe una sucesión de procesos elementales u^n tales que:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} E \left(\int_0^T |u_t - u_t^n|^2 dt \right) = 0.$$

Definición 3.2.4 Se define la integral de Itô de un proceso estocástico u_t de $L^2_{[0, T]}$, como:

$$I(u) = \int_0^T u_t dB_t = \lim_{n \rightarrow \infty} \int_0^T u_t^n dB_t,$$

donde u_t^n es una sucesión de procesos estocásticos elementales que convergen en media cuadrática a u_t .

En la anterior definición, el límite existe porque la sucesión de variables aleatorias $\int_0^T u_t^n dB_t$ es de Cauchy en $L^2(\Omega)$, lo cual se debe a que:

$$\begin{aligned} E \left[\left(\int_0^T u_t^n dB_t - \int_0^T u_t^m dB_t \right)^2 \right] &= E \left[\left(\int_0^T (u_t^n - u_t^m) dB_t \right)^2 \right] \\ &\leq 2E \left[\left(\int_0^T (u_t^n - u_t) dB_t \right)^2 \right] + 2E \left[\left(\int_0^T (u_t^m - u_t) dB_t \right)^2 \right] \rightarrow 0, \end{aligned}$$

cuando $n, m \rightarrow \infty$. Este límite no depende de la sucesión u_t^n elegida.

Tal como la hemos definido, una integral estocástica, $I(u)$, es una variable aleatoria. Pero para cada $t \in [0, T]$ y cualquier proceso de $L^2_{[0, T]}$ se puede considerar:

$$I_t(u) = \int_0^t u_s dB_s,$$

lo cual nos permite ver a la integral estocástica como un proceso.

3.2.4. Ecuaciones diferenciales estocásticas

Ahora que hemos definido el concepto de integral de Itô, podemos definir el de ecuación diferencial estocástica.

Definición 3.2.5 Sean $b(t, x)$ y $\sigma(t, x)$ dos funciones de $[0, T] \times \mathbb{R}$ en \mathbb{R} . Una ecuación diferencial estocástica es una ecuación de la forma:

$$dX_t = b(t, X_t)dt + \sigma(t, X_t)dB_t.$$

Definida para valores de t en el intervalo $[0, T]$ y con condición inicial la variable aleatoria X_0 que se considera \mathfrak{S}_0 -medible e independiente del movimiento browniano. La ecuación anterior se interpreta como la ecuación integral:

$$X_t = X_0 + \int_0^t b(s, X_s)ds + \int_0^t \sigma(s, X_s)dB_s,$$

donde la primera integral es una integral de Riemann y la segunda es una integral estocástica de Itô. Al proceso X_t se le llama proceso de Itô.

Los siguientes dos teoremas, que no probaremos, permiten probar la existencia y unicidad de solución del sistema (3.1). Pruebas de los mismos se presentan en [75].

Teorema 3.2.5 [Fórmula de Itô] Si X_t es un proceso de Itô y $f(t, x)$ es una función de clase C^1 en t y de clase C^2 en x , entonces el proceso $Y_t = f(t, X_t)$, es también un proceso de Itô, y satisfase la ecuación estocástica:

$$dY_t = f_t(t, X_t)dt + f_x(t, X_t)dX_t + \frac{1}{2}f_{xx}(t, X_t)(dX_t)^2.$$

Teorema 3.2.6 Dado el intervalo $[0, T]$, supongamos que los coeficientes de la ecuación estocástica, $b(t, x)$ y $\sigma(t, x)$, satisfacen:

1. $|b(t, x) - b(t, y)| \leq D_1 |x - y|$.
2. $|\sigma(t, x) - \sigma(t, y)| \leq D_2 |x - y|$.
3. $|b(t, x)| \leq C_1(1 + |x|)$.
4. $|\sigma(t, x)| \leq C_2(1 + |x|)$,

para todo $x, y \in \mathbb{R}, t \in [0, T]$; entonces, existe una única solución de $dX_t = b(t, X_t)dt + \sigma(t, X_t)dB_t$, $X(0) = X_0$, adaptada a la filtración, con trayectorias continuas y verificando $\sup_{0 \leq t \leq T} E(X_t^2) < \infty$.

El método de Euler-Maruyama

Los resultados numéricos para la solución de una ecuación diferencial estocástica los obtendremos utilizando el método de Euler-Maruyama. Este consiste en dividir el intervalo $[0, T]$, en nuestro caso $t_1 = 0$ y $t_n = T$, en n subintervalos de igual longitud $\delta_n \Delta t = T/n$, definiendo $t_j = j\Delta t$, $j = 1, \dots, n$. El método consiste en generar:

$$X^n(t_{j+1}) = X^n(t_j) + b(t_j, X^n(t_j))\delta_n + \sigma(t_j, X^n(t_j))\Delta B_j, \quad j = 1, \dots, n.$$

Aquí $\Delta B_j = B_{t_j} - B_{t_{j-1}}$, y se estima por $\sqrt{\Delta t}Y_j$, donde Y_j tiene una distribución normal estándar. El error cometido es $e_n = E[(X_T - X_T^n)^2]$, pudiéndose demostrar que e_n es del orden de δ_n .

3.2.5. Existencia y unicidad del sistema diferencial gompertziano estocástico (3.1)

Siguiendo la notación utilizada en la sección anterior, estamos tratando con la ecuación diferencial estocástica:

$$dX_t = X_t \left(\lambda \ln \left(\frac{\theta}{X_t} \right) - \alpha(t, C) \right) dt + \sigma X_t dB_t, \quad (3.2)$$

$$X_0 = x_0.$$

Se tiene unicidad y existencia si y sólo si se verifican las siguientes condiciones:

1. $|b(t, x) - b(t, y)| \leq D_1 |x - y|$.
2. $|\sigma(t, x) - \sigma(t, y)| \leq D_2 |x - y|$.
3. $|b(t, x)| \leq C_1(1 + |x|)$.
4. $\sigma(t, x) \leq C_2(1 + |x|)$.

Donde C_1 , C_2 , D_1 y D_2 son parámetros.

Esta ecuación es algo particular porque $b(t, x)$ y $\sigma(t, x)$ están definidas para valores positivos de x , y por lo tanto no estamos seguros de que podemos aplicar directamente el teorema de unicidad y existencia donde se supone que: $b(t, x), \sigma(t, x) : [0, T] \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$. Para probar la unicidad y existencia, definimos el proceso $Y_t = \ln \left(\frac{\theta}{X_t} \right)$. Aplicando la fórmula de Itô, y la siguiente tabla de McKean para facilitar los cálculos,

\times	dt	dB_t
dt	0	0
dB_t	0	dt

obtenemos que

$$dY_t = (-\lambda Y_t + \frac{\sigma^2}{2} + \alpha(t, C))dt - \sigma Y_t dB_t.$$

La unicidad y existencia del proceso anterior es muy fácil de probar observando que satisface las anteriores condiciones.

Para ver que se verifica la condición 1., observamos que

$$|-\lambda x + \frac{\sigma^2}{2} + \alpha(t, C) + \lambda y - \frac{\sigma^2}{2} - \alpha(t, C)| = |\lambda||x - y|.$$

Para la condición 3., debemos considerar $|-\lambda y + \sigma^2/2 + \alpha(C, t)|$. Como $\alpha(C, t)$ es una función acotada (además sólo depende de t) se tiene que $\exists K > 0$ tal que $|\alpha(C, t)| \leq K \leq K + K|y| = K(1 + |y|)$.

Si aplicamos la desigualdad triangular tenemos:

$$\begin{aligned} |-\lambda y + \sigma^2/2 + \alpha(C, t)| &\leq \lambda|y| + \sigma^2/2 + |\alpha(C, t)| \\ &\leq \lambda|y| + \lambda + \sigma^2/2 + (\sigma^2/2)|y| + K(1 + |y|) \\ &= \lambda(1 + |y|) + (\sigma^2/2)(1 + |y|) + K(1 + |y|) \\ &= (\lambda + \sigma^2/2 + K)(1 + |y|) \\ &= C_1(1 + |y|), \end{aligned}$$

donde $C_1 = \lambda + \sigma^2/2 + K$.

Las condiciones 2. y 4. son triviales. Queda así probada la unicidad y existencia del sistema (3.2), o equivalentemente del sistema (3.1). ■

3.3. Formulación del problema de optimización multiobjetivo difuso-estocástico

Ahora consideramos el modelo de optimización multiobjetivo difuso, pero suponiendo que la dinámica de crecimiento del tumor viene dada por la ecuación del sistema (3.1), o sea que es estocástica, y planteamos un modelo que además de difuso es estocástico, al cual nos vamos a referir simplemente como modelo estocástico. Pero hay que tener en cuenta que el primer objetivo deja de tener sentido, pues desde este punto de vista N_t es una función

aleatoria o proceso estocástico, y no podemos hablar de su integral en el sentido usual de la integral de Lebesgue. Sin embargo, como para cada t , N_t es una variable aleatoria, podemos calcular el valor esperado, $E(N_t)$, del número de células cancerosas en cada instante de tiempo t ; entonces, planteamos el primer objetivo como: $f_1(C) = \int_0^T E(N_\tau) d\tau$. Ahora se plantea el problema de encontrar una matriz C que nos de las concentraciones de cada droga a suministrar en cada instante de tiempo con el fin de minimizar dos objetivos: (i) $f_1(C) = \int_0^T E(N_\tau) d\tau$ y (ii) $f_2(C) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij}$.

Queda planteado el problema:

$$\min_{C \in \Omega} F(C) = [f_1(C), f_2(C)]. \quad (3.3)$$

Donde $\Omega = \{C \in \mathbb{R}^{nd} : \text{satisface las restricciones 1., 2., 3. y 4.}\}$,

$$f_1(C) = \int_0^T E(N_\tau) d\tau,$$

$$f_2(C) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij}.$$

Ahora, teniendo bien definidos los objetivos, podemos llegar en forma general, de la misma manera en que se procedió en el capítulo 2 en el contexto determinista, al problema:

$$\max_{0 \leq \lambda \leq 1} \lambda$$

sujeto a

$$\begin{aligned} \lambda &\leq \mu_{\tilde{f}_i}(x), \quad i = 1, 2, \dots, m, \\ \lambda &\leq \mu_{\tilde{h}_i}(x), \quad i = 1, 2, \dots, I, \\ \lambda &\leq \mu_{\tilde{g}_i}(x), \quad i = 1, 2, \dots, J, \\ x_h^l &\leq x_h \leq x_h^u, \quad h = 1, 2, \dots, H. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Más las restricciones:

$$w_i \left| \frac{f_i(x) - f_i^{id}}{f_i^{id}} \right| = w_j \left| \frac{f_j(x) - f_j^{id}}{f_j^{id}} \right|, \quad i \neq j,$$

Y la condición:

$$\sum_{i=1}^m w_i = 1.$$

Para el problema de la quimioterapia (3.3), $I = 0$, $m = 2$, $H = nd$, $J = 4$. Las correspondientes funciones de pertenencias para el objetivo f_2 y el nuevo objetivo f_1 , se definen como en el capítulo 1.

3.3.1. Existencia de solución del problema de optimización

La existencia de solución del problema (3.3), se prueba de la misma manera que se probó que $F(P) \neq \emptyset$ para el problema (2.4), pero teniendo en cuenta que ahora

$$E(N_t) = \exp \left\{ \mu + e^{-\lambda t} (\ln(N_0) - \mu) + \frac{1}{2} \left[\frac{\sigma^2}{2\lambda} (1 - e^{-2\lambda t}) \right] \right\},$$

donde $\mu = \frac{\sigma^2/2 + \alpha(t, \mathbf{C})}{\lambda}$ [5].

3.4. Resultados numéricos

Los resultados numéricos que se presentan en esta sección, se obtuvieron trabajando con los valores que figuran en la tabla 2.2 del capítulo 2 para los parámetros del tumor.

En la figura 3.2., puede observarse el frente de Pareto obtenido numéricamente haciendo variar w_1 ($w_2 = 1 - w_1$) desde 0 hasta 1 con un paso $h = 1/130$, y resolviendo el problema de optimización en cada caso.

Es interesante observar en la figura 3.2 del frente de Pareto encontrado numéricamente, que si $p = (p_1, p_2) \in F(P)$, y $\left| \frac{df_2}{df_1}(p_1) \right| \gg 1$ o $\left| \frac{df_2}{df_1}(p_1) \right| \ll 1$; entonces, un cambio considerable en el objetivo f_1 genera un pequeño cambio en el objetivo f_2 y viceversa. En tal situación podemos mejorar significativamente un objetivo sin que el otro empeore mucho. Si denotamos $\frac{df_2}{df_1}(p_1) = m$ tenemos que $\Delta f_2 \approx m \Delta f_1$. Por ejemplo en el caso en que $m = -1$, mejorar un objetivo implica que el otro empeore en la misma magnitud que el primero mejoró.

Esta es la iniciativa de los métodos a priori, los cuales seleccionan un único Pareto optimal del Frente. En tal caso, métodos como el de suma con pesos y el minimax son utilizados como métodos a priori. No es nuestro caso, puesto que todos los Paretos optimales son útiles, y por tal razón utilizamos los anteriores métodos como métodos a posteriori.

El objetivo f_1 requiere conocer $E(N_t)$; entonces, para obtener resultados numéricos, como nosotros desconocemos la distribución de N_t , y no vamos a investigar sobre la misma, generamos una muestra de tamaño $N = 500$,

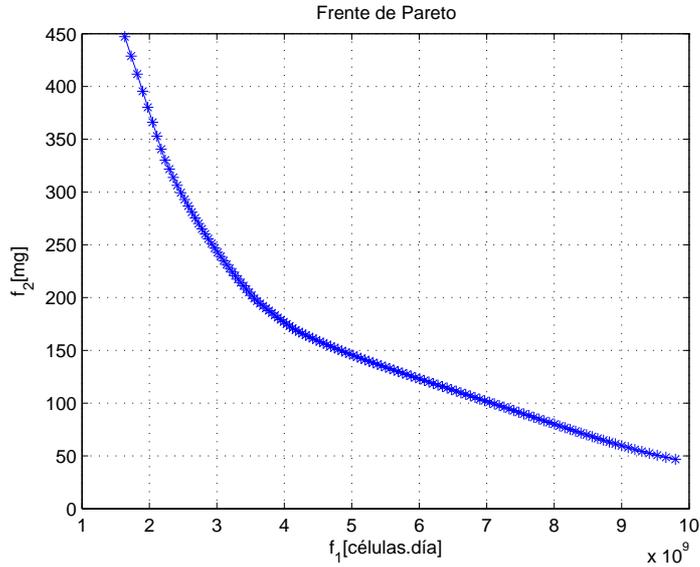


Figura 3.2: Frente de Pareto.

correspondiente a 500 realizaciones. Luego utilizamos la media muestral como estimador. Supondremos que $N_0 = 1 \times 10^9$ células, $T = 28$, y una fluctuación $\sigma = 0.03N(0, 1)$.

Según el modelo (3.1), $f_1(C_0) = 3.5560 \times 10^9$ células cancerosas-día, y el mismo valor que en el caso determinista para el segundo objetivo, $f_2(C_0) = 199$ mg. Además tenemos una estimación puntual $\tilde{E}(N_{28}) \approx 1.5 \times 10^6$ células, para el número medio de células cancerosas en $t = 28$. Con los valores $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0.7$, obtenemos el protocolo, C_1 , que se muestra en la tabla 3.1. El primer objetivo toma un valor $f_1(C_1) = 6.5491 \times 10^9$ células-día, y el segundo $f_2(C_1) = 111.3018$ mg. Se tiene la estimación puntual $\tilde{E}(N_{28}) = 1.2456 \times 10^8$ células. Los gráficos correspondientes al crecimiento del tumor y la concentración de las diferentes drogas se presentan en las figuras 3.3.

Tabla 3.1 Protocolo calculado mediante el modelo estocástico.

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	15.1241	0.6541	0.6523	0.5944
$t = 1$	0.0822	0.2628	11.9966	46.7450
$t = 14$	15.8095	0.8145	0.4287	0.0923
$t = 21$	16.0469	0.9660	0.5863	0.4463

Cuando los pesos son $w_1 = 0.5$, $w_2 = 0.5$, obtenemos el protocolo, C_2 , que se muestra en la tabla 3.2. En tal caso tenemos los valores $f_1(C_2) =$

4.9079×10^9 células·día, $f_2(C_2) = 148.0356$ mg y $\tilde{E}(N_{28}) = 5.0019 \times 10^7$ células.

Tabla 3.2 Protocolo calculado mediante el modelo estocástico.

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	22.6593	0.3136	0.3138	0.3196
$t = 1$	0.0613	0.3645	19.8742	55.0252
$t = 14$	23.4723	0.5879	0.2022	0.0692
$t = 21$	23.6473	0.6486	0.2654	0.2111

Por último, si elegimos los pesos $w_1 = 0.7$, $w_2 = 0.3$, obtenemos el protocolo, C_3 , que se muestra en la tabla 3.3. En este caso tenemos que $f_1(C_3) = 3.6411 \times 10^9$ células·día, $f_2(C_3) = 194.3683$ mg y $\tilde{E}(N_{28}) = 1.2535 \times 10^7$ células.

Tabla 3.3 Protocolo calculado mediante el modelo estocástico.

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	29.5360	0.0021	0.0021	0.0029
$t = 1$	0.0024	2.2623	29.2461	68.7210
$t = 14$	29.6420	2.6340	0.0015	0.0016
$t = 21$	29.6573	2.6541	0.0014	0.0015

Las figuras 3.3, 3.4, 3.5 y 3.6 muestran los gráficos pertenecientes a los resultados numéricos obtenidos.

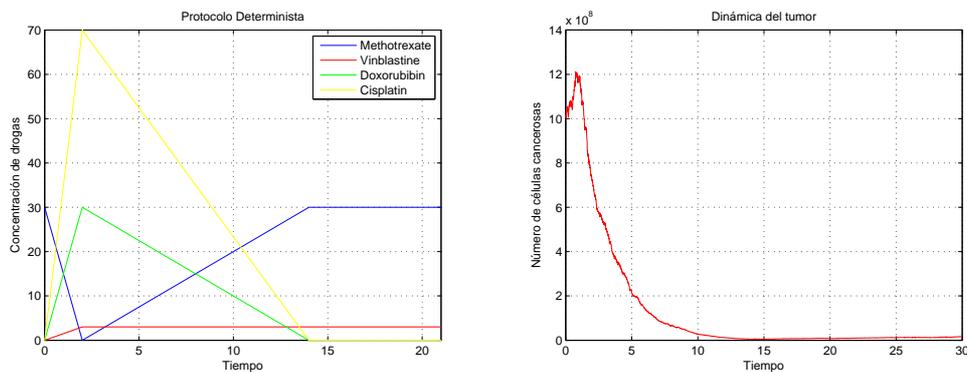


Figura 3.3: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_0 .

Como es de esperar, nuevamente observamos que a medida que le damos más peso al objetivo f_1 este disminuye a la vez que aumenta el objetivo

f_2 , producto de que se le va dando menos peso. Los protocolos obtenidos numéricamente son muy similares a los encontrados en el capítulo 2, pero con pequeñas fluctuaciones, esto se debe a que hemos considerado una fluctuación de $\sigma = 0.03N(0, 1)$.

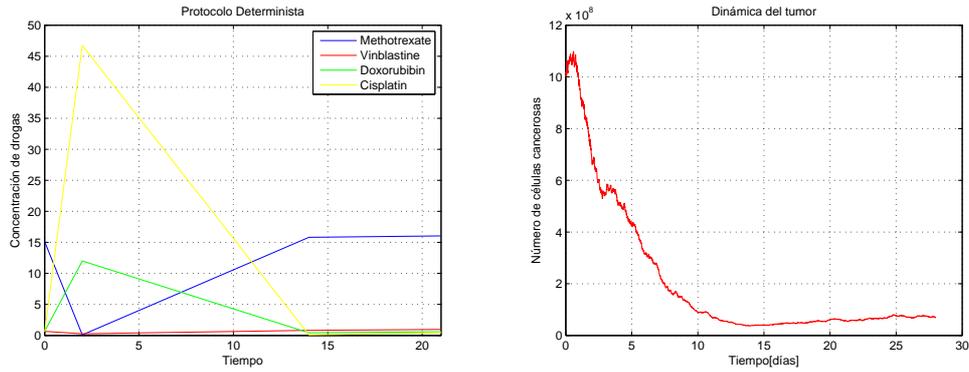


Figura 3.4: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_1 .

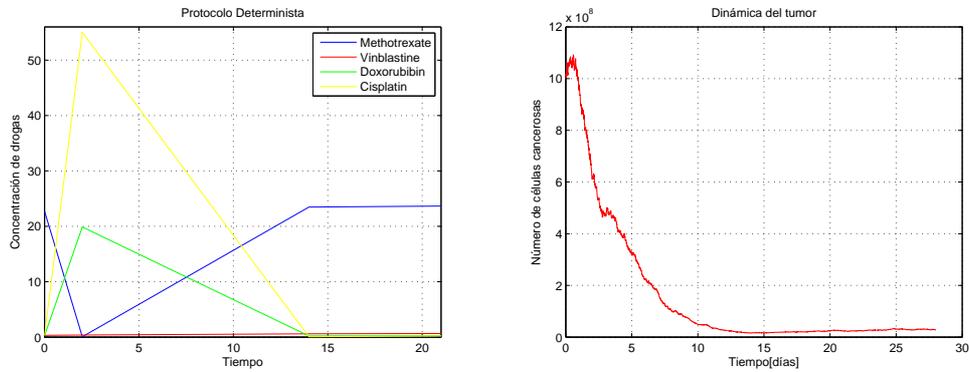


Figura 3.5: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_2 .

Antes de terminar la sección, observemos que sucede si consideramos diferentes valores de σ .

Si consideramos $\sigma_1 = 0.0003N(0, 1)$, obtenemos un protocolo, C_{σ_1} (diferente para cada elección de pesos), para el cual: (i) $f_1(C_{\sigma_1}) = 6.5253 \times 10^9$ células·día y $f_2(C_{\sigma_1}) = 110.1010$ mg, cuando $w_1 = 0.3$; (ii) $f_1(C_{\sigma_1}) = 4.8866 \times 10^9$ células·día y $f_2(C_{\sigma_1}) = 147.4011$ mg, cuando $w_1 = 0.5$; (iii)

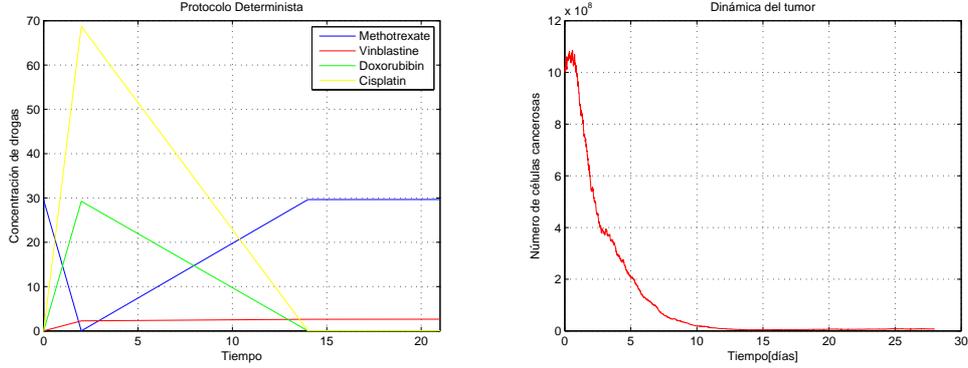


Figura 3.6: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_3 .

$f_1(C_{\sigma_1}) = 3.6210 \times 10^9$ células·día y $f_2(C_{\sigma_1}) = 192.9566$ mg, cuando $w_1 = 0.7$. Como podemos ver comparando con los resultados obtenidos en el capítulo 2, podemos decir que el problema es estable respecto al parámetro σ en el sentido de que pequeñas fluctuaciones en el mismo implican pequeñas fluctuaciones en los protocolos obtenidos con respecto a los resultados deterministas. Cuando el valor de σ es grande tendremos mayores fluctuaciones, y el resultado de esto es que se obtienen también mayores fluctuaciones en los protocolos obtenidos. Por ejemplo si consideramos $\sigma_2 = 0.3N(0, 1)$, obtenemos un protocolo, C_{σ_2} , para el cual: (i) $f_1(C_{\sigma_2}) = 6.5706 \times 10^9$ células·día y $f_2(C_{\sigma_2}) = 111.5768$ mg, cuando $w_1 = 0.3$; (ii) $f_1(C_{\sigma_2}) = 5.0366 \times 10^9$ células·día y $f_2(C_{\sigma_2}) = 151.8934$ mg, cuando $w_1 = 0.5$; (iii) $f_1(C_{\sigma_2}) = 3.8112 \times 10^9$ células·día y $f_2(C_{\sigma_2}) = 206.2579$ mg, cuando $w_1 = 0.7$.

3.5. Conclusión

Con el objetivo de tener una representación más cercana a la realidad, planteamos la ecuación de Gompertz en forma estocástica, esto permitió modelar las fluctuaciones que son naturales en cualquier sistema viviente. Como hemos visto esto da lugar a un proceso estocástico N_t , entonces el objetivo f_1 debe reformularse en comparación a como se lo definió en el caso determinista. Esto se consigue trabajando sobre $E(N_t)$, y definiendo $f_1(C) = \int_0^T E(N_\tau) d\tau$. Los resultados numéricos nos llevan a las mismas conclusiones generales que para el caso determinista, podemos observar algunas diferencias en los valores, propias de las fluctuaciones. Estas diferencias se traducen en la presencia de fluctuaciones en cada una de las drogas que se administran. Ob-

servamos también la existencia de estabilidad, en el sentido de que pequeños cambios en el valor de σ dan como resultado protocolos cercanos al protocolo que se obtendría si $\sigma = 0$.

Podemos ver que la forma del frente de Pareto es similar a la del frente de Pareto obtenida en el capítulo anterior; entonces, obtenemos las mismas conclusiones en cuanto a la existencia de Paretos optimales que sean cercanos respecto a uno de los objetivos, pero no así en el otro.

Capítulo 4

Modelo Gompertziano con decaimiento en la concentración de la droga. Optimización de la droga y el tiempo

4.1. Introducción

Al resolver los problemas de optimización que hemos planteado, (2.5) para el caso determinista, y (3.3) para el caso difuso, podemos conocer cuanta droga debe suministrarse en instantes de tiempo fijos, para minimizar los objetivos que allí fueron definidos. Sin embargo, es interesante saber no sólo la cantidad de droga que debe suministrarse sino también en que momento. Es decir optimizar aquellos problemas también en el tiempo.

La primera dificultad que encontramos en este nuevo emprendimiento, reposa sobre la dinámica misma del tumor. Tanto en (2.3) como en (3.1), aparece el término $\alpha(C, t) = \sum_{j=1}^d \kappa_j \sum_{i=1}^n C_{ij} [H(t - t_i) - H(t - t_{i+1})]$, esta cantidad corresponde a la terapia, y es la que afecta el crecimiento libre del cáncer. Si $t^* \in [t_k, t_{k+1}]$, entonces $dN(t^*)/dt$ es afectada por $-(\kappa_1 C_{k1} + \dots + \kappa_d C_{kd})$. El significado de esto es que en el intervalo $[t_k, t_{k+1}]$, actúan las concentraciones de drogas $C_{kj}, j = 1, \dots, d$, que se suministran en t_k , y cada una lo hace para cada $t^* \in [t_k, t_{k+1}]$. Esto significa que en el intervalo $[t_k, t_{k+1}]$, sobre la dinámica del tumor actúan sólo las drogas que se suministraron en el tiempo t_k . Además, el factor que afecta la tasa de crecimiento del tumor es constante sobre ese intervalo, y es el mismo para intervalos de diferentes longitudes, para cada droga. Esto muestra cuan limitada es tal ecuación, pues se sabe que existe un decaimiento en el tiempo de cada concentración C_{ij} suministrada, y que esta concentración seguirá actuando más allá de t_{k+1} , con una efectividad κ_j , sin presentar un corte tan abrupto.

4.2. Modificación de la dinámica del tumor en respuesta a la terapia

Los estudios fármaco-cinéticos y fármaco-dinámicos muestran que la concentración de una droga en el cuerpo decae exponencialmente con el tiempo [8, 47]. Entonces, proponemos la siguiente ecuación estocástica para la respuesta del tumor a la terapia:

$$dN_t = N(t) \left\{ \lambda \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right) - \alpha(C, t) \right\} dt + \sigma N_t dB_t, \quad (4.1)$$

donde ahora $\alpha(C, t) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^c \kappa_j C_{ij} e^{-\mu_j \Delta_i t}$ (Para el caso determinístico es la misma ecuación pero con $\sigma = 0$). En (4.1), κ_j representa la efectividad de la droga j , c es tal que $t \in [t_c, t_{c+1}]$ o $c = n$ si $t \geq t_n$, μ_j es un parámetro que representa el decaimiento de la concentración C_{ij} en el plasma mediante la igualdad $C_{ij}(t) = C_{ij} e^{-\mu_j \Delta_i t}$, y $\Delta_i t = t - t_i$. Para las drogas que se suministran en la terapia, se conoce su vida media plasmática, τ_j , que es el tiempo que tarda en reducirse su concentración en el plasma a la mitad, luego $\mu_j = -\ln(1/2)/\tau_j$.

Ahora, disponemos de una ecuación que contempla el decaimiento gradual en el cuerpo de las drogas suministradas, por ejemplo si $t^* \in [t_c, t_{c+1}]$, sobre la tasa natural de crecimiento del tumor en el tiempo t^* actúan los términos:

$$\begin{aligned} & -\kappa_1 C_{11} e^{-\mu_1 \Delta_1 t^*} - \dots - \kappa_d C_{1d} e^{-\mu_d \Delta_1 t^*} \\ & - \dots - \kappa_1 C_{c1} e^{-\mu_1 \Delta_c t^*} - \dots - \kappa_d C_{cd} e^{-\mu_d \Delta_c t^*}. \end{aligned}$$

Reformulada la forma de $\alpha(C, t)$, tanto (2.3) como (3.1) se modifican, pero las pruebas de unicidad y existencia de los respectivos problemas de valores iniciales son básicamente las mismas.

Al igual que antes podemos plantear problemas de optimización equivalentes a (2.5) y (3.3), siendo completamente análogas las demostraciones de existencia de solución de dichos problemas puesto que a pesar de la modificación que hemos realizado sobre $\alpha(C, t)$, esta sigue siendo una función acotada en $[0, T]$.

4.2.1. Resultados numéricos

A continuación presentamos los resultados numéricos que se obtienen de resolver los problemas de optimización cuando la dinámica del tumor en

respuesta a la terapia viene dada por la ecuación (4.1), donde se ha reformulado $\alpha(C, t)$ con motivo de contemplar el decaimiento en el tiempo de las concentraciones de drogas administradas. Como ya sabemos que el efecto de la presencia de fluctuaciones corresponde a la existencia de fluctuaciones en los resultados obtenidos mediante la ecuación determinista, solamente presentaremos los resultados obtenidos para el caso estocástico. Nuevamente supondremos que $N(0) = 1 \times 10^9$ células, $T = 28$, $\sigma = 0.03N(0, 1)$, y el protocolo estándar de un cáncer de vejiga, que nosotros hemos denotado C_0 .

Los valores utilizados para los parámetros κ_j [días⁻¹·mg⁻¹], son:

Tabla 4.1. Parámetros utilizados para κ_j .

κ_1	κ_2	κ_3	κ_4
0.01	0.0086	0.014	0.014

Los valores de los parámetros μ_j [días⁻¹], podemos deducirlos del hecho de suponer que $C_{ij}(t) = C_{ij}e^{-\mu_j \Delta t_i}$, y que para los fármacos utilizados se conocen las vidas plasmáticas medias. El Cisplatin tiene una vida media de 100 hs, para Doxorubibin, Vinblastine y Methotrexate tenemos vidas medias de 24 hs, 18.5 hs y 15 hs respectivamente. Luego tenemos los valores:

Tabla 4.2. Parámetros utilizados para μ_j .

μ_1	μ_2	μ_3	μ_4
1.1090	0.8992	0.6931	0.1664

La figura 4.1, muestra el frente de Pareto que se encontró numéricamente haciendo variar w_1 desde 0 hasta 1 con un paso de $h = 1/130$, y en cada paso resolviendo el problema de optimización análogo al problema (2.9), pero utilizando la nueva dinámica propuesta.

Para el protocolo estándar, tenemos que $f_1(C_0) = 1.9933 \times 10^9$ células cancerosas·día, $f_2(C_0) = 199$ mg, y $N(28) = 1.0793 \times 10^7$ células.

Comenzando con los pesos $w_1 = 0.3$ y $w_2 = 0.7$, obtenemos el protocolo, C_{1e} , que se muestra en la tabla 4.3. Para el primer objetivo tenemos $f_1(C_{1e}) = 5.2974 \times 10^9$ células cancerosas · día, para el segundo objetivo tenemos $f_2(C_1) = 95.2298$ mg, y $N(28) = 1.6545 \times 10^8$ células. Los gráficos correspondientes al crecimiento del tumor y la concentración de las diferentes drogas se presentan en las figuras 4.2.

Tabla 4.3 Protocolo Estocástico C_{1e} .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	9.8575	0.5333	0.3917	0.0000
$t = 1$	0.6444	0.9248	9.8579	43.2680
$t = 14$	12.5257	1.1986	0.6542	0.0000
$t = 21$	12.7479	1.3601	0.8537	0.4121

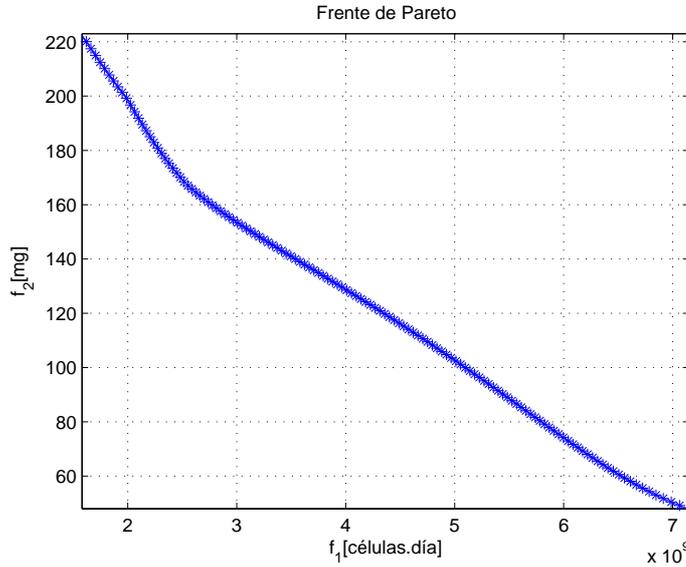


Figura 4.1: Frente de Pareto.

Al considerar $w_1 = 0.5$ y $w_2 = 0.5$, obtenemos el protocolo C_{2e} que se muestra en la tabla 4.4. En esta situación tenemos los valores $f_1(C_{2e}) = 4.1525 \times 10^9$ células cancerosas \cdot día, $f_2(C_{2e}) = 125.4063$ mg, y $N(28) = 1.0282 \times 10^8$ células.

Tabla 4.4. Protocolo Estocástico C_{2e} .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	15.3929	0.8791	0.8016	0.0000
$t = 1$	0.8769	1.2855	15.4125	46.4092
$t = 14$	19.1448	1.5539	0.8292	0.0000
$t = 21$	19.4454	1.7504	1.0727	0.5524

Con pesos $w_1 = 0.7$ y $w_2 = 0.3$, obtenemos el protocolo C_{3e} , de la tabla 4.5. Verificándose que $f_1(C_{3e}) = 3.0423 \times 10^9$ células cancerosas \cdot día, $f_2(C_{3e}) = 152.5072$ mg, y $N(28) = 5.2289 \times 10^7$ células.

Tabla 4.5. Protocolo Estocástico C_{3e} .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	21.1557	0.5925	0.6456	0.0000
$t = 1$	0.4563	0.9660	21.4010	53.8724
$t = 14$	24.9242	1.0441	0.3862	0.0000
$t = 21$	25.1591	1.1370	0.5016	0.2654

Las figuras 4.2, 4.3 y 4.4 muestran los resultados numéricos obtenidos.

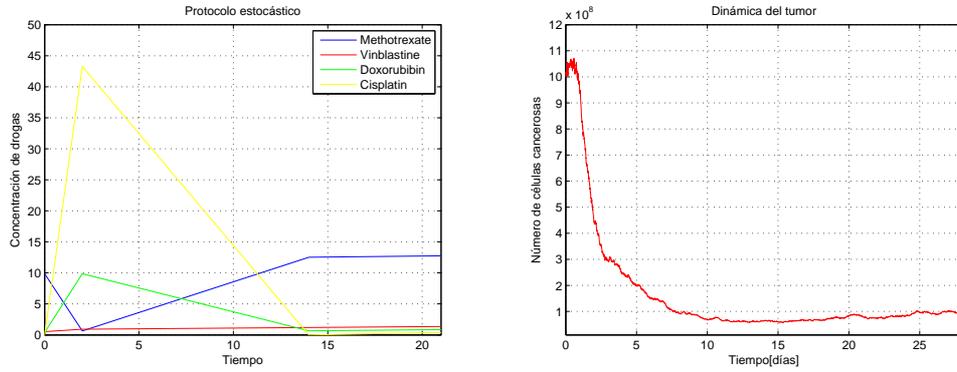


Figura 4.2: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{1e} .

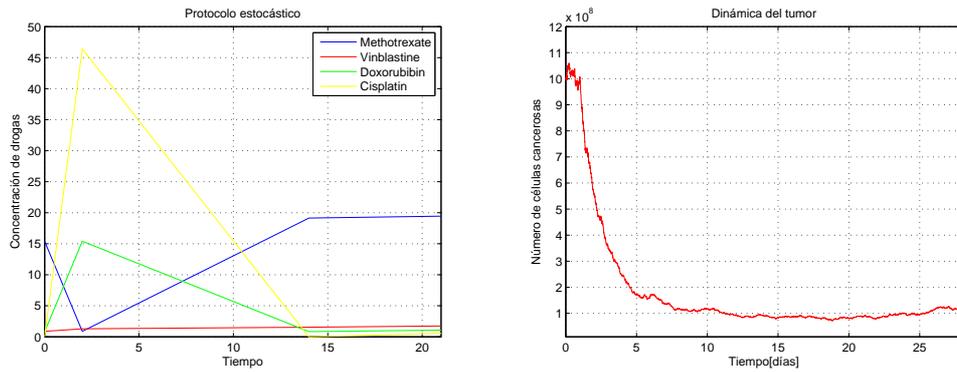


Figura 4.3: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{2e} .

Para finalizar, consideramos $w_1 = 1$, $w_2 = 0$, y encontramos el protocolo, \tilde{C}_0 , siguiente:

Tabla 4.6. Protocolo Determinista \tilde{C}_0 .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubicin	Cisplatin
$t = 0$	30.0114	0.0126	0.0168	0.0346
$t = 1$	0.0072	3.0080	30.0102	70.0228
$t = 14$	30.0031	3.0033	0.0036	0.0072
$t = 21$	30.0027	3.0029	0.0030	0.0042

Puesto que $\tilde{C}_0 \approx C_0$, el modelo con decaimiento nos dice que el protocolo estándar pondera absolutamente minimizar el tamaño promedio del tumor.

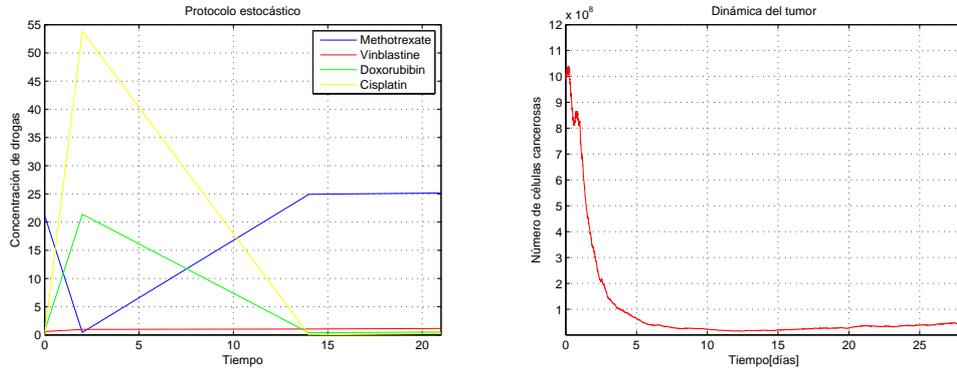


Figura 4.4: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{3e} .

4.2.2. Conclusión

Las conclusiones que tenemos respecto al modo de suministrar las drogas son las mismas que en el anterior capítulo. También tenemos conclusiones similares, respecto a como se ven afectados los objetivos según los pesos que consideremos. Sin embargo, la dinámica del tumor en respuesta a la terapia que contempla el decaimiento de las dosis administradas es más adecuada, y por lo tanto los protocolos mismo han de ser más adecuados. Podemos observar una reducción en los valores de los objetivos que se acentúa en el objetivo f_2 .

Una diferencia apreciable con este nuevo modelo para la dinámica del tumor en respuesta a la terapia, se observa en la forma del frente de Pareto. Las curva de tal frente a pesar de poseer dos puntos de inflexión posee una pendiente que se mantiene bastante constante a través del los Pareto optimales. Esto implica la inexistencia de un punto optimal en el cual una pequeña disminución de un objetivo implique una gran aumento en el otro, o viceversa. Esta propiedad puede perjudicar un método a priori.

Finalmente notamos que según este modelo el protocolo estándar C_0 le da practicamente todo el peso ($w_1 = 1$) a erradicar el tumor.

4.3. Formulación del problema de optimización de las drogas y el tiempo

Como hemos comentado en la introducción, es interesante el problema de responder no sólo cuanta droga debe suministrarse sino también cuando debe

suministrarse con el fin de minimizar los objetivos f_1 y f_2 . A continuación planteamos el problema de minimizar tales objetivos, que ahora dependen de $C \in \mathbb{R}^{nd}$ y $t \in \mathbb{R}^n$, tanto para el caso determinista como estocástico respectivamente.

Caso determinista

Para el caso determinista tenemos el sistema:

$$\frac{dN(t)}{dt} = N(t) \left\{ \lambda \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right) - \alpha(C, t) \right\}$$

donde ahora $\alpha(C, t)$ viene dada como en (4.1). Y planteamos el problema

$$\min_{(C,t) \in \Omega \times \Lambda} F(C, t) = [f_1(C, t), f_2(C, t)] \quad (4.2)$$

donde

$$f_1(C, t) = \int_0^T N(\tau) d\tau,$$

$$f_2(C, t) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij}.$$

Como podemos ver, ahora cada objetivo depende del vector (C, t) , donde $C \in \mathbb{R}^{nd}$, y $t \in \mathbb{R}^n$. El conjunto Λ , denota aquellos $t \in \mathbb{R}^n$ que satisfacen condiciones que vienen de la medicina; por ejemplo, entre otras, podría pedirse que $t_{i+1} - t_i > 1$.

Caso estocástico

Para el caso estocástico tendremos el sistema:

$$\begin{cases} dN_t = N(t) \left\{ \lambda \ln \left(\frac{\theta}{N(t)} \right) - \alpha(t, C) \right\} dt + \sigma N_t dB_t, \\ N_0 = N_0. \end{cases}$$

donde $\alpha(C, t)$ viene dada como antes. En este caso el problema de optimización es:

$$\min_{(C,t) \in \Omega \times \Lambda} F(C,t) = [f_1(C,t), f_2(C,t)], \quad (4.3)$$

donde

$$f_1(C,t) = \int_0^T E(N(\tau)) d\tau,$$

$$f_2(C,t) = \sum_{j=1}^d \sum_{i=1}^n C_{ij}.$$

Pasamos ahora a los resultados numéricos.

4.3.1. Resultados numéricos

En esta penúltima sección del capítulo, mostramos los resultados numéricos de resolver el problema (4.3). Para resolver este problema resolvemos su versión difusa. Las condiciones iniciales son las mismas que venimos considerando, y trabajaremos sobre el protocolo C_0 que hemos descrito anteriormente. Al optimizar sobre el tiempo, consideraremos que se van a administrar drogas en los instantes de tiempo t_1, t_2, t_3 y t_4 . Obviamente dejaremos fijo $t_1 = 0$, pues es el momento en que comienza el tratamiento. Sobre las componentes temporales del vector $(C, t) \in \mathbb{R}^{nd+n-1} = \mathbb{R}^{19}$, debe pedirse que $t_i + 1 \leq t_{i+1}$, para $i = 1, 2, 3, 4$; es decir que la distancia entre los instantes de tiempo en los cuales se va a administrar el cóctel de drogas exista una distancia mínima de un día. También vamos a considerar que el tiempo, T , en el cual se espera minimizar los objetivos viene dado por consideraciones médicas, nosotros vamos a considerar $T = 28$.

Para este problema la aproximación del frente de Pareto que encontramos se aprecia en la figura 4.5. Nuevamente hemos considerado un paso $h = 1/130$ para generar el frente de Pareto numérico, que como vemos además de ser no vacío se presenta bastante lineal.

Algunos puntos del frente de Pareto son presentados en las tablas 4.7-4.9, donde observaremos como ambos objetivos se mejoran simultáneamente cuando se optimizan no solamente las concentraciones de drogas sino también los instantes de tiempo en los cuales administrarlas.

Para empezar, consideramos los pesos $w_1 = 0.3$ y $w_2 = 0.7$. Entonces, encontramos el protocolo C_{1e} , que figura en la tabla 4.7.

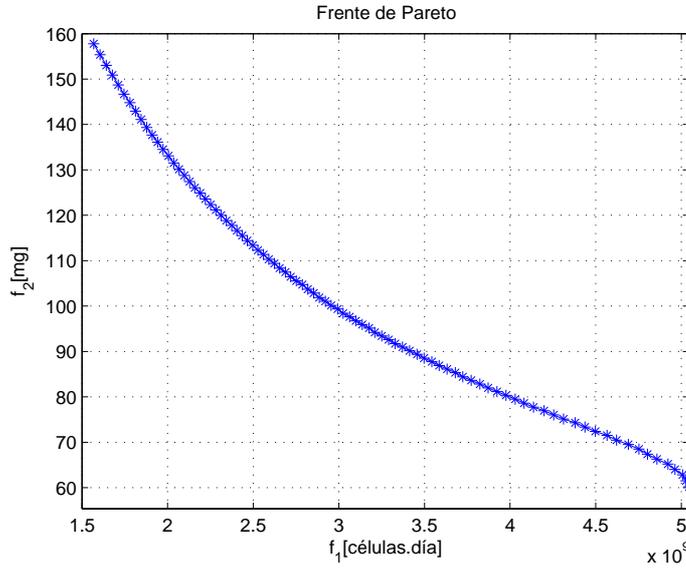


Figura 4.5: Frente de Pareto.

Tabla 4.7 Protocolo calculado mediante el modelo estocástico-difuso C_{1e} .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	3.4774	4.9465	6.4777	33.6981
$t = 4.3089$	0.7622	1.0868	1.4340	7.2465
$t = 6.5798$	0.7072	1.0210	1.3450	6.9091
$t = 8.8972$	0.6629	0.9672	1.2728	6.6013

Para este protocolo $f_1(C_{1e}) = 4.0813 \times 10^9$ células·días, $f_2(C_{1e}) = 78.6155$ mg, y $N(28) = 9.7861 \times 10^7$ células.

Si consideramos los pesos $w_1 = w_2 = 0.5$, tenemos el protocolo C_{2e} .

Tabla 4.8 Protocolo calculado mediante el modelo estocástico-difuso C_{2e} .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	4.4860	6.1341	7.8635	38.3313
$t = 5.4491$	1.1313	1.5192	1.9341	8.8463
$t = 7.9097$	1.0594	1.4328	1.8173	8.4125
$t = 10.4913$	1.0201	1.3787	1.7491	8.0487

Tenemos que $f_1(C_{2e}) = 3.1765 \times 10^9$ células·días, $f_2(C_{2e}) = 95.1644$ mg, y $N(28) = 4.8092 \times 10^7$ células.

Por último consideramos $w_1 = 0.7$, y $w_2 = 0.3$. Encontramos el protocolo, C_{3e} , que sigue:

Tabla 4.9 Protocolo calculado mediante el modelo estocástico-difuso C_{3e} .

	Methotrexate	Vinblastine	Doxorubibin	Cisplatin
$t = 0$	5.3944	7.2830	9.2799	44.0982
$t = 6.9718$	1.4370	1.9120	2.4220	10.8579
$t = 9.6785$	1.3459	1.8008	2.2729	10.2972
$t = 12.5285$	1.2834	1.7205	2.1682	9.8144

Para este protocolo, $f_1(C_{3e}) = 2.4970 \times 10^9$ células-días, $f_2(C_{3e}) = 113.3877$ mg, y $N(28) = 1.9941 \times 10^7$ células.

Terminamos la sección mostrando las gráficas de los respectivos protocolos y las dinámicas correspondientes que seguiría el tumor.

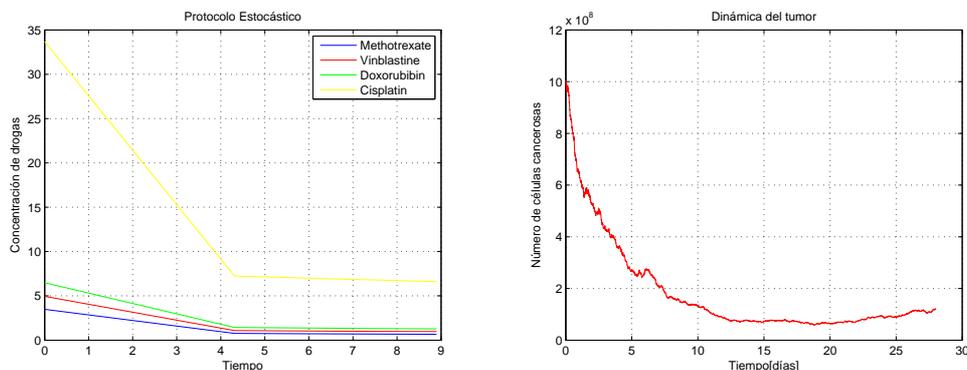


Figura 4.6: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{1e} .

Si comparamos con los resultados obtenidos en los capítulos 2, 3 y 4 podemos observar que ambos objetivos son mejorados simultáneamente al considerar los respectivos pesos $w_1 = 0.3$, 0.5 y 0.7. También observamos que ahora todas las drogas se suministran de mayor a menor.

Si ahora comparamos los protocolos de las tablas anteriores con el protocolo estándar, obtenemos lo siguiente: (i) $f_2(C_{1e})$ es el 39.5052% de $f_2(C_0)$, y $f_1(C_0)$ es el 48.8446% de $f_1(C_{1e})$; (ii) $f_2(C_{2e})$ es el 47.8342% de $f_2(C_0)$, y $f_1(C_0)$ es el 53.6338% de $f_1(C_{2e})$; y (iii) $f_2(C_{3e})$ es el 56.9850% de $f_2(C_0)$ mientras que $f_1(C_0)$ es el 79.8278% de $f_1(C_{3e})$.

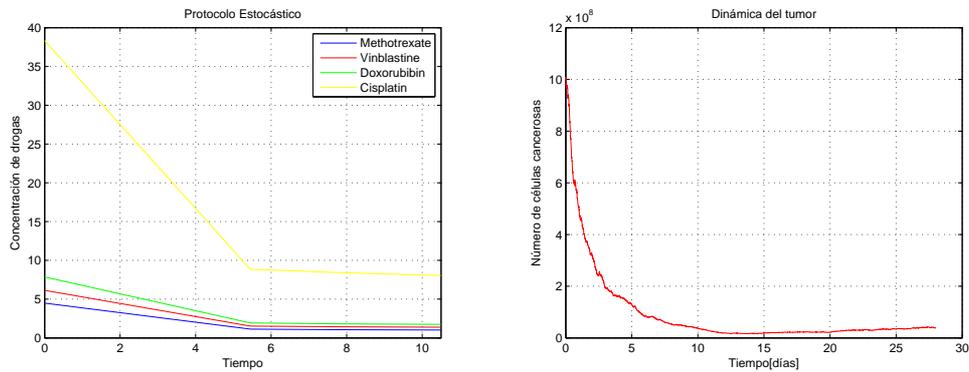


Figura 4.7: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{2e} .

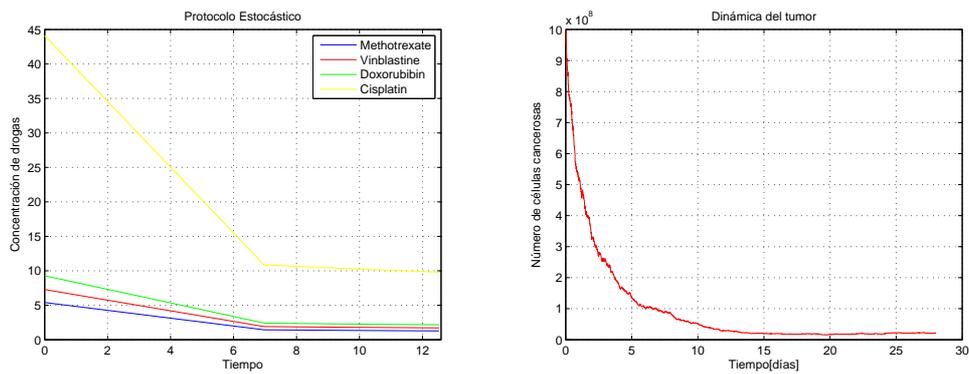


Figura 4.8: En esta figura se muestran las concentraciones de las drogas y el crecimiento del tumor según el protocolo C_{3e} .

4.3.2. Conclusión

Podemos ver que al optimizar también respecto al tiempo, hemos mejorado cada objetivo para cada una de las diferentes elecciones de pesos que exhibimos anteriormente. Claramente observamos que las drogas han de aplicarse en dosis que van de mayor a menor; el Cisplatin es la droga de concentraciones más altas, las concentraciones que de los demás fármacos se administran son pequeñas en comparación con la anterior. Esto seguramente se debe a que el Cisplatin posee un vida media mayor que las demás drogas, las cuales entre sí tienen una vida media similar.

Capítulo 5

Sustentabilidad de Protocolos

5.1. Introducción

Producto de la gran heterogeneidad, tanto espacial como temporal, que presenta el microambiente de un tumor, este se encuentra, habitualmente, constituido por dos subpoblaciones de células (tal vez por más). Una subpoblación es sensible a la terapia, y la otra subpoblación es resistente a la misma. La población resistente está presente desde antes de la terapia. La experiencia muestra que en ausencia de terapia, la subpoblación sensible crece a expensas de la subpoblación resistente (Fig.5.1). Además la mayor parte del tumor está constituida por células sensibles, las cuales poseen una mayor tasa de replicación. Esto último se debe a que las células sensibles están mejor adaptadas que las resistentes. Los tratamientos corrientes contra el cáncer, tienen como finalidad eliminar la mayor cantidad posible de células malignas. Esto da como resultado la eliminación de la subpoblación sensible, mientras que al mismo tiempo sobreviven las células resistentes, que entonces pasan a constituir la mayor parte del tumor (Fig.5.1). Una alternativa a esta metodología consiste en mantener estable el tumor, con esto se lograría controlarlo, y prolongar así la vida del paciente [29].

Por su parte, la teoría de Viabilidad plantea y estudia el problema de poder controlar un sistema dinámico en el sentido de que tanto los estados del mismo como las decisiones a tomar deben satisfacer ciertas restricciones [21]. Dentro de un contexto de tiempo discreto, aplicaremos los resultados de la antes mencionada teoría a la dinámica de un tumor heterogéneo sometido a un tratamiento de quimioterapia.

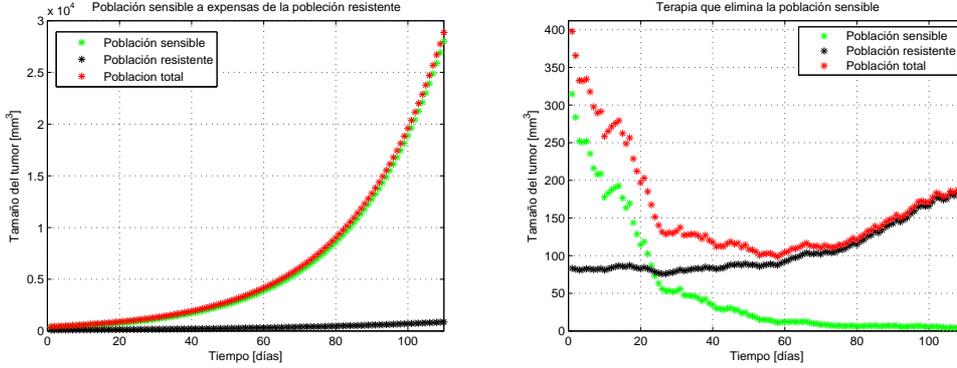


Figura 5.1: a) La subpoblación sensible crece a expensas de la subpoblación resistente. b) Una terapia que elimina la subpoblación sensible deja como resultado un tumor constituido de células resistentes que crecen libremente.

5.2. Modelo de la dinámica del tumor

Como ya dijimos en la introducción, un tumor habitualmente está constituido por varias subpoblaciones. Denotaremos a cada subpoblación del tumor por $P_i(t)$, para $i = 1, \dots, N$, donde N es el número total de subpoblaciones. La dinámica de un tumor de estas características sometido a terapia viene dada por las siguientes ecuaciones [29]:

$$P_i(t+1) = P_i(t)(1 + \gamma_i G)(1 - a(t)\beta(t)\sigma_i), \quad t = t_0, \dots, T. \quad (5.1)$$

En el sistema dinámico (5.1), γ_i representa la tasa de replicación de la subpoblación i , γ_T la máxima tasa de replicación teórica del tumor entero, σ_i la sensibilidad de la población i a la terapia, $\beta(t)$ la sensibilidad al medio ambiente en el tiempo t , $a(t)$ la terapia en el tiempo t , y G la competencia entre las subpoblaciones por recursos. Los parámetros G y $\beta(t)$ vienen dados por:

$$G = \frac{\gamma_T \sum_j P_j}{\sum_j (\gamma_j P_j)},$$

$$\beta(t) = 1 + \frac{t}{t + \tau_S}.$$

Donde τ_S es el tiempo requerido por la sensibilidad del medioambiente para incrementar desde 1 a 1.5 un tumor con tamaño estable. Se verifica que $a(t) \geq 0$, $0 \leq \beta(t) \leq 2$ y $0 \leq \sigma_i \leq 1$. En los resultados numéricos que presentamos más adelante, consideraremos al tumor constituido por dos subpoblaciones.

Se observa una real competencia cuando $0 < G < 1$. De lo contrario, si $G \geq 1$, como $\gamma_1 > \gamma_2$, tenemos que $G\gamma_1 > G\gamma_2$. Esto último se refleja en la ecuación (5.1), puesto que la población sensible tendrá una tasa de crecimiento considerablemente mayor a la tasa de la población resistente. En la Fig. 5.2, podemos ver un tumor con la misma terapia; a la izquierda $G \geq 1$, por lo tanto no se observa ningún tipo de competencia, y la población sensible crece a expensas de la resistente. A la derecha, $0 < G < 1$, y existe competencia.

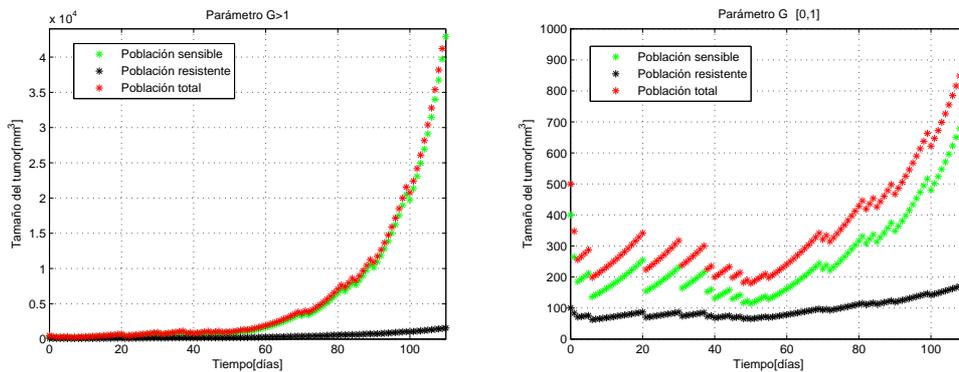


Figura 5.2: A la izquierda de la figura podemos ver la dinámica del tumor sometido a terapia cuando $G \geq 1$, aquí no hay competencia entre las subpoblaciones. A la derecha $G < 1$; pero, con la misma terapia, existe competencia.

Observación: Cuando decimos que $G \geq 1 (< 1)$, en realidad queremos decir que $G(t) \geq 1 (< 1)$, para $t = t_0, \dots, T$, pues al observar la ecuación que define a G , vemos que este depende del tiempo. Pasamos ahora a describir los principales aspectos de la teoría de viabilidad que luego aplicaremos al sistema (5.1).

5.3. Teoría de Viabilidad

La teoría de control en cualquiera de sus formas, ya sea optimal, controlabilidad o viabilidad, es fundamental a la hora de matematizar muchas de las ideas que forman parte del concepto de sustentabilidad. Concepto muy en boga, y que en términos generales significa satisfacer las necesidades actuales sin comprometer el hecho de que generaciones futuras puedan satisfacer sus propias necesidades. Viabilidad es la capacidad de un sistema de conservar

condiciones de existencia a lo largo del tiempo. En las siguientes líneas vamos a describir, en un marco discreto en el tiempo, los puntos que de esta teoría utilizamos en nuestro trabajo.

Definición 5.3.1 *Se define un sistema dinámico, mediante la ecuación:*

$$\begin{cases} x(t+1) = F(t, x(t), u(t)), & t = t_0, t_0 + 1, \dots, T-1, \\ x(t_0) = x_0. \end{cases} \quad (5.2)$$

En la ecuación anterior $t \in \mathbb{N}$, y representa el tiempo, sus posibles valores van 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, y 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:

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

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 está 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 esté acotado.

Restricciones sobre las decisiones. Se pide que:

$$u(t) \in \mathbb{B}(t, x(t)), \quad t = t_0, t_0 + 1, \dots, T-1, \quad (5.3)$$

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:

$$x(t) \in \mathbb{A}(t), \quad t = t_0, t_0 + 1, \dots, T, \quad (5.4)$$

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:

$$x(T) \in A(T). \quad (5.5)$$

El sistema dinámico (5.2) junto a las restricciones anteriores da lugar al siguiente conjunto:

$$\tau^{ad}(t_0, x_0) = \{(x(\cdot), u(\cdot)) \mid \text{se satisface (5.2) junto a (5.3), (5.4) y (5.5)}\}.$$

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

5.3.1. Núcleo de viabilidad

Nosotros estamos interesados en aquellos estados iniciales para los cuales existe al menos una trayectoria que satisface (5.2) junto a las restricciones (5.3), (5.4) y (5.5), por este motivo es importante definir el núcleo de viabilidad.

Definición 5.3.1 *El núcleo de viabilidad en el tiempo $s \in \{t_0, \dots, T\}$ del sistema dinámico (5.2) con las restricciones (5.3), (5.4) y (5.5), se define como el subconjunto de \mathbb{X} :*

$$\begin{aligned} \mathbb{V}iab(s) \doteq \{x \in \mathbb{X} | \exists u(\cdot) \text{ y } x(\cdot) \text{ que comenzando en } x \text{ en el tiempo } s \\ \text{se satisface (5.2) junto a (5.3), (5.4) y (5.5), } \forall t \in \{s, \dots, T\}\}. \end{aligned} \quad (5.6)$$

De la definición es evidente que $\mathbb{V}iab(s) \subset \mathbb{A}(s)$.

El conjunto más importante es $\mathbb{V}iab(t_0)$, sin embargo se definen los diferentes núcleos, $\mathbb{V}iab(s)$, pues al verificarse que $\mathbb{V}iab(T) = \mathbb{A}(T)$, mediante un proceso de inducción hacia atrás podemos llegar a $\mathbb{V}iab(t_0)$ al ir recuperando $\mathbb{V}iab(T-1), \dots, \mathbb{V}iab(t_0+1)$. Este proceso de inducción hacia atrás se lleva a cabo mediante la ecuación de Bellman. La misma presenta dos versiones, una versión geométrica y una versión funcional. Ambas versiones vienen dadas por las siguientes proposiciones.

Proposición 3 *Suponiendo que $T < \infty$, $\mathbb{V}iab(t)$ satisface, para t corriendo desde $T-1$ hasta t_0 ,*

$$\begin{cases} \mathbb{V}iab(T) = \mathbb{A}(T), \\ \mathbb{V}iab(t) = \{x \in \mathbb{A}(t) | \exists u \in \mathbb{B}(t, x), F(t, x(t), u(t)) \in \mathbb{V}iab(t+1)\}. \end{cases} \quad (5.7)$$

Prueba: La prueba es por inducción hacia atrás, como ya vimos es evidente que $\mathbb{V}iab(T) = \mathbb{A}(T)$. Supongamos que (5.7) 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. ■

Proposición 4 *Suponiendo que $T < \infty$, $\mathbb{V}iab(t)$ satisface, para t corriendo desde $T - 1$ hasta t_0 ,*

$$\begin{cases} V(T, x) = \Psi_{\mathbb{A}(T)}(x), \\ V(t, x) = \inf_{u \in \mathbb{B}(t, x)} (\Psi_{\mathbb{A}(t)}(x) + V(t+1, F(t, x, u))). \end{cases} \quad (5.8)$$

Donde $\Psi_A(x)$ es la función que vale 0 si $x \in A$, y vale ∞ si $x \notin A$.

Prueba: Es evidente la unicidad de (5.8). Para simplificar la notación, denotemos $W(t, x) = \Psi_{\mathbb{V}iab(t)}(x)$.

También es evidente que cuando $t = T$, $\mathbb{V}iab(T) = \mathbb{A}(T)$. En términos de W podemos escribir (5.8) como:

$$W(T, \cdot) = \Psi_{\mathbb{V}iab(T)}(\cdot) = \Psi_{\mathbb{A}(T)}(\cdot).$$

Además, podemos expresar el lado izquierdo de (5.8) en $t \leq T - 1$ como:

$$\inf_{u \in \mathbb{B}(t, x)} \{\Psi_{\mathbb{A}(t)}(x) + W(t+1, F(t, x, u))\}.$$

Si $x \in \mathbb{V}iab(t)$, por la proposición anterior existe $u \in \mathbb{B}(t, x)$ satisfaciendo $F(t, x, u) \in \mathbb{V}iab(t+1)$. En términos de Ψ es equivalente a decir que existe $u \in \mathbb{B}(t, x)$ tal que $\Psi_{\mathbb{V}iab(t+1)}(F(t, x, u)) = 0$. En otras palabras,

$$0 = \min_{u \in \mathbb{B}(t, x)} \{W(t+1, F(t, x, u))\}.$$

Además $x \in \mathbb{A}(t)$ implica $\Psi_{\mathbb{A}(t)}(x) = 0$, y por lo tanto:

$$0 = \min_{u \in \mathbb{B}(t, x)} \{\Psi_{\mathbb{A}(t)}(x) + W(t+1, F(t, x, u))\}.$$

Luego $x \in \mathbb{A}(t)$ siempre y cuando $W(t, x) = \Psi_{\mathbb{V}iab(t)}(x) = 0$.

En el caso en que x no esté en $\mathbb{V}iab(t)$ podemos distinguir dos casos:

Caso 1: Por lo que acabamos de decir, si x no se encuentra en $\mathbb{A}(t)$ no queda otra más que $\Psi_{\mathbb{A}(t)}(x) = +\infty$, y entonces:

$$W(t, x) = +\infty = \inf_{u \in \mathbb{B}(t, x)} \{\Psi_{\mathbb{A}(t)}(x) + W(t+1, F(t, x, u))\}.$$

Caso 2: Si $x \in \mathbb{A}(t) \setminus \mathbb{Viab}(t)$; entonces, por la proposición anterior para algún $u \in \mathbb{B}(t, x)$, $F(t, x, u)$ no pertenece a $\mathbb{Viab}(t + 1)$. Por lo tanto,

$$W(t, x) = +\infty = \inf_{u \in \mathbb{B}(t, x)} \{W(t + 1, F(t, x, u))\}.$$

■

5.3.2. Núcleo de viabilidad robusto

Hasta el momento hemos supuesto que el sistema de interés es determinístico, en tal caso la trayectoria de decisiones depende solamente del tiempo,

$$u : t \rightarrow u(t).$$

Luego el estado del sistema en el tiempo $t + 1$ viene dado por:

$$x(t + 1) = F(t, x(t), u(t)).$$

Cuando hay incertidumbre, las decisiones no sólo dependen de t sino también del estado, x , a través de una regla \mathbf{u} :

$$\mathbf{u} : (t, x) \rightarrow \mathbf{u}(t, x).$$

Luego las trayectorias de decisiones y estados se encuentran mediante la siguiente relación:

$$u(t) = \mathbf{u}(t, x(t)) \quad \text{y} \quad x(t + 1) = F(t, x(t), u(t), w(t)),$$

donde $w(t) \in \mathbb{S}(t) \subseteq \mathbb{R}^q$, representa la incerteza del sistema.

La sucesión $w(\cdot) \doteq (w(t_0), \dots, w(T)) \in \Omega \doteq \mathbb{S}(t_0) \times \dots \times \mathbb{S}(T)$, representa la idea de posibles escenarios. El conjunto Ω se denomina *dominio de escenarios*, y está dotado de una σ -álgebra \mathfrak{F} y una probabilidad \mathbb{P} .

De manera muy natural definimos el núcleo de viabilidad robusto.

Definición 5.3.2 *El núcleo de viabilidad robusto a tiempo t_0 es el conjunto:*

$$\mathbb{Viab}_1(s) \doteq \{x \in \mathbb{X} \mid \exists \mathbf{u} \in \mathfrak{U}^{ad} \text{ tal que } \forall w(\cdot) \in \Omega, x(t) \in \mathbb{A}(t), t = t_0, \dots, T\},$$

donde $\mathfrak{U}^{ad} = \{\mathbf{u} \mid \mathbf{u}(t, x) \in \mathbb{B}(t, x), \forall (t, x)\}$.

Aunque no daremos su demostración, para el caso robusto también disponemos de la siguiente relación que nos permite calcular, haciendo inducción hacia atrás, $\mathbb{Viab}_1(t_0)$:

Proposición 5 *Para el caso robusto se verifica:*

$$\begin{cases} \mathbb{V}iab_1(T) = \mathbb{A}(T), \\ \mathbb{V}iab_1(t) = \{x \in \mathbb{A}(t) | \exists u \in \mathbb{B}(t, x), F(t, x(t), u(t), w(t)) \in \mathbb{V}iab_1(t+1) \\ \forall w \in \mathbb{S}(t)\}. \end{cases} \quad (5.9)$$

5.3.3. Aspectos computacionales

La principal limitación de utilizar la ecuación de Bellman para encontrar $\mathbb{V}iab(t_0)$, es el aspecto computacional. El número de operaciones aritméticas que la computadora debe realizar al ejecutarse un programa se conoce como números de flops. En el algoritmo empleado para calcular numéricamente el núcleo, $\mathbb{V}iab(t_0)$, del modelo (5.1), para cada $t = t_0, \dots, T - 1$, se lleva a cabo un bucle que se ejecuta en M_1 tiempos. Sobre cada uno de esos pasos, se ejecuta otro bucle interno en M_2 tiempos. Donde M_1 y M_2 son las grillas correspondientes a P_1 y P_2 respectivamente. A su vez, por cada una de esos pasos se ejecutan M_3 iteraciones correspondientes a la grilla del control. Y sobre cada uno de los M_3 anteriores pasos se realizan M_1 y M_2 iteraciones respectivamente (ver el pseudocódigo).

Podemos ver que el algoritmo tendrá del orden de los $(T - 1)M_1^4M_3$ flops (si $M_1 = M_2$). Este es un problema de gran escala. Las $T - 1$ iteraciones son inherentes al problema, y sólo podemos controlar la grillas correspondientes a P_1 , P_2 y el control. Por esta razón ante un problema de gran escala debe trabajarse con una partición pequeña y luego aplicar una SVM.

Pseudocódigo para aproximar $\mathbb{V}iab(t_0)$.

```

for h=T - 1, ..., 1. Calcular  $\mathbb{V}iab(t_0)$ 
  for i=1, ...,  $M_1$ 
    for j=1, ...,  $M_2$ 
      Calcular:  $G$ 
      for k=1, ...,  $M_3$ 
        Calcular:
           $A \leftarrow P(i)(1 + \gamma_1 G)(1 - a(k)\beta\sigma_1)$ 
           $B \leftarrow Q(j)(1 + \gamma_2 G)(1 - a(k)\beta\sigma_2)$ 
          for s=1, ...,  $M_1$ 
            for t=1, ...,  $M_2$ 
              Chequear si  $[A \ B]$  pertenece a  $\mathbb{V}iab(h + 1)$ 
              Chequear si  $[A \ B]$  pertenece a  $\mathbb{V}iab(h + 1)$ 
              Almacenar  $a(k)$ .

```

Para aproximar el núcleo robusto $\text{Viab}_1(t_0)$ para cada $h = T - 1, \dots, 1$, debemos realizar las anteriores operaciones para cada valor de w que consideremos. Entonces, si consideramos una malla de tamaño M_4 para w , el número total de operaciones es: $(T - 1)M_1^4 M_3 M_4$ flops (si $M_1 = M_2$).

En la siguiente sección exponemos brevemente los principales puntos de la teoría de las SVM.

5.4. SVM

Las SVM son una familia de algoritmos de lo que se conoce como *aprendizaje automático*. En general el aprendizaje automático consiste en el desarrollo de técnicas que permiten a las computadoras comportarse de manera autónoma, basándose en la experiencia adquirida, la cual comienza con datos de entrenamiento. Las SVM poseen la propiedad de clasificar datos, básicamente la idea fundamental consiste en construir una función clasificadora, llamada función de decisión, que minimice el error cometido al separar datos y a su vez maximice el margen de separación. Pueden distinguirse diferentes situaciones dependiendo de si los datos se pueden separar linealmente o no [86].

5.4.1. Datos linealmente separables

Este caso se presenta cuando existe un único hiperplano que separa los datos sin cometer error, para cualquier conjunto de muestras. Se parte siempre de un conjunto de entrenamiento:

$$\{(x_i, y_i), x_i \in \mathbb{R}^l, y_i \in \{+1, -1\}, i = 1, 2, \dots, N\},$$

este es un conjunto cuyos puntos pertenecen a dos clases diferentes, y que es conocido (según el valor de y_i , x_i pertenece a una de las dos clases diferentes). En el caso en que los datos son linealmente separables, la función de decisión depende linealmente de $x = (x_1, \dots, x_N)$, por lo tanto el hiperplano de separación será el conjunto de todos los x que satisfacen la siguiente ecuación $H : w \cdot x + b = 0$ (ecuación del plano). Entonces un dato será clasificado dependiendo de la zona del hiperplano a la que pertenezca. Podemos suponer que se verifica $w \cdot x_i + b \geq +1$, para $y_i = +1$, y que $w \cdot x_i + b \leq -1$, para $y_i = -1$. Las dos condiciones anteriores se pueden combinar en

$$y_i(w \cdot x_i + b) - 1 \geq 0, i = 1, 2, \dots, N. \quad (5.10)$$

En un problema de esta índole, existen infinitos hiperplanos que cumplen la condición (5.10), no obstante se busca el que maximice el margen de separación entre los datos. Los vectores que se encuentran sobre los hiperplanos $H_1 : w \cdot x + b = 1$ y $H_2 : w \cdot x + b = -1$, son los que maximizan la distancia entre las fronteras de separación. La distancia entre H_1 y H_2 , es $\frac{2}{\|w\|}$, donde $\|\cdot\|$ es la norma euclidiana, por lo tanto se desea maximizar $\frac{2}{\|w\|}$ junto a las restricciones (5.10). Este problema adopta la forma:

$$\min_w \left\{ \frac{1}{2} \|w\|^2 \right\}, \quad (5.11)$$

junto con las restricciones (5.10).

En este punto se pasa a la formulación lagrangiana del problema, puesto que de este modo se permite generalizar el procedimiento al caso no lineal [86]. La solución viene dada por $w = \sum_{i=1}^N \alpha_i y_i x_i$, donde α_i son los multiplicadores de Lagrange. Aquellos puntos para los cuales $\alpha_i > 0$, se denominan vectores soporte, y se encuentran sobre los hiperplanos H_1 y H_2 . El resto de los α_i son nulos. De este modo w es combinación lineal de los vectores de soporte, y uno podría prescindir de los demás elementos de entrenamiento.

5.4.2. Datos no separables linealmente

Cuando los datos no se pueden separar linealmente existen dos opciones: (i) relajar las restricciones, para minimizar los errores cometidos al clasificar los datos, y luego construir un plano como en el caso lineal o (ii) utilizar una función núcleo que nos permita pasar a un espacio de mayor dimensión donde los datos sean separables linealmente.

Si se elige la opción (i), entonces debe introducirse un conjunto de variables positivas ξ_i . Estas variables permiten controlar el error de clasificación penalizándolo. Las restricciones (5.10) se reemplazan por:

$$\begin{aligned} y_i(w \cdot x_i + b) &\geq 1 - \xi_i \\ \xi_i &\geq 0, \quad i = 1, 2, \dots, N. \end{aligned}$$

Cuando la muestra está bien clasificada, $0 < \xi_i < 1$, y cuando la muestra está mal clasificada, $\xi_i \geq 1$; entonces, la suma $\sum_i \xi_i$ es una cota superior de los errores cometidos. Con el objeto de añadir el costo de los errores a la función objetivo se minimiza:

$$\min \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^N \xi_i,$$

donde C es un parámetro ajustable. Cuanto mayor sea, mayor será la penalización.

La otra opción, como ya mencionamos, utiliza una transformación, $\varphi(x)$, que lleva los datos a un espacio de mayor dimensión donde puedan ser separados. Luego en ese espacio se procede como en el caso lineal reemplazando x por $\varphi(x)$. Para construir una SVM en el espacio de dimensión superior, este debe ser un espacio de Hilbert, y cumplir que $K(x, y) = (\varphi(x), \phi(y))$. Donde K es una función denominada núcleo. Una vez asumido quien es K , es posible aplicar el entrenamiento de la SVM sin conocer φ . Existen diferentes funciones núcleos, entre ellas las más usadas son:

- $K(x, y) = x \cdot y$,
- $K(x, y) = (\gamma x \cdot y + c)^\alpha$,
- $\exp(\gamma \|x - y\|^2 / 2\sigma^2)$.

Entre las principales virtudes de las SVM podemos mencionar:

1. El entrenamiento de una SVM es básicamente un problema de programación cuadrática convexa, lo cual garantiza que la solución obtenida sea única, y la más óptima para los datos de entrenamiento.
2. Los valores de una solución de una SVM son en su mayoría ceros, esto implica que el modelo final se puede escribir como una combinación de un número pequeño de vectores de entrada.
3. No tiene el problema del sobre entrenamiento.
4. Permite trabajar con relaciones no lineales entre los datos, y además generaliza bien con pocas muestras de entrenamiento.

5.5. Resultados numéricos

Aplicaremos las ecuaciones (5.8) y (5.9) al sistema dinámico (5.1), considerándolo formado por dos subpoblaciones, para aproximar numéricamente $\mathbb{V}iab(0)$ y $\mathbb{V}iab_1(0)$ respectivamente. Una de la subpoblaciones, $P_1(t)$, es sensible a la terapia, y la otra, $P_2(t)$, es resistente a la misma. La unidad de medición de $P_i(t)$ es en mm^3 . La terapia se mide en unidades de $[\text{mg}/\text{kg}]$.

Los parámetros utilizados son los siguientes:

Tabla 5.1. Parámetros utilizados.

γ_1	γ_2	σ_1	σ_2
0.052	0.027	0.0055	0.0028

Caso determinista

Para el caso determinista vamos a considerar dos terapias, una se lleva a cabo en 21 días mientras que la otra en 110 días.

Terapia 1: $T=21$ [días]. Imponemos las restricciones $P_1(t) \in [300, 600]$, $P_2(t) \in [0, 200]$ y $a(t) \in [0, 50], \forall t \in [0, 20], [29]$. Trabajando con una malla de tamaño 140×41 para el conjunto $[300, 600] \times [0, 200]$, después de aplicar la ecuación de Bellman encontramos la siguiente aproximación para el núcleo de viabilidad $Viab(0)$:

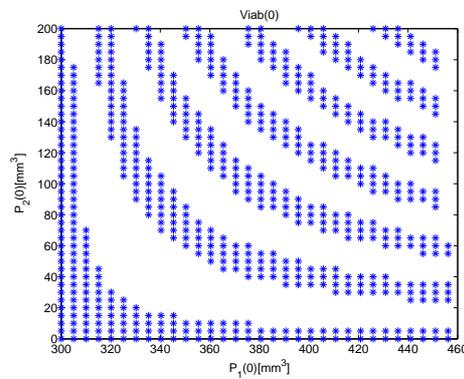


Figura 5.3: Aproximación de $Viab(0)$ con una malla de tamaño 140×41 .

Cuando la malla utilizada es de tamaño 120×80 , la aproximación obtenida es:

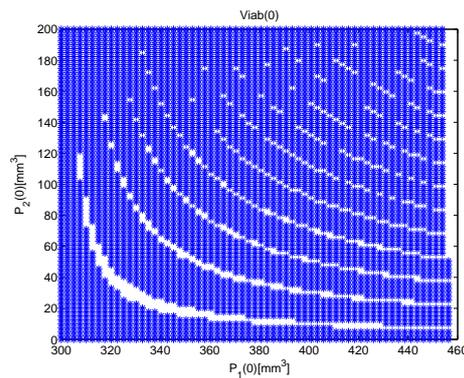


Figura 5.4: Aproximación de $Viab(0)$ con una malla de tamaño 120×80 .

Finalmente ante una malla más fina todavía la aproximación de $Viab(0)$ es:

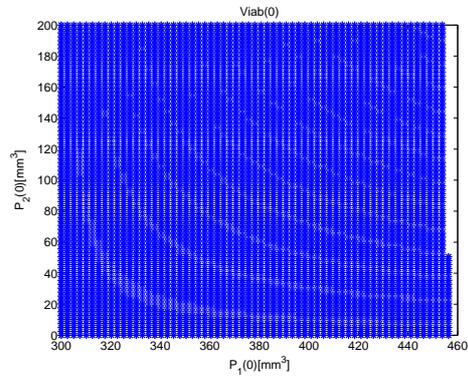


Figura 5.5: Aproximación de $Viab(0)$ con una malla de tamaño 300×200 .

Una vez aproximado $Viab(0)$, para cada $P \in Viab(0)_n$, donde $Viab(0)_n$ representa la aproximación numérica de $Viab(0)$, almacenamos algunas de las terapias que mantienen al tumor en la cota establecida.

A continuación exhibimos las diferentes dinámicas que sigue el tumor al aplicarle diferentes controles, habiendo elegido el punto inicial $(P_1(0), P_2(0)) = (400.7194, 119.0691)$ perteneciente a $Viab(0)_n$.

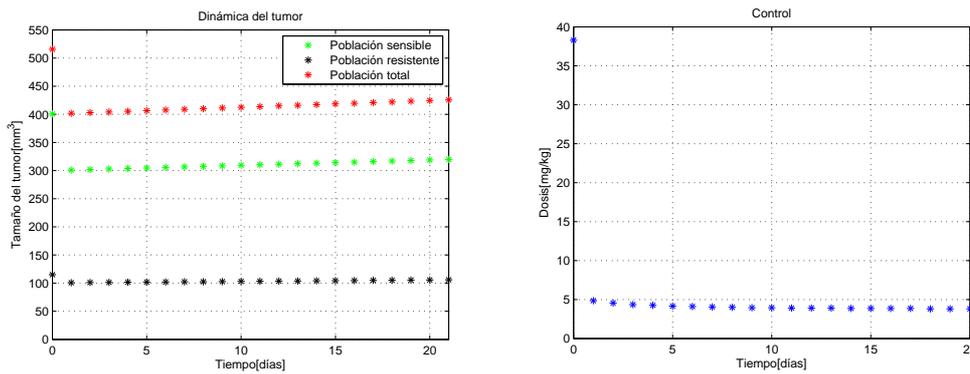


Figura 5.6: A la izquierda se puede observar la dinámica del tumor sometido a la terapia que se observa a la derecha.

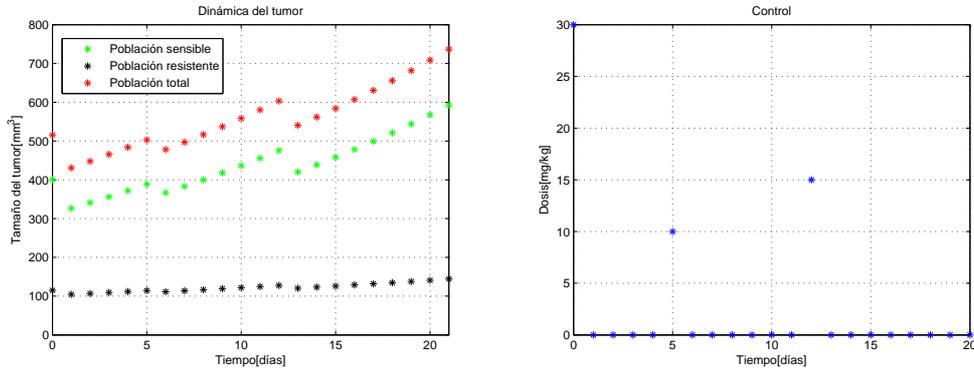


Figura 5.7: A la izquierda se puede observar la dinámica del tumor sometido a la terapia que se observa a la derecha.

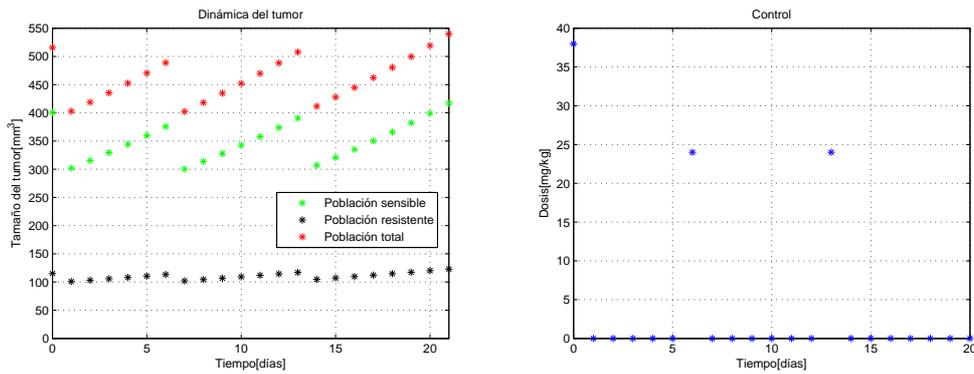


Figura 5.8: A la izquierda se puede observar la dinámica del tumor sometido a la terapia que se observa a la derecha.

El primer control, $C_1(t)$, consiste en suministrar drogas todos los días del intervalo de tiempo $[0, T]$, comenzando con una dosis alta de 40 [mg/kg], y luego dando dosis que van disminuyendo lentamente sin superar nunca los 5 [mg/kg]. Los otros dos controles, $C_2(t)$ y $C_3(t)$, implican suministrar droga solamente tres días, con dosis que se encuentran entre los 10 [mg/kg] y los 40 [mg/kg].

Para estos controles tenemos que: $\sum_{t=0}^{20} C_1(t) = 119$ [mg/kg], $\sum_{t=0}^{20} C_2(t) = 55$ [mg/kg] y $\sum_{t=0}^{20} C_3(t) = 86$ [mg/kg].

Terapia 2: T=110[días]. Al considerar una terapia más larga ampliaremos las cotas dentro de las cuales queremos que se encuentre el tumor: $P_1(t) \in$

$[300, 1300]$, $P_2(t) \in [0, 600]$ y $a(t) \in [0, 50], \forall t \in \{0, \dots, 109\}$. Trabajando con una malla de tamaño 30×30 , obtenemos la aproximación, $\mathbb{V}iab(0)_n$, para el núcleo de viabilidad que se muestra a la izquierda de la figura 5.9. A la derecha de la misma se muestra el resultado de aplicar una SVM polinómica de grado 6. Podemos observar algunos puntos aislados que son producto de la pequeñez de la malla utilizada.

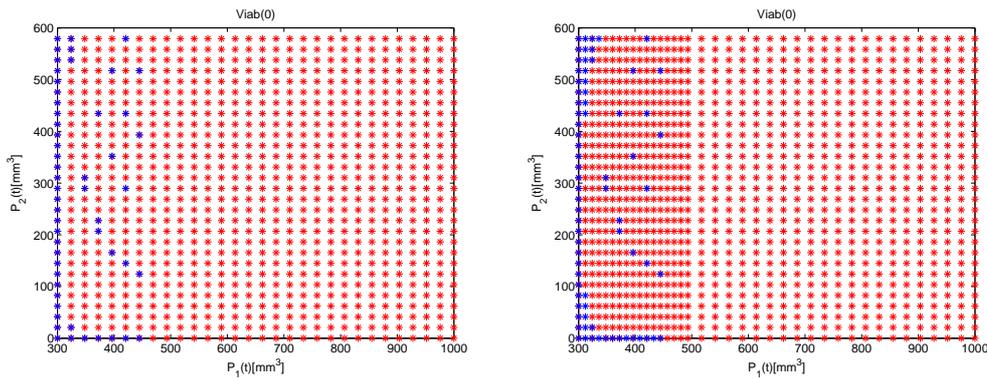


Figura 5.9: A la izquierda observamos la aproximación numérica de $\mathbb{V}iab(0)$ utilizando una malla de tamaño 30 por 30. A la derecha el resultado de aplicar una SVM polinomial de grado 6.

Hemos considerado el punto $(P_1(0), P_2(0)) = (444.8276, 124.1379)$ de la aproximación del núcleo $\mathbb{V}iab(0)_n$. A la izquierda de la figura 5.10, presentamos la dinámica del tumor después de aplicarle los controles C_4 y C_5 . Estos controles se muestran a la derecha de dicha figura.

Nuevamente consideramos un control, C_4 , que consiste en suministrar droga durante toda la terapia. La misma comienza con una dosis alta, entre 45 [mg/kg] y 50 [mg/kg], y luego se mantiene casi constante con pequeñas dosis cercanas a los 5 [mg/kg].

El segundo control, C_5 , consiste en aplicar drogas en 7 ocasiones. Como podemos observar, ahora la dinámica del tumor no se ve tan lineal como la dinámica correspondiente al control C_4 , sino que presenta picos, esto se debe a que no se suministran drogas todos los días, y el tumor se dispara en el período de descanso.

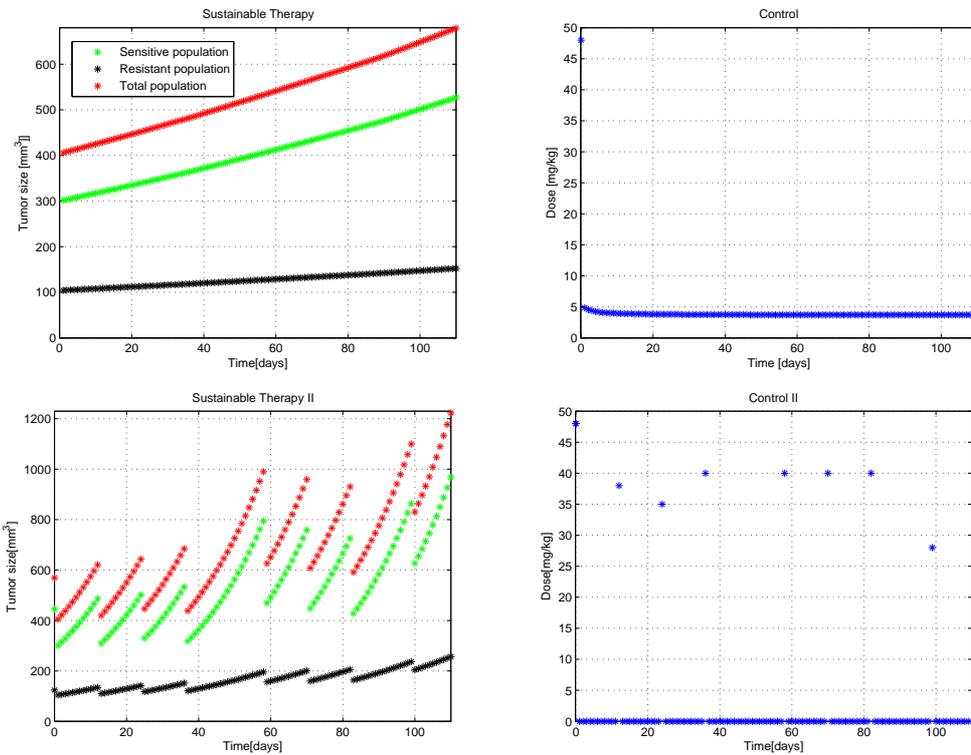


Figura 5.10: A la derecha se aprecia la dinámica del tumor al aplicarle la terapia que se muestra a la izquierda.

Para los dos controles tenemos que: $\sum_{t=0}^{109} Control4(t) = 460.3103[\text{mg/kg}]$, y $\sum_{t=0}^{109} Control5(t) = 309[\text{mg/kg}]$.

Caso con incerteza

Ya hemos comentado las consecuencias de aplicar una terapia orientada a la erradicación del cáncer cuando este está constituido inicialmente por una subpoblación resistente a la terapia, P_2 , y otra, P_1 , sensible a la misma. También ha quedado claro la necesidad de una terapia que mantenga el tumor estable.

Sin embargo, aunque tal terapia se tenga en cuenta, como las células cancerosas están predispuestas a sufrir más alteraciones, es razonable suponer que producto de la acumulación de mutaciones aleatorias, alguna subpoblación puede cambiar su sensibilidad σ_i . Esto significa que una de las subpoblaciones podría hacerse más resistente a la terapia.

Para modelar este problema podemos suponer que $\sigma_i \in [\sigma_{min}, \sigma_{max}]$, y que en cada instante de tiempo, habiendo σ_i comenzado con un valor es-

pecífico, puede mutar a otro valor del intervalo $[\sigma_{min}, \sigma_{max}]$. Donde σ_{min} y σ_{max} son respectivamente los valores mínimos y máximos admisibles de σ_i . Es por este motivo que si tenemos en cuenta esta posibilidad de generar resistencia por parte de las células, no nos sirve conocer una aproximación numérica de $\mathbb{V}iab(0)$, y cualquier terapia encontrada en esta situación puede fallar. Observemos por ejemplo lo que pasa si suponemos que con una probabilidad $\mathbb{P} = 1 - e^{-t}$, la población P_1 puede cambiar de $\sigma_1 = 0.0055$ a $\sigma_1 = 0.0035$ cuando la terapia correspondiente al control C_2 encontrado en el caso determinista se lleva a cabo:

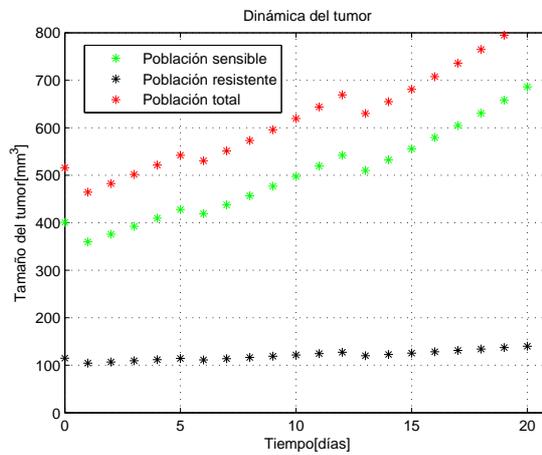


Figura 5.11: Dinámica del tumor al aplicar el control C_2 , cuando P_1 se puede hacer más resistente a la terapia.

Como vemos, la población P_1 ha cambiado su sensibilidad, y al hacerse más resistente la terapia falla, pues por ejemplo, $P_1(T) > 600$. Entonces, es evidente que debemos encontrar el núcleo de viabilidad robusto.

La figura 5.12, muestra las aproximaciones numéricas de $\mathbb{V}iab_1(0)$, utilizando mallas de tamaño 120×80 y 600×400 respectivamente. Además $T = 21$, y $\sigma_1 \in \{0.0035, 0.0055\}$. Es decir la población sensible puede mutar y hacerse más resistente a la terapia.

Como era de esperar los resultados numéricos muestran que $\mathbb{V}iab_1(0)_n \subset \mathbb{V}iab(0)_n$, denotando por $\mathbb{V}iab_1(0)_n$ la aproximación numérica del núcleo de viabilidad robusto.

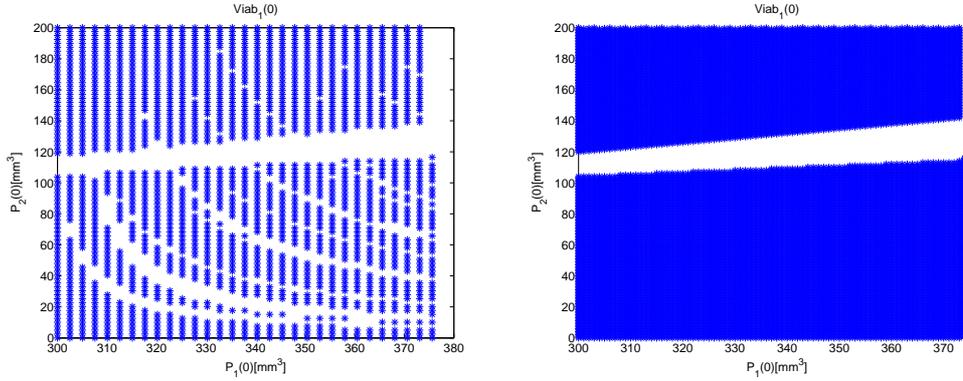


Figura 5.12: Esta figura muestra la aproximación de $\mathbb{Viab}_1(0)$ utilizando las grillas: $M_1 = 120, M_2 = 80$; y $M_1 = 600, M_2 = 400$ respectivamente.

5.6. Conclusión

Hemos aplicado la teoría de viabilidad de sistemas a la dinámica de un tumor sometido a terapia. Utilizando la ecuación de Bellman hacia atrás podemos calcular $\mathbb{Viab}(0)$, cuyo conocimiento nos permite saber, teniendo condiciones iniciales $(P_1(0), P_2(0)) = (P_{10}, P_{20})$, la existencia o no de al menos una terapia que mantenga al tumor estable. Es decir la existencia o no de al menos una terapia, $a(t) \in \mathbb{U}(t) \subseteq \mathbb{R}, \forall t = t_0, \dots, T$, tal que el tumor sometido a la misma satisface: $(P_1(t), P_2(t)) \in \mathbb{A}(t), \forall t = t_0, \dots, T$. Y en caso de existir tales terapias podemos calcularlas.

Los resultados numéricos obtenidos para un tumor caracterizado por los parámetros de la tabla 5.1, y una terapia de 21 días en la cual se requiere que $300 \leq P_1(t) \leq 600, 0 \leq P_2(t) \leq 200$ y $a(t) \in [0, 50], \forall t \in \{1, \dots, 21\}$, generan una aproximación, $\mathbb{Viab}(0)_n \neq \emptyset$, del núcleo de viabilidad. Esto significa que para cualquier tumor cuya condiciones iniciales $(P_1(0), P_2(0))$ se encuentren en $\mathbb{Viab}(0)_n$, existe al menos una terapia que consiste de un control dentro de las cotas que hemos impuesto, según el cual el tumor evoluciona satisfaciendo las restricciones $\mathbb{A}(t), \forall t$. Para la segunda terapia de 110 días, donde se requiere que $300 \leq P_1(t) \leq 1300, 0 \leq P_2(t) \leq 600$ y $a(t) \in \mathbb{A}(t), \forall t \in \{1, \dots, 110\}$, también tenemos resultados positivos. Sin embargo al encontrarnos con un problema de gran escala debemos trabajar con una malla muy burda. Esto tiene repercusión al aplicar la ecuación de Bellman hacia atrás, y aparecen puntos aislados. Se aplica una SVM polinómica de grado 6 para encontrar algunos puntos que no se encontraron en un principio.

Para la situación en la cual una o ambas subpoblaciones pueden gene-

rar una mayor resistencia durante la terapia, debemos calcular el núcleo de viabilidad robusto, $\mathbb{Viab}_1(0)$, para poder determinar para qué valores iniciales $(P_1(0), P_2(0))$, existe un control que mantenga el tumor dentro de $\mathbb{A}(t)$ durante el tratamiento. Los resultados numéricos obtenidos al considerar $T = 21$, los parámetros de la tabla 5.1, $\sigma_1 \in \{0.0035, 0.0055\}$, y las restricciones $300 \leq P_1(t) \leq 600, 0 \leq P_2(t) \leq 200$ y $a(t) \in \mathbb{A}(t), \forall t \in \{1, \dots, 21\}$, generan una aproximación, $\mathbb{Viab}_1(0)_n \neq \emptyset$, del núcleo de viabilidad robusto. Como era de esperar $\mathbb{Viab}_1(0)_n \subset \mathbb{Viab}(0)_n$.

Es preciso indicar la importancia de este modelo en la nueva visión que se tiene del cáncer. Como ya hemos indicado, hoy día las terapias están siendo orientadas para tratar al cáncer como una enfermedad crónica, y no para seguir necesariamente caminos como la erradicación del mismo, que en muchos de los casos son sólo un utopía. Entonces ante la presencia de cáncer en un paciente, dadas las condiciones iniciales de la enfermedad, nuestro modelo permite estudiar la factibilidad o no de mantener al tumor estable en un período determinado de tiempo. Y en caso de ser posible tal empresa, podemos indicar alguna de las terapias que ha de aplicarse.

Capítulo 6

Modelos matemáticos que combinan quimioterapia y métodos antiangiogénicos

6.1. Introducción

Los experimentos *in vivo* muestran que los tumores crecen sin desarrollar angiogénesis hasta alcanzar un tamaño de entre 1 y 3 mm de diámetro. Se dice que en este período el tumor crece avascularmente. Después de esto, el tumor desarrolla vasos sanguíneos que le facilitan el suministro de nutrientes, proceso que se conoce como angiogénesis. Esta puede producir metástasis, es decir la colonización de nuevos tejidos por parte de células cancerígenas que se desplazan a través del torrente sanguíneo. Las células que recubren los vasos de la angiogénesis se conocen como *células endoteliales*, y su crecimiento o inhibición es controlado por el tumor a través de un complejo mecanismo. Debido a la importancia de la angiogénesis en el crecimiento del tumor, son interesantes los tratamientos que destruyan las células endoteliales, de este modo se suprime el suministro de nutrientes al tumor, y este retarda su crecimiento. Lo interesante es que esta técnica, a diferencia de la quimioterapia, no ha mostrado resistencias clonales; sin embargo, por si sólo no destruye células cancerosas sino que sólo dificulta el crecimiento del tumor, motivo por el cual se combina con radio o quimioterapia. Estos métodos combinados constituyen todo un desafío desde el punto de vista matemático, y se han realizado unos pocos modelos [22]. En la próxima sección presentamos un modelo que describe un tratamiento combinado teniendo en cuenta los efectos producidos por agentes antiangiogénesis, destructores de vasos y otros e inhibidores del crecimiento de células endoteliales otros, y agentes que actúan sobre las células tumorosas, los cuales también tienen en mayor o menor grado efectos citotóxicos sobre las células endoteliales tal como lo indica la experiencia.

6.2. Modelo de la dinámica del tumor y la angiogénesis

Como ya indicamos en páginas anteriores, existen muchos modelos que intentan describir el crecimiento de un tumor, y uno de ellos es el de Gompertz, cuya ecuación es:

$$\dot{p} = -\xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{\theta} \right), \quad (6.1)$$

donde $p(t)$ es el volumen del tumor en el tiempo t , y ξ es un parámetro que indica la tasa de crecimiento del tumor. 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 angiogénesis, podemos suponer que en (6.1), 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 [22]. De este modo la ecuación de crecimiento (6.1) toma la forma:

$$\dot{p} = -\xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{q(t)} \right). \quad (6.2)$$

En la figura 6.1 podemos observar el crecimiento libre de p y q .

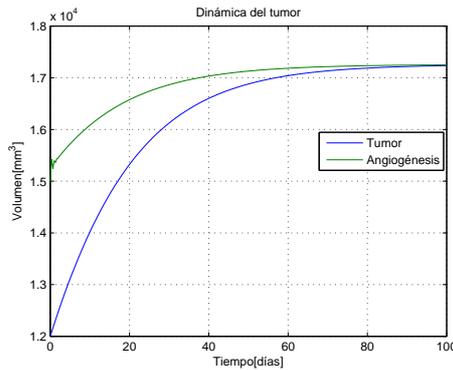


Figura 6.1: Crecimiento libre del tumor y la angiogénesis utilizando los parámetros que se muestran en la tabla 6.1.

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 antiangiogénesis suministrados en forma de drogas). Una ecuación diferencial propuesta para $q(t)$ es:

$$\dot{q}(t) = bp(t) - dp^{2/3}(t)q(t) - \mu q(t) - \gamma u(t)q(t), \quad (6.3)$$

donde $bp(t)$ representa los efectos pro-angiogénesis estimulados por el tumor, $dp^{2/3}(t)q(t)$ refleja el efecto de factores endógenos antiangiogénicos, $\mu q(t)$ 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. Por $u(t)$ se representa la concentración de droga que actúa sobre la angiogénesis en el tiempo t .

El modelo propuesto para la dinámica del tumor y la angiogénesis, adopta la siguiente forma [22]:

$$\begin{cases} \dot{p}(t) = \xi p(t)F\left(\frac{p(t)}{q(t)}\right) - \varphi v(t)p(t), \\ \dot{q}(t) = b\theta(w(t))p(t) - I(p(t))q(t) - \mu q(t) - \gamma u(t)q(t) - \eta v(t)q(t), \\ (p(0), q(0)) = (p_0, q_0). \end{cases} \quad (6.4)$$

Donde $0 \leq \eta \leq \varphi$, $I(p) = dp^{2/3}$ y $v(t)$ es la droga destinada a eliminar células tumorosas.

6.3. Formulación del problema de optimización

El problema de optimización nace de considerar los siguientes dos objetivos claramente en conflicto [22]: $f_1(u, v) = \|u\|_{L^2([0, T])}^2 + \|v\|_{L^2([0, T])}^2$ y $f_2(u, v) = \|p\|_{L^2([0, T])}^2 + \|q\|_{L^2([0, T])}^2$, donde $[0, T]$ es el período de tiempo en el cual la terapia se hace efectiva, y se mide en días. 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 $\|x\|_{L^2([0, T])} \doteq \left(\int_0^T |x(t)|^2 dt\right)^{1/2}$. El objetivo f_1 es una medida del tamaño promedio del tumor y la angiogénesis en el intervalo $[0, T]$, y el objetivo f_2 es una medida de la cantidad promedio de drogas suministradas en dicho intervalo.

De este modo llegamos al problema de control optimal:

$$\min_{(u, v) \in L^2([0, T]) \times L^2([0, T])} (f_1(u, v), f_2(u, v)) \quad (6.5)$$

sujeto a

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

Para resolver el problema (6.5), discretizamos el dominio $[0, T]$ en n subintervalos de longitud $h = T/n$. Luego encontraremos una solución aproximada del mismo, si encontramos un vector $(\tilde{u}, \tilde{v}) \in \mathbb{R}^{2n}$ que minimice la función $(\tilde{f}_1(\tilde{u}, \tilde{v}), \tilde{f}_2(\tilde{u}, \tilde{v}))$ sujeto a $(\tilde{u}_i, \tilde{v}_i) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}], \forall i \in \{1, 2, \dots, n\}$. 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 siguientes 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:

$$\min_{(\tilde{u}, \tilde{v}) \in \mathbb{R}^{2n}} F((\tilde{u}, \tilde{v})) = (\tilde{f}_1(\tilde{u}, \tilde{v}), \tilde{f}_2(\tilde{u}, \tilde{v})) \quad (6.6)$$

sujeto a

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

Este es un caso particular del problema de optimización general (2.4) que hemos introducido en el capítulo 2. Recordemos que este problema tiene la forma:

$$\begin{aligned} \min_x F(x) &= [f_1(x), f_2(x), \dots, f_m(x)] \\ g_j(x) &\leq 0, \quad j = 1, 2, \dots, J, \\ h_i(x) &= 0, \quad i = 1, 2, \dots, I, \\ x_h^l &\leq x_h \leq x_h^u, \quad h = 1, 2, \dots, H. \end{aligned}$$

Utilizamos el método con pesos para resolver numéricamente el problema (6.6), y encontramos numéricamente el frente de Pareto (Ver Fig. 6.2) del mismo, resolviendo el problema:

$$\min_{(\tilde{u}, \tilde{v}) \in \mathbb{R}^{2n}} \sum_{i=1}^2 w_i \tilde{f}_i(\tilde{u}, \tilde{v}) \quad (6.7)$$

sujeto a

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

Para eso hacemos variar w_1 desde 1 hasta 0; donde cada $w_i \geq 0$, y $w_1 + w_2 = 1$. Como ya hemos dicho, w_1 y w_2 se llaman pesos e indican la importancia que le damos a cada objetivo.

6.3.1. Resultados numéricos

En esta sección, resolveremos numéricamente el problema (6.5) para dos tipos de terapias, una de 7 días y la otra de 30 días. La condición inicial es $(p_0, q_0) = (12000, 15000)$. Tanto p como q se miden en mm^3 [22].

La siguiente tabla muestra el valor de los parámetros utilizados y sus respectivas unidades.

Símbolo	Representa	Unidades	Valor utilizado
p	Volumen del tumor	mm^3	
q	Capacidad de soporte	mm^3	
ξ	Parámetro de crecimiento del tumor	[días ⁻¹]	0.084
b	Parámetro 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

Tabla 6.1. Parámetros del tumor.

Terapia 1: T=7[días]. La siguiente figura muestra el frente de Pareto encontrado numéricamente al variar w_2 desde 0 hasta 1.

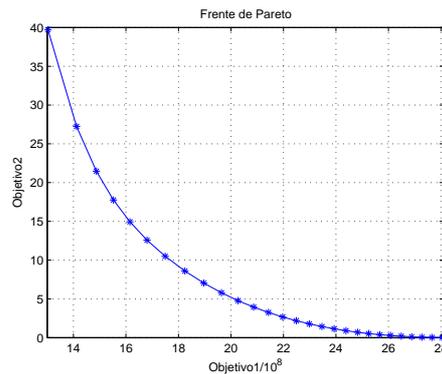


Figura 6.2: Frente de Pareto.

A continuación presentamos los resultados numéricos obtenidos al considerar diferentes pesos, de este modo podremos sacar conclusiones sobre la forma en que se deben suministrar las drogas:

Terapia 1.

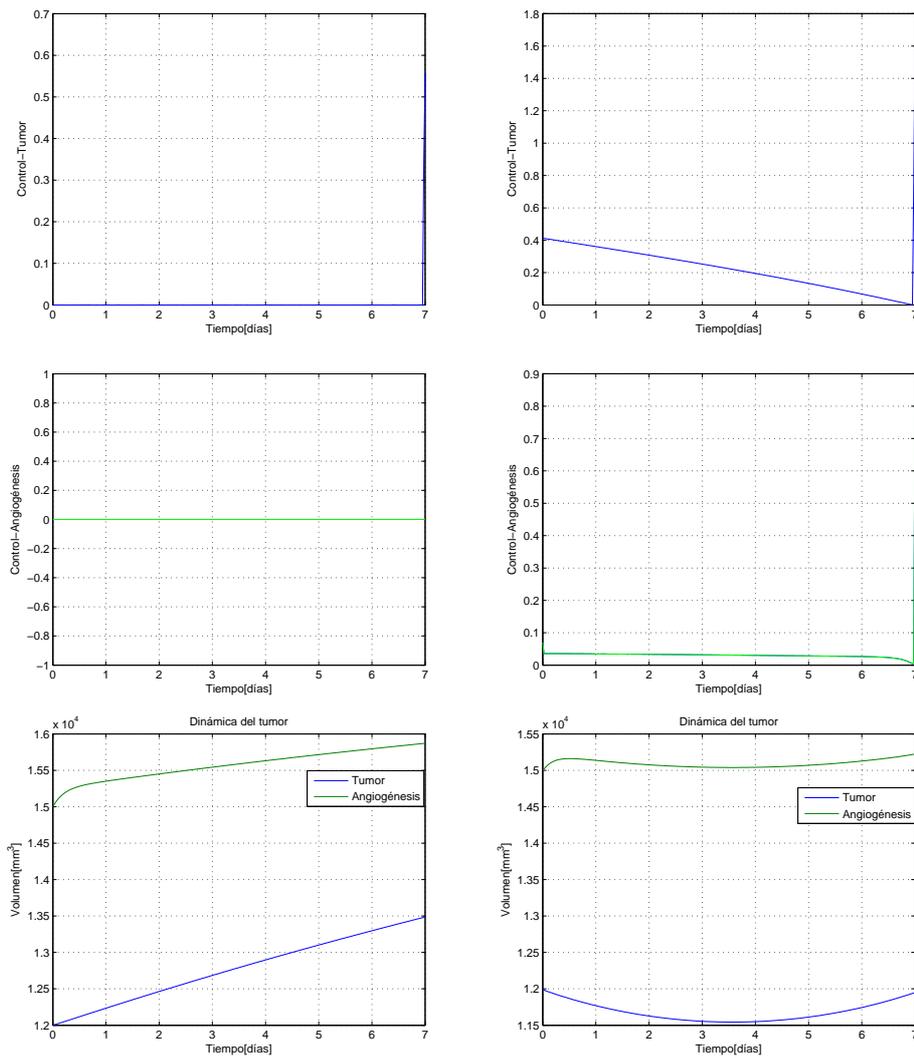


Figura 6.3: A la izquierda, el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.05$, $w_1 = 0.95$. A la derecha, el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/4$, $w_1 = 3/4$.

Terapia 1.

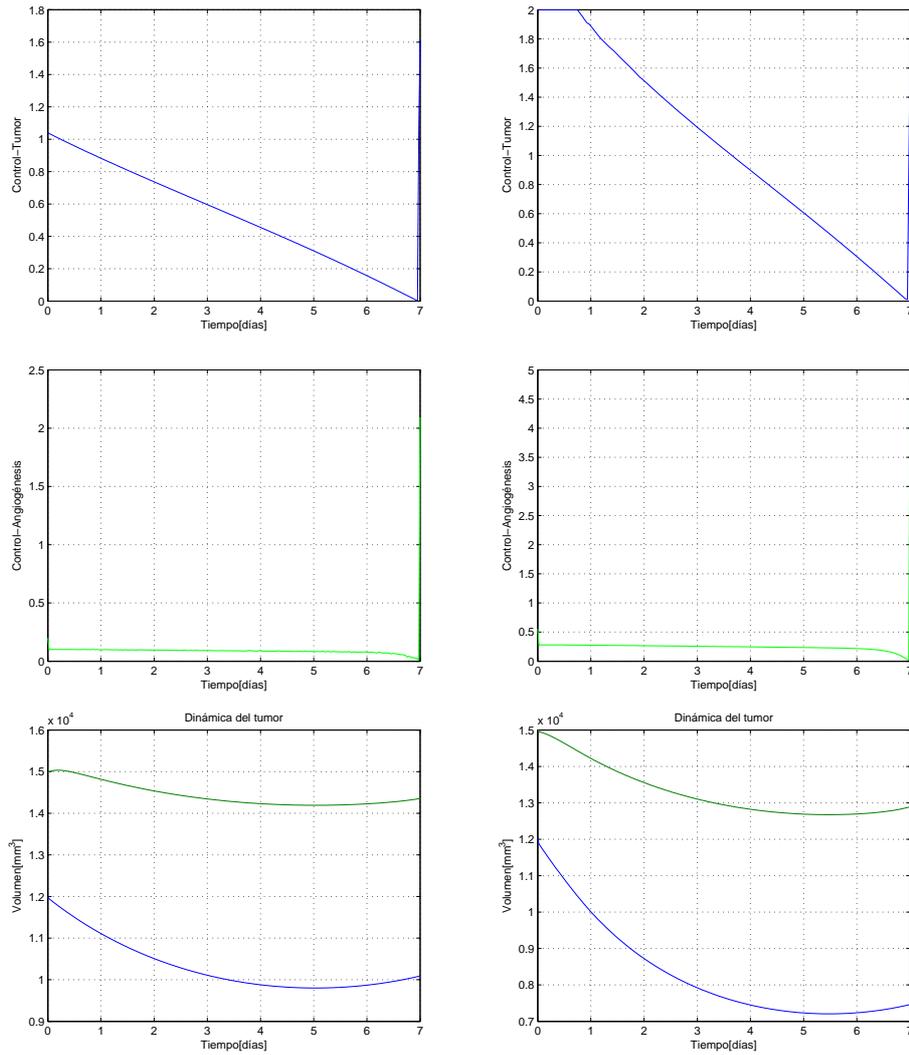


Figura 6.4: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/2$, $w_1 = 1/2$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 3/4$, $w_1 = 1/4$.

Terapia 1.

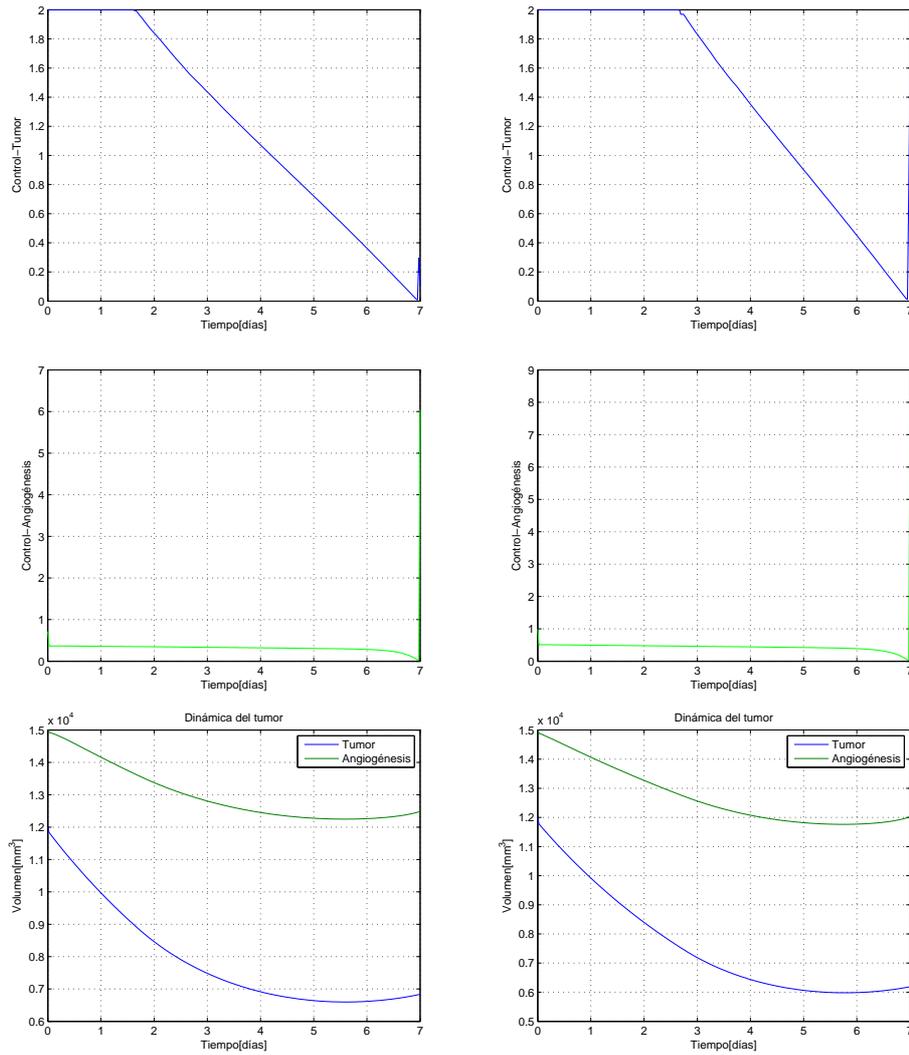


Figura 6.5: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 4/5$, $w_1 = 1/5$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.85$, $w_1 = 0.15$.

Terapia 1.

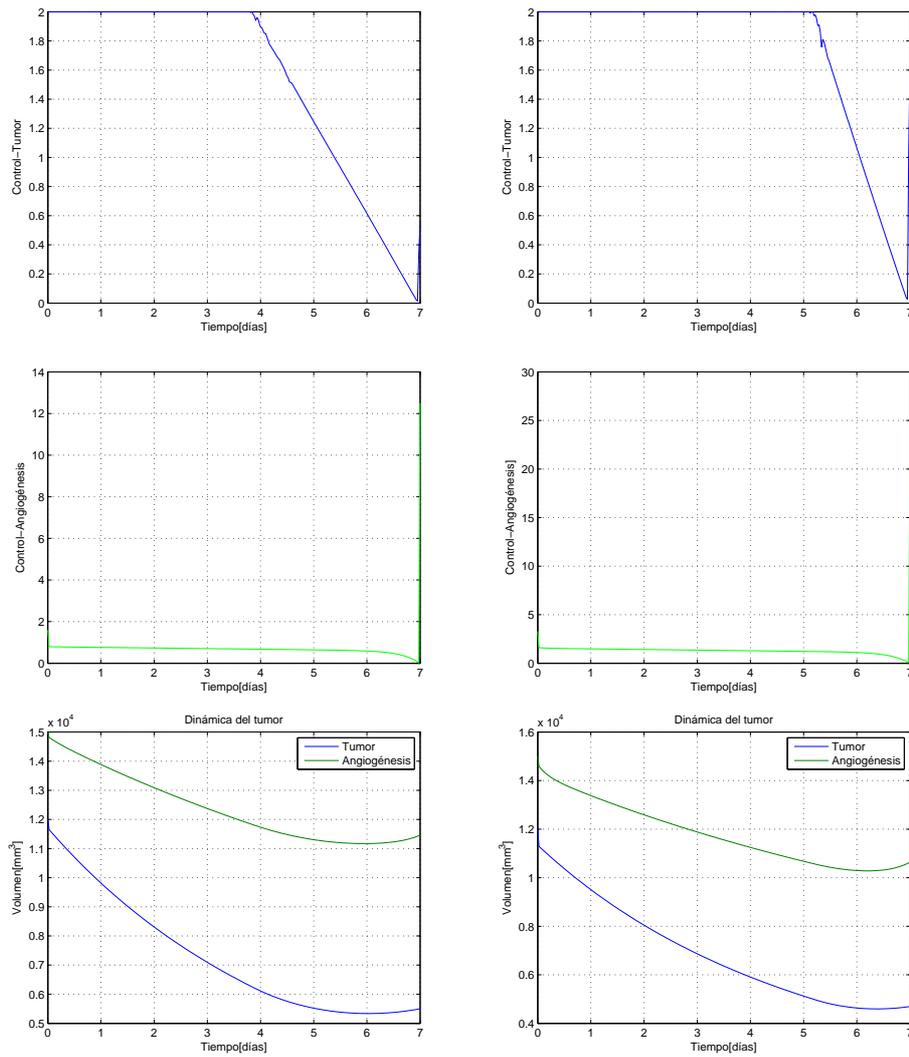


Figura 6.6: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.9$, $w_1 = 0.1$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.95$, $w_1 = 0.05$.

Terapia 2: T=30[días] Los resultados numéricos para diferentes pesos son los siguientes:

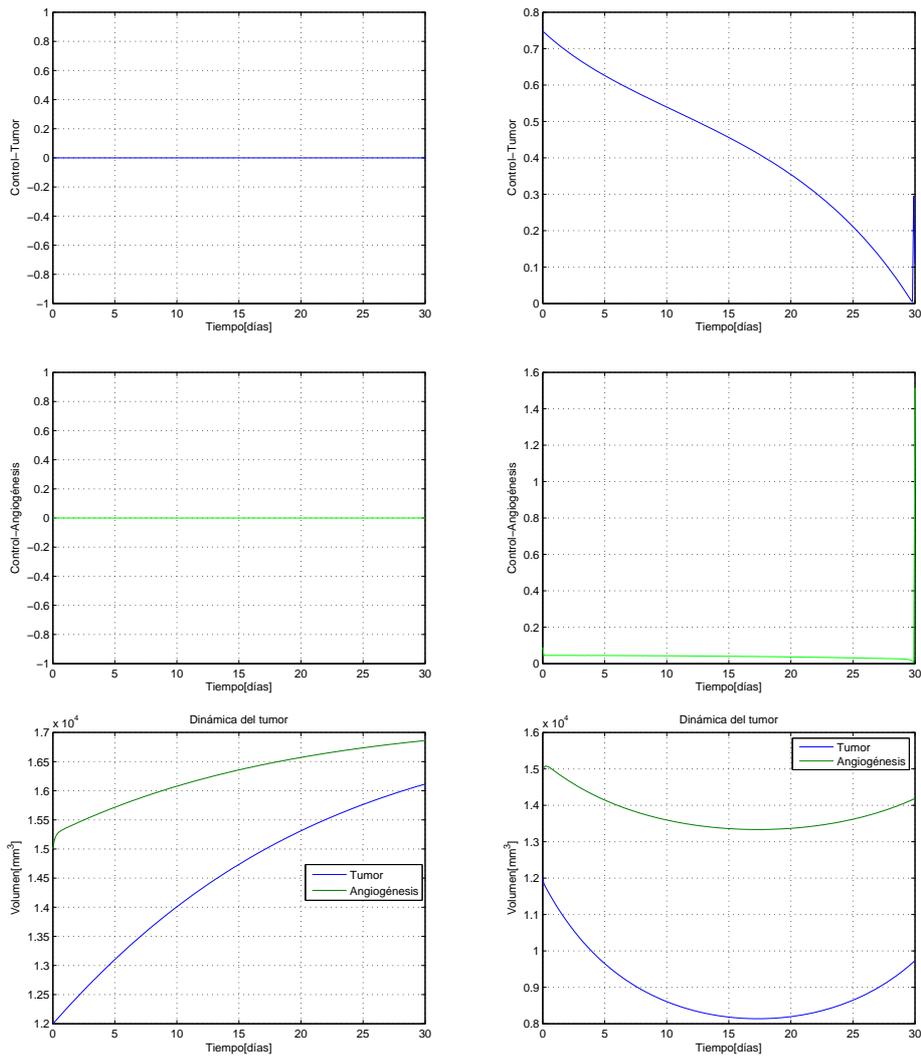


Figura 6.7: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.05$, $w_1 = 0.95$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/4$, $w_1 = 3/4$.

Terapia 2.

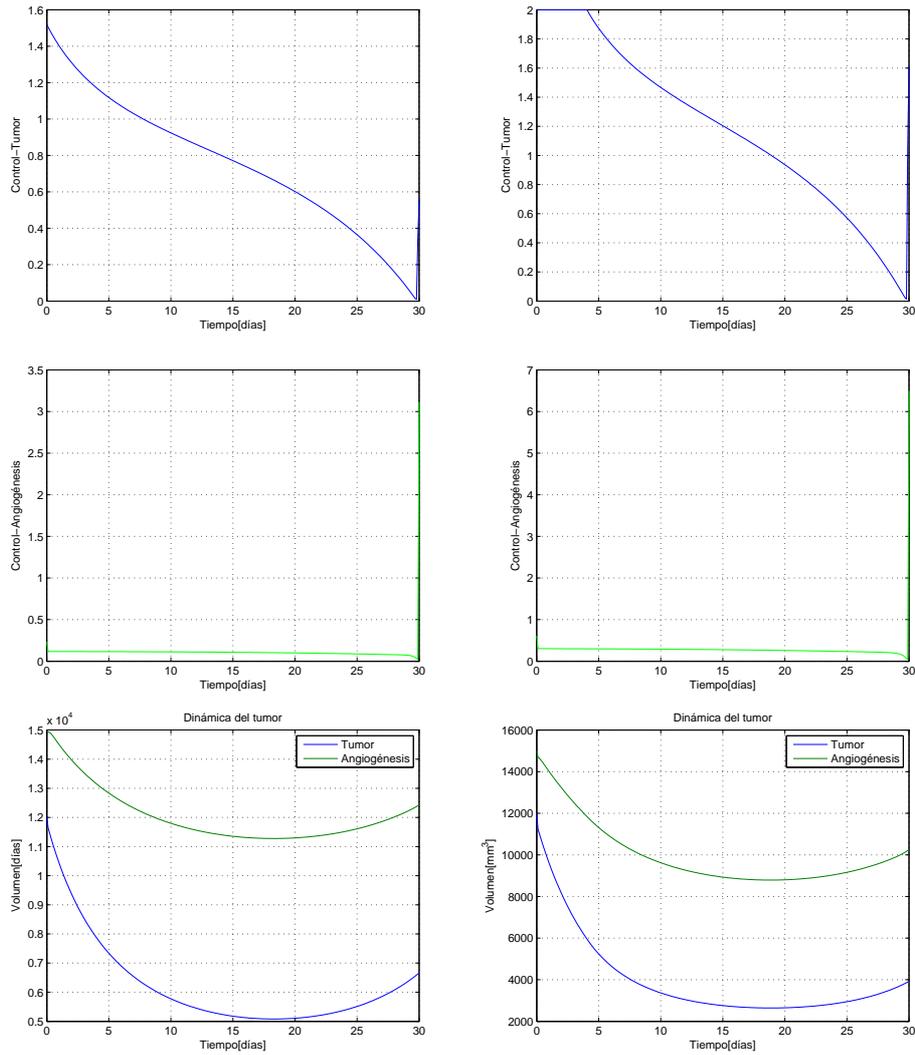


Figura 6.8: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 1/2$, $w_1 = 1/2$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 3/4$, $w_1 = 1/4$.

Terapia 2.

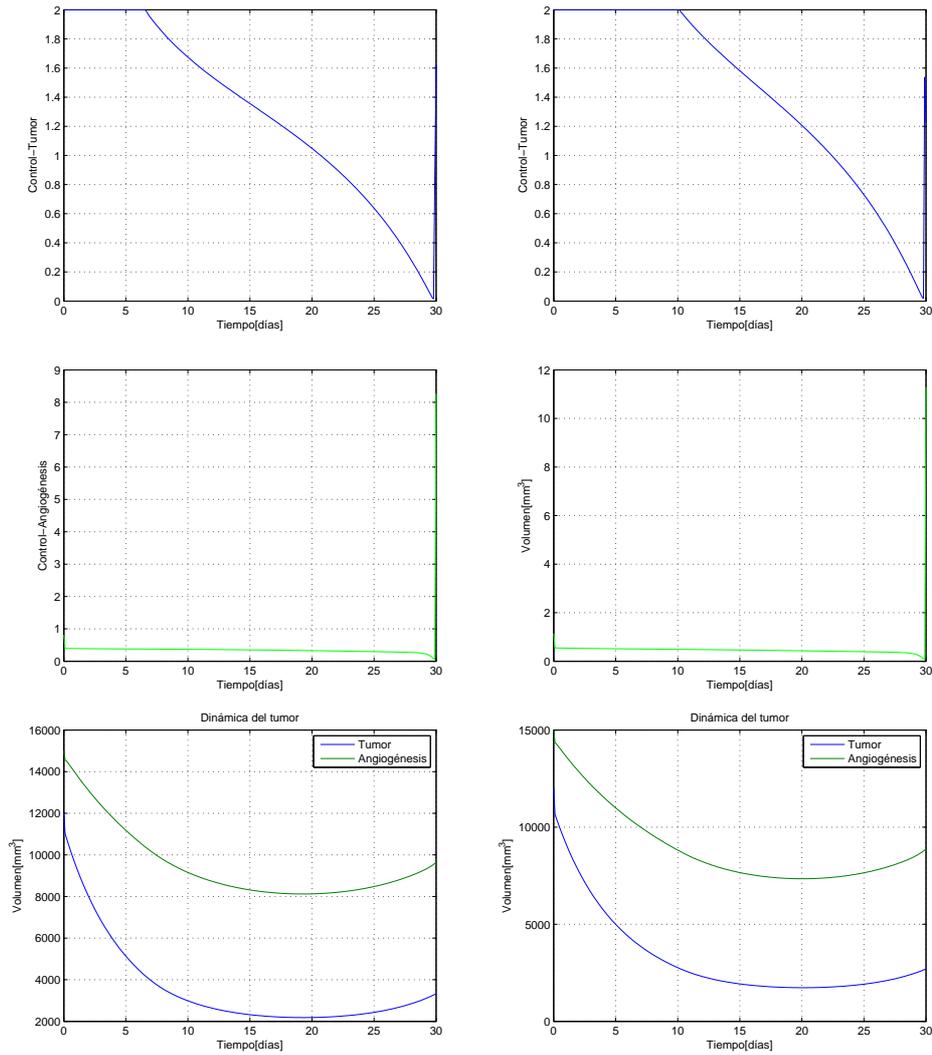


Figura 6.9: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 4/5$, $w_1 = 1/5$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.85$, $w_1 = 0.15$.

Terapia 2.

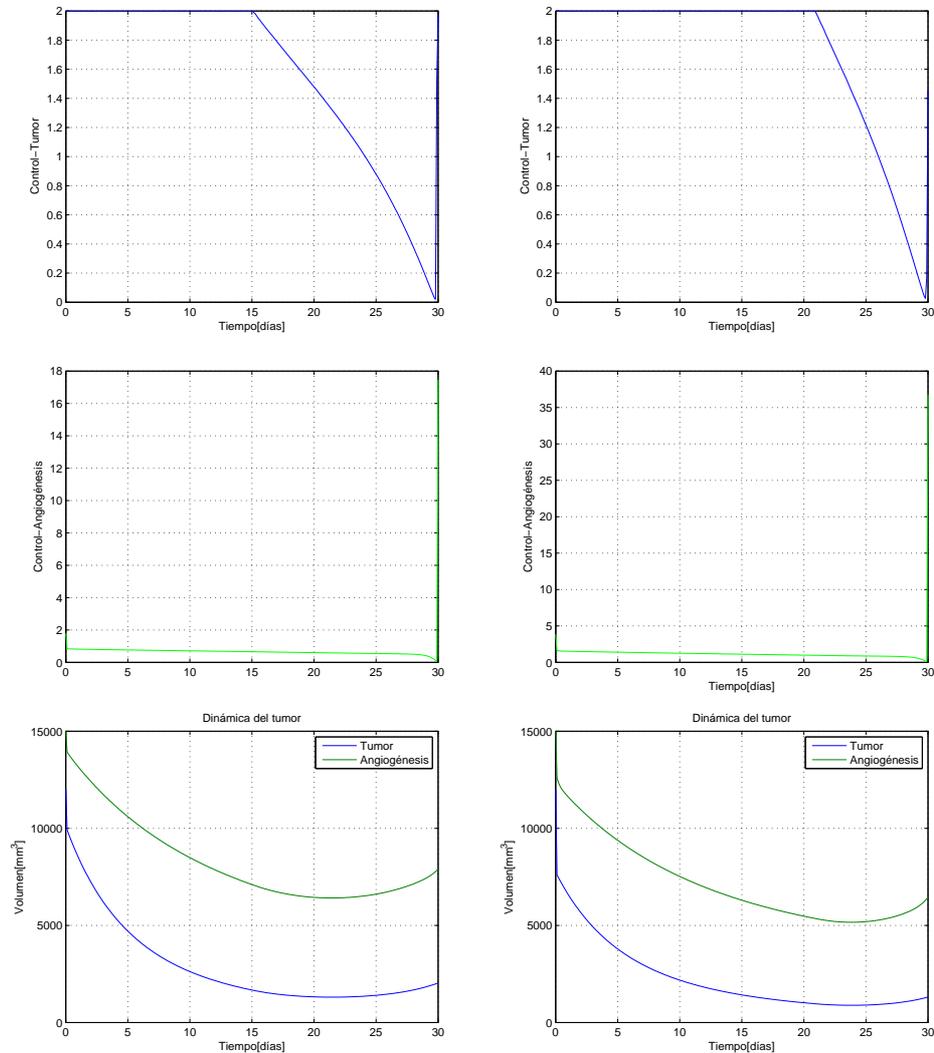


Figura 6.10: A la izquierda el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.9$, $w_1 = 0.1$. A la derecha el resultado de trabajar con los pesos $w_2 = 0.95$, $w_1 = 0.05$.

Podemos observar que en ambas terapias, correspondientes a $T = 7$ y $T = 30$, a medida que le damos más peso al objetivo f_2 , como era de esperar aumenta el objetivo f_1 . Esto se traduce en un aumento de la cantidad de droga que ha de suministrarse; pero, lo más significativo que podemos observar es la manera de hacerlo. En ambas terapias, el control correspondiente al tumor 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 antiangiogénesis, los resultados muestran que la misma se mantiene relativamente estable a lo largo de la terapia.

6.4. Controlabilidad y sustentabilidad del sistema

Como su nombre lo indica, la teoría de control tiene como finalidad controlar sistemas; nosotros estamos interesados en sistemas vivientes. Las tres vertientes de esta teoría son: (i) *Teoría de Control Optimal*, que se ocupa de encontrar un control que minimice un cierto funcional; (ii) *Viabilidad*, que, como ya hemos visto, tiene como fin mantener el sistema dentro de un determinado conjunto; y (iii) *Controlabilidad*, que busca un control que lleve al sistema a un estado determinado en un cierto tiempo final.

Escribiendo el sistema (6.4) en forma matricial, estudiaremos la viabilidad y controlabilidad 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 (6.4) está dada por:

$$\dot{P} = A(P)W + h(P), \forall t \in [0, T] \quad (6.8)$$

donde

$$\begin{aligned} \dot{P}(t) &= \begin{bmatrix} \dot{p}(t) \\ \dot{q}(t) \end{bmatrix}, \\ A(\dot{P}(t)) &= \begin{bmatrix} 0 & \varphi p(t) \\ -\gamma q(t) & -\eta q(t) \end{bmatrix}, \\ W(t) &= \begin{bmatrix} u(t) \\ v(t) \end{bmatrix}, \\ h(P(t)) &= \begin{bmatrix} -\xi p(t) \ln \left(\frac{p(t)}{q(t)} \right) \\ bp(t) - dp(t)^{2/3}q(t) - \mu q(t) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

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 $\det(A(\Gamma(t))) = \gamma\Gamma_2(t)\varphi\Gamma_1(t) \neq 0$, $\forall t \in [0, T]$. Esto implica la existencia y unicidad de un control $W = (u(t), v(t))^t$ tal que se satisfaga $\Gamma(t) =$

$A(\Gamma(t))W(t) + h(\Gamma(t)), \forall t \in [0, T]$. 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.

6.4.1. Resultados numéricos

A continuación presentamos los resultados numéricos obtenidos al tratar con un tumor caracterizado por los valores que figuran en la tabla 6.1, y condición inicial $(p(0), q(0)) = (12000, 15000)$. Planteamos el problema de encontrar un control: $W(t) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}], \forall t \in \{0, \dots, T = 6\}$, de modo tal que $p(t)$ decaiga linealmente hasta alcanzar el valor $P(6) = 8000 \text{ mm}^3$ y $q(t)$ decaiga exponencialmente hasta alcanzar el valor $q(6) = 4000 \text{ mm}^3$.

Aplicando la ecuación de Bellman obtenemos los siguientes resultados, que afirman la existencia de un tal control:

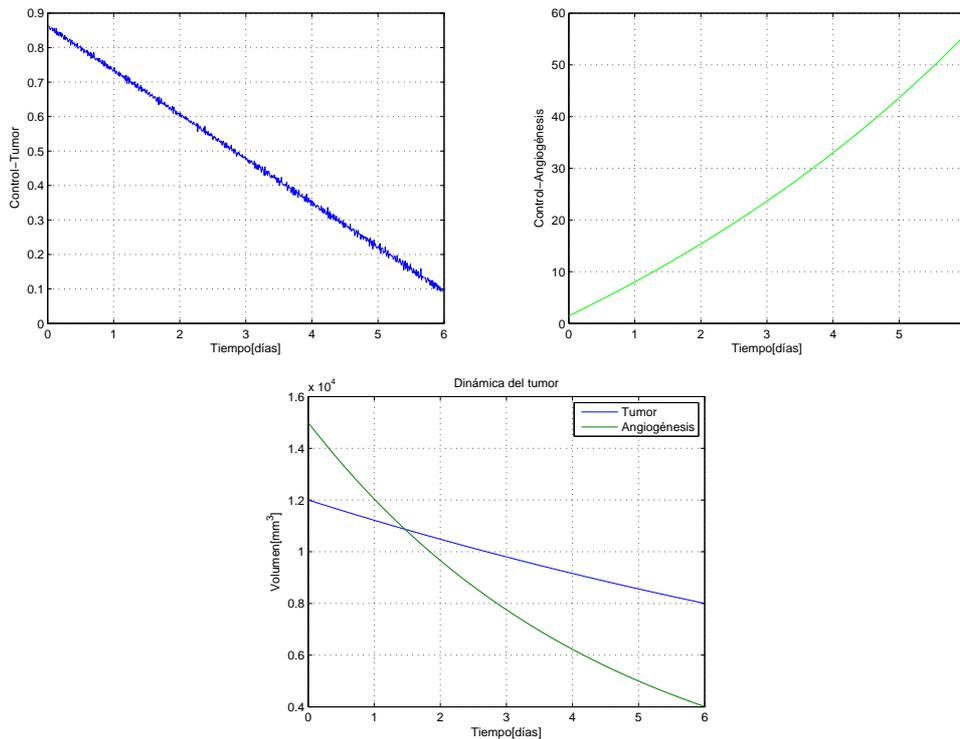


Figura 6.11: Resultados obtenidos a partir de la ecuación de Bellman.

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^{-4} . En los demás gráficos dichas fluctuaciones, aunque existentes, no se logran percibir debido a que dichas gráficas aparecen en un rango mayor que el que se maneja en la gráfica del control del tumor.

Si nosotros calculamos el control W invirtiendo A , es decir a partir de $W = A^{-1}(\Gamma(t)) \left\{ \dot{\Gamma}(t) - h(\Gamma(t)) \right\}$, con sólo errores de redondeo obtenemos los siguientes resultados:

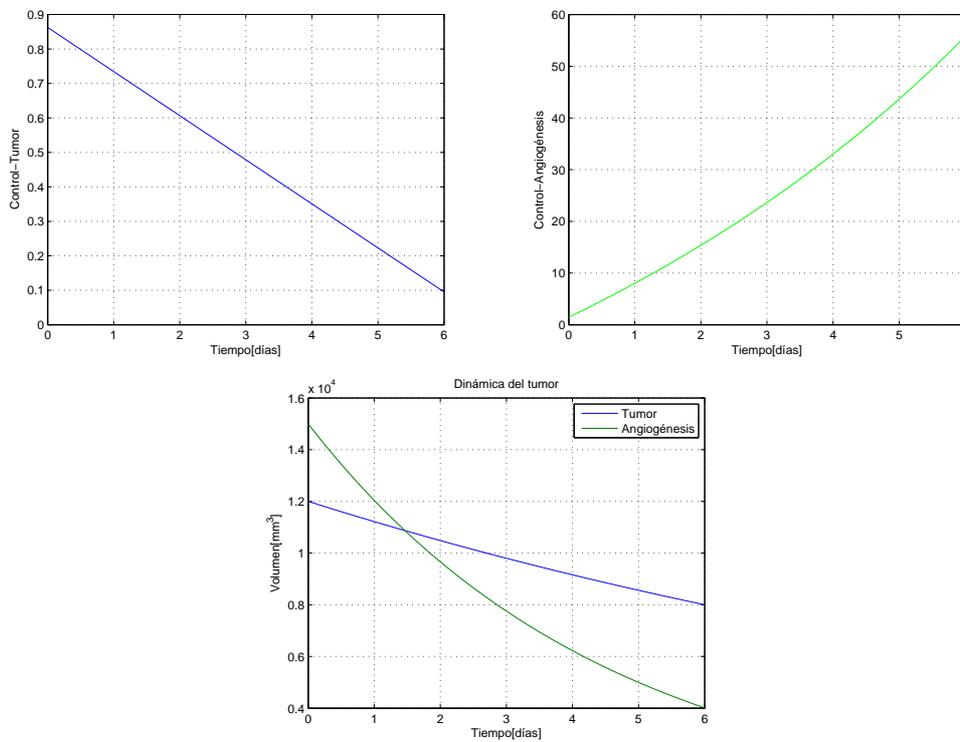


Figura 6.12: Resultados obtenidos invirtiendo la matriz.

Podemos observar la correspondencia entre los gráficos y, por supuesto, la ausencia de fluctuaciones en la figura 6.12.

6.5. Conclusión

Uno de los grandes interrogantes en la lucha contra el cáncer es el modo en que deben suministrarse las drogas en un 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 (6.4), ayudan a responder en parte estos interrogantes. Para eso planteamos un problema de optimización como el (6.5), 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 la tabla 6.1, 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 angiogénesis es relativamente estable a lo largo de la terapia y presenta un aumento al finalizar la misma.

Otro enfoque diferente es la viabilidad del tumor. Si deseamos que el tumor, partiendo de condiciones iniciales determinadas $(p(0), q(0)) = (p_0, q_0)$, y aplicando una cierta terapia que se hace efectiva en el período $[0, T]$, siga una trayectoria $\Gamma(t) = (\Gamma_1(t), \Gamma_2(t))$, $t \in [0, T]$, con lo cual alcanzaría un estado final $(p(T), q(T)) = (\Gamma_1(T), \Gamma_2(T))$, podemos aplicar la ecuación de Bellman hacia atrás para encontrar dicha terapia. Para el caso particular que hemos analizado, donde $T = 6$, hemos encontrado un control $W(t)$ que satisface la restricción: $W(t) \in [0, u_{max}] \times [0, v_{max}]$, $\forall t \in \{1, \dots, 6\}$. Con esta terapia, $p(t)$ decrece linealmente, con la condición final $p(6) = 8000 \text{ mm}^3$ y $q(t)$ decrece exponencialmente, con la condición final $q(6) = 4000 \text{ mm}^3$. 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 de diferentes duración.

Capítulo 7

Modelo para Leucemias

7.1. Introducción

Las leucemias, también conocidas como neoplasias hematológicas o simplemente como cáncer de la sangre, se caracterizan por un aumento descontrolado de células linfoides (leucocitos, monocitos o mielocitos) inmaduras, y por no formar tumores sólidos a diferencia de muchas de las neoplasias. Como las células malignas derivan de células linfoides habrán de conservar muchas propiedades de estas últimas. Por ejemplo, las células linfoides poseen la capacidad de viajar por todo el cuerpo a través de la sangre o la linfa para cumplir sus funciones inmunológicas, esta cualidad la conservan las células malignas permitiéndoles diseminarse por todo el cuerpo.

Dependiendo de las células sanguíneas predominantes, las leucemias se pueden clasificar en: *leucemia mielocítica*, cuando predominan los mielocitos; *leucemia linfocítica*, si predominan los linfocitos inmaduros y *leucemia monocítica*, si predominan monocitos inmaduros. Las terapias contra la leucemia son básicamente quimioterapia y radioterapia.

Existen principalmente dos clases de modelos para la dinámica de la leucemia. Lo que diferencia a estos modelos es que para algunos, las células linfoides poseen un crecimiento Gompertziano, y para otros estas células presentan un crecimiento exponencial. Ambos modelos son de interés debido a que, como ya dijimos, existen diferentes tipos de leucemias.

7.2. Modelo para la dinámica del tumor

El siguiente modelo describe la interacción entre las células linfáticas cancerosas, L , y las células normales, N . Se supone que poseen un crecimiento de Gompertz con capacidades de soporte L_a y N_a respectivamente.

$$\begin{cases} \frac{dL(t)}{dt} = r_l L(t) \ln\left(\frac{L_a}{L(t)}\right) - \gamma_l L(t), \\ \frac{dN(t)}{dt} = r_n N(t) \ln\left(\frac{N_a}{N(t)}\right) - \gamma_n N(t) - cN(t)L(t), \\ (L(0), N(0)) = (L_0, N_0). \end{cases} \quad (7.1)$$

Donde $r_l, r_n, \gamma_l, \gamma_n, c, A_l, A_n \in \mathbb{R}_+$ son parámetros. Los parámetros r_l y r_n representan las tasas de reproducción de L y N ; γ_l y γ_n , las tasas de mortalidad de L y N ; y la constante c , representa la tasa de mutación. Podemos ver que según este modelo tanto L como N siguen un crecimiento gompertziano con capacidades de soporte A_l y A_n respectivamente [82].

Si tenemos en cuenta el accionar de un agente terapéutico, que representaremos $u(t), t \in [0, T]$; para modelar el impacto del mismo en la dinámica del cáncer, lo más natural es que en el sistema (7.1) aparezcan términos de la forma $-k_l u(t)$ y $-k_n u(t)$. Donde los parámetros $k_l, k_n \in \mathbb{R}_+$, representan la eficacia del agente terapéutico sobre L y N respectivamente. En la realidad, por distintas razones de naturaleza fácticas, la eficacia de u no es constante en el tiempo. Una forma de modelar esta situación es introduciendo funciones $h, f_1(h)$ y $f_2(h)$ que modelen la influencia de la terapia sobre la dinámica de L y N . Se propone el siguiente modelo [82]:

$$\begin{cases} \frac{dL(t)}{dt} = r_l L(t) \ln\left(\frac{L_a}{L(t)}\right) - \gamma_l L(t) - f_l(h)L(t), \\ \frac{dN(t)}{dt} = r_n N(t) \ln\left(\frac{N_a}{N(t)}\right) - \gamma_n N(t) - cN(t)L(t) - f_n(h)N(t), \\ \frac{dh(t)}{dt} = -\gamma_h h(t) + u(t), t \in [0, T] \\ (L(0), N(0), h(0)) = (L_0, N_0, 0). \end{cases} \quad (7.2)$$

Observemos que $h(t) = h(t) - h(0) = -\gamma_h \int_0^t h(\tau) d\tau + \int_0^t u(\tau) d\tau$. Como $\int_0^t u(\tau) d\tau$ es la cantidad acumulada del agente u al tiempo t , y $-\gamma_h \int_0^t h(\tau) d\tau$ es la cantidad acumulada de u al tiempo t que se disipa, $h(t)$ indica la cantidad acumulada de la droga u que al tiempo t se hace efectiva.

Existen diferentes terapias que se caracterizan por la forma de f :

Terapia I. Ley de Michaelis-Menten.

$$f(h) = \frac{\lambda h}{h + 1}, \lambda \geq 0.$$

Terapia II. Ley de Lotka-Volterra.

$$f(h) = \lambda h, \lambda \geq 0.$$

Terapia III.

$$f(h) = ahe^{-bh}, a, b > 0.$$

7.3. Formulación del problema de optimización

Son tres los objetivos de interés que surgen de manera natural. Estos están relacionados con minimizar L , maximizar N , y minimizar u en el intervalo de tiempo $[0, T]$, en el que se lleva a cabo la terapia. En lenguaje matemático expresamos tales objetivos como: $f_1(u) = \|L\|_{L^2([0,T])}^2 = \int_0^T L(t)^2 dt$, $f_2(u) = -\|M\|_{L^2([0,T])}^2 = -\int_0^T M(t)^2 dt$ y $f_3(u) = \|u\|_{L^2([0,T])}^2 = \int_0^T u(t)^2 dt$.

Se propone el minimizar L y $-N$ [82], si además queremos minimizar u , llegamos al siguiente problema de optimización:

$$\min_{u \in L^2([0,T])} (f_1(u), f_2(u), f_3(u)) \quad (7.3)$$

sujeto a

$$u(t) \in [0, u_{max}], \forall t \in [0, T], 0 \leq \int_0^T h(t) dt \leq Q.$$

Como en la sección anterior tratamos numéricamente el problema (7.3), discretizando el intervalo $[0, T]$ en n subintervalos de longitud $k = T/n$, y resolvemos el problema:

$$\min_{\tilde{u} \in \mathbb{R}^n} (\tilde{f}_1(\tilde{u}), \tilde{f}_2(\tilde{u}), \tilde{f}_3(\tilde{u})) \quad (7.4)$$

sujeto a

$$\tilde{u}_i \in [0, u_{max}], \forall i = 1, \dots, n, 0 \leq \tilde{H} \leq Q.$$

Donde \tilde{f}_1 , \tilde{f}_2 , \tilde{f}_3 y \tilde{H} son aproximaciones numéricas de las integrales que definen $\|f_1\|_{L^2([0,T])}^2$, $\|f_2\|_{L^2([0,T])}^2$, $\|f_3\|_{L^2([0,T])}^2$ y $\int_0^T h(t) dt$.

7.4. Resultados numéricos

El objetivo f_3 relativo a la cantidad de droga suministrada es siempre importante debido a los efectos colaterales que los agentes citostáticos producen y a la disposición que diferentes pacientes tienen a los mismos. Vamos a ver que los otros objetivos no están realmente en conflicto

Los parámetros utilizados son los siguientes:

Tabla 7.1. Parámetros del tumor.

r_l	r_n	γ_l	γ_n	γ_h	c_a	λ_l	λ_n	a_1	a_2	b_1	b_2
0.25	0.38	0.001	0.01	0.5	3.7×10^{-5}	4.5	4	8	4.5	0.7	0.5

Además $Q = 100 [K] \cdot$ días, donde K son las unidades de la droga, $N(0) = 10^8$ células, $L(0) = 5 \times 10^7$ células y $N_a = 10^{10}$ células [82]. Ahora nos preguntamos ¿como debemos ponderar los objetivos f_1 y f_2 ? Dada la influencia que tiene L sobre la dinámica de N , ¿minimizando L no se estará maximizando N ? Siempre está presente la cuestión de como debe suministrarse la droga durante la terapia. Para dar respuesta a las anteriores preguntas obtendremos diferentes Paretos optimales ponderando de manera diferente los diferentes objetivos, y resolviendo el problema de suma de pesos:

$$\min_{\tilde{u} \in \mathbb{R}^n} \sum_{i=1}^3 w_i \tilde{f}_i(\tilde{u}) \quad (7.5)$$

sujeto a

$$\tilde{u}_i \in [0, u_{max}], \forall i = 1, \dots, n, 0 \leq \tilde{H} \leq Q.$$

Consideramos que la terapia se lleva a cabo en el intervalo $[0, 7]$, o sea que $T = 7$. A continuación, presentamos los resultados obtenidos al considerar diferentes pesos.

Terapia I

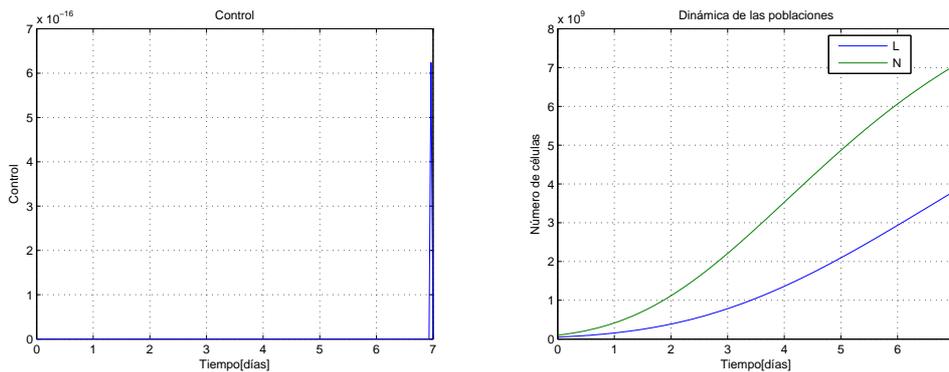


Figura 7.1: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0.2$.

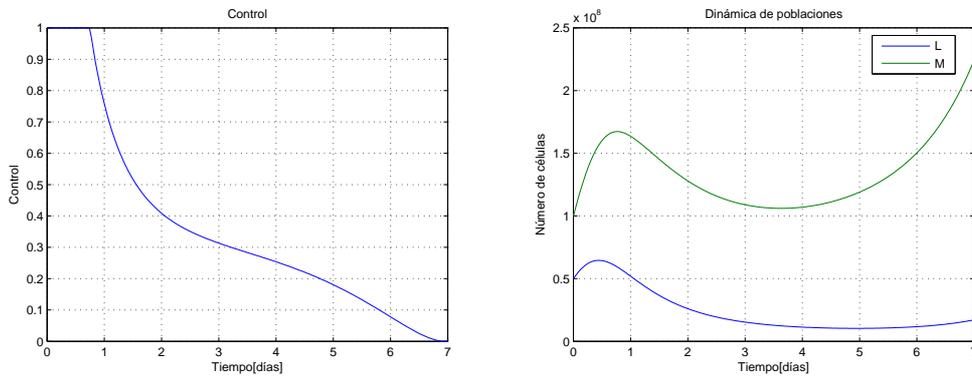


Figura 7.2: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.3$, $w_2 = 0$.

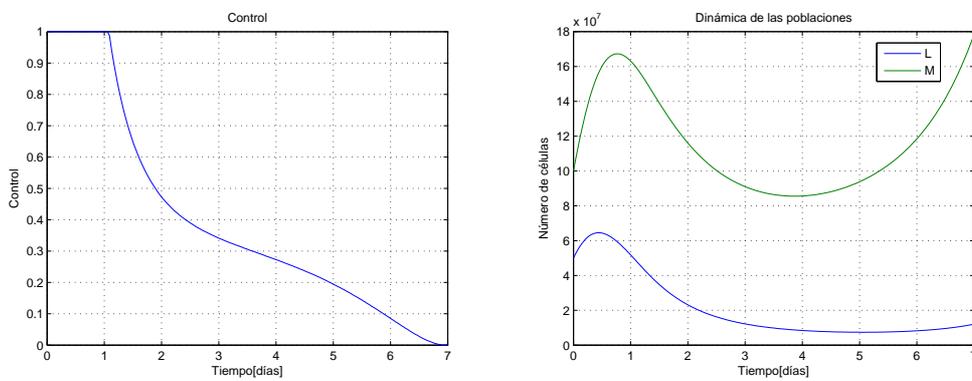


Figura 7.3: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.5$, $w_2 = 0$.

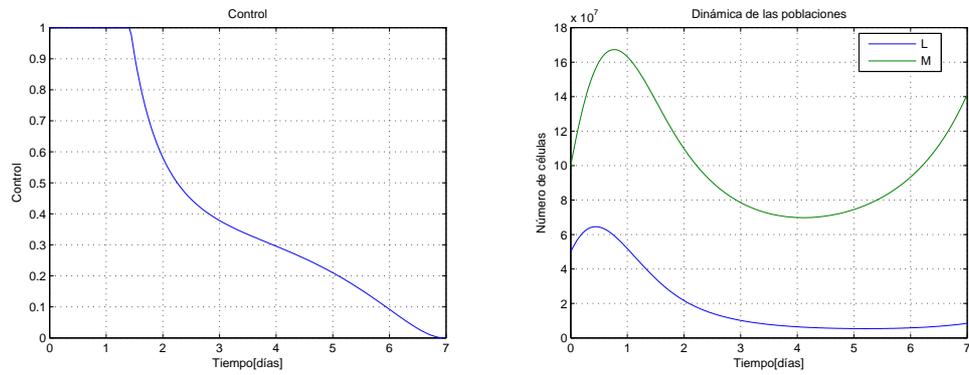


Figura 7.4: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.7$, $w_2 = 0$.

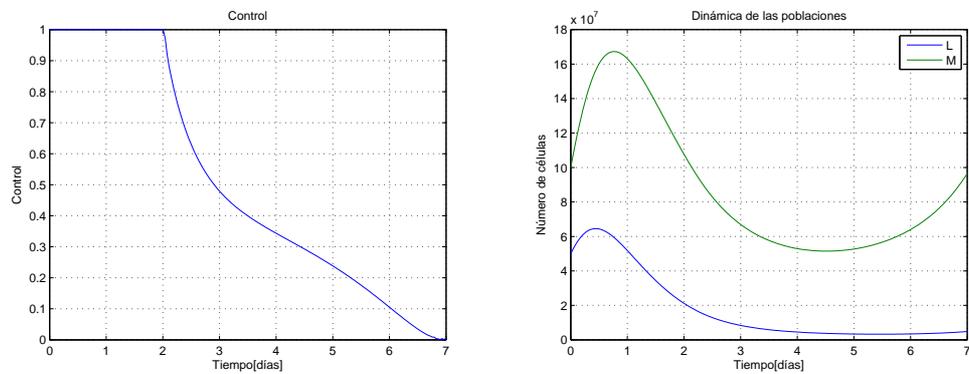


Figura 7.5: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.1$, $w_2 = 0$.

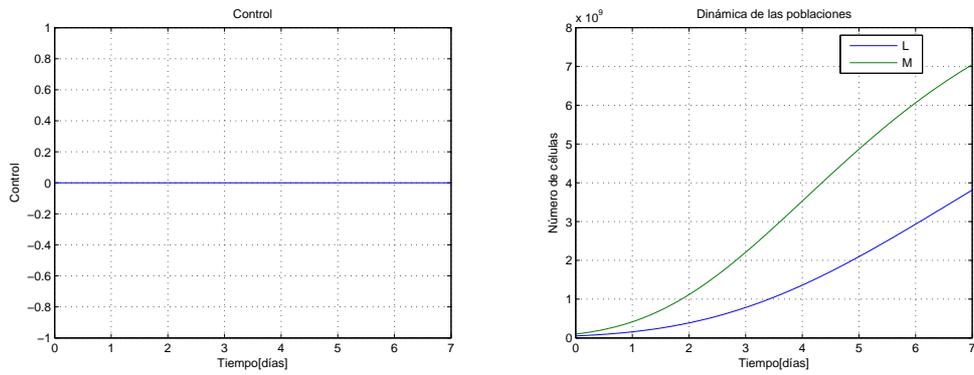


Figura 7.6: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0$, $w_2 = 0.1$.

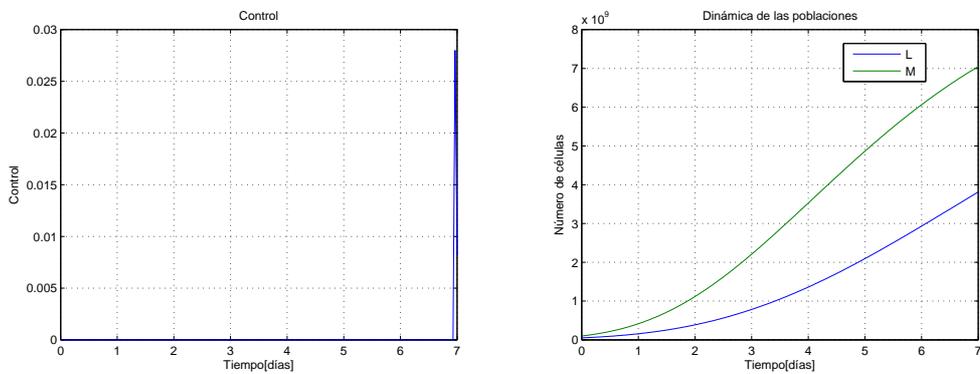


Figura 7.7: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0$, $w_2 = 0.3$.

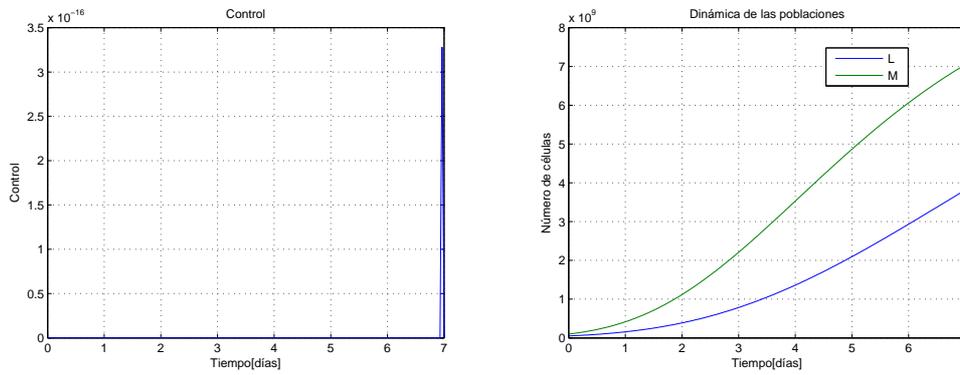


Figura 7.8: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0$, $w_2 = 0.5$.

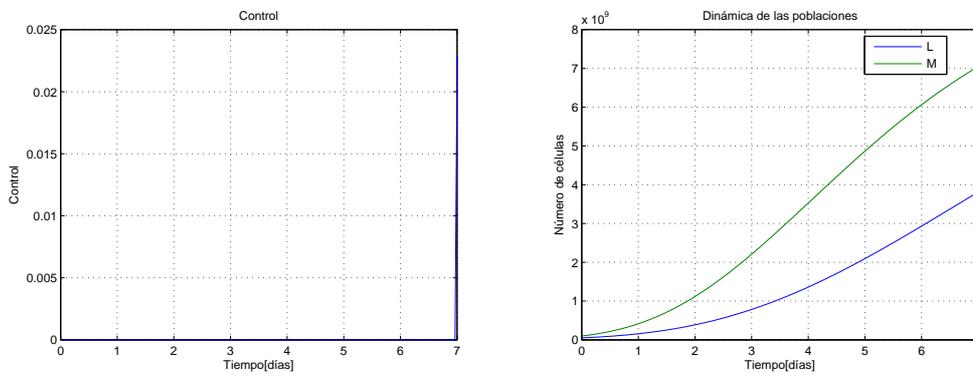


Figura 7.9: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0$, $w_2 = 0.7$.

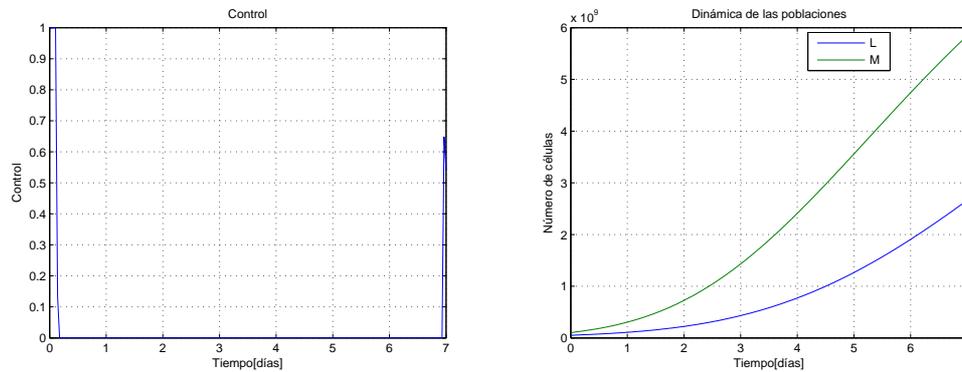


Figura 7.10: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.8$, $w_2 = 0.2$.

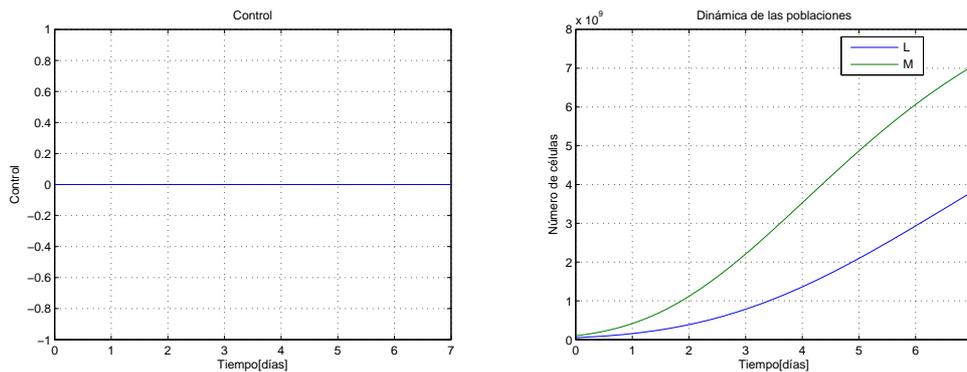


Figura 7.11: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.5$, $w_2 = 0.3$.

Los resultados numéricos son muy razonables a la luz del modelo (7.2). Según este modelo, L afecta de manera directa la dinámica de N , y no sucede lo mismo al revés. Por lo tanto si se pone mayor énfasis en minimizar L , esto afecta directamente la dinámica de N , y producto de que L disminuye, N aumenta. Por otro lado si ponemos mayor peso en maximizar N , la forma de lograr esto es dar poca droga, lo cual hace que L aumente. Si hacemos énfasis en minimizar la cantidad de droga que ha de suministrarse, al disminuir f_3 aumenta f_2 y esto repercute en la dinámica de N .

En todos los casos se observa que la forma de administrar la droga es de mayor a menor a lo largo de la terapia.

Para las demás terapias se obtienen resultados similares, incluso trabajando con diferentes valores de T . A continuación mostramos un par de ejemplos más.

Terapia II

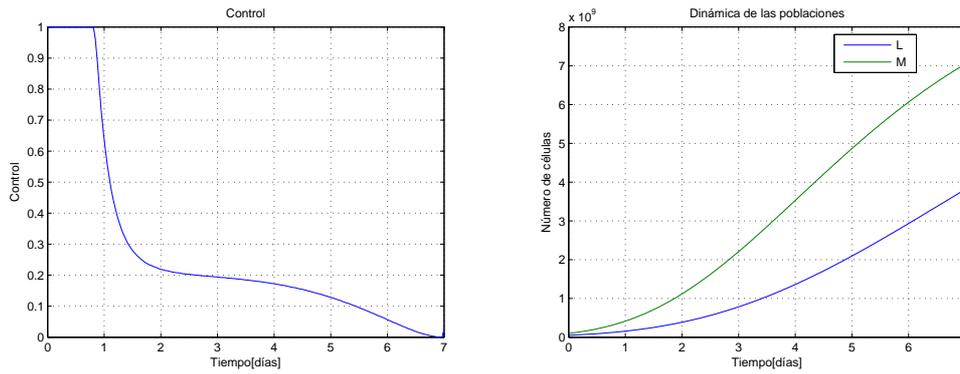


Figura 7.12: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.7$, $w_2 = 0$.

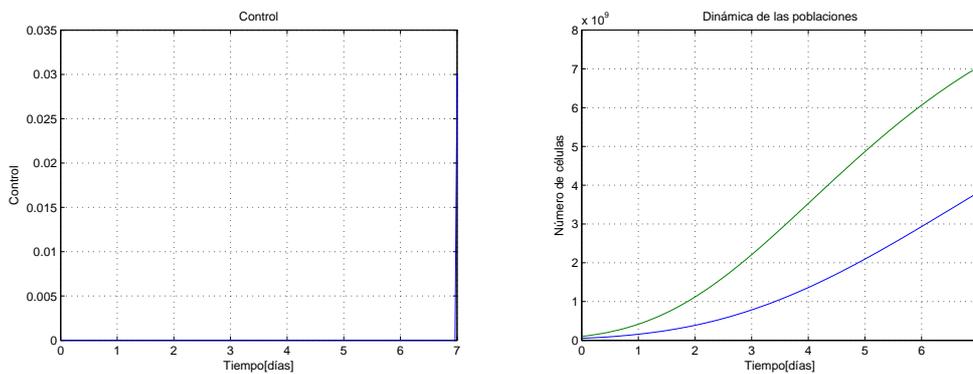


Figura 7.13: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.2$, $w_2 = 0.6$.

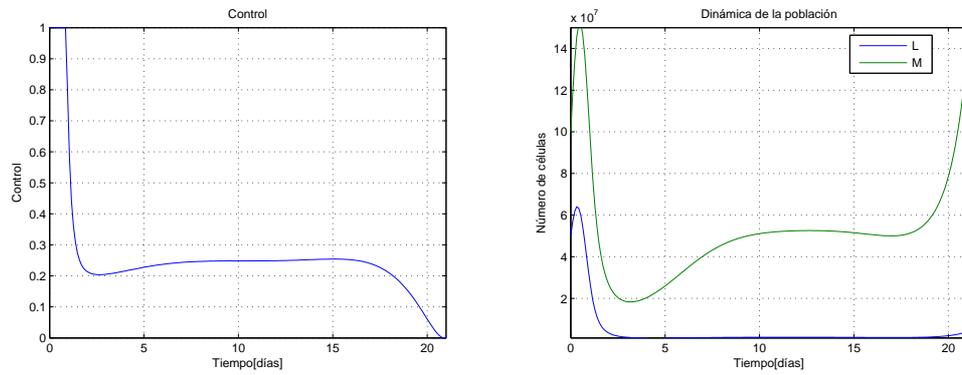


Figura 7.14: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.8$, $w_2 = 0$.

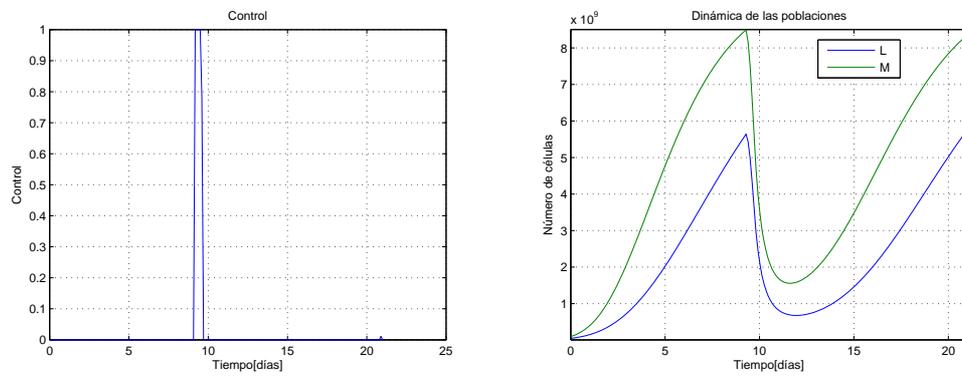


Figura 7.15: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.5$, $w_2 = 0.3$.

Terapia III

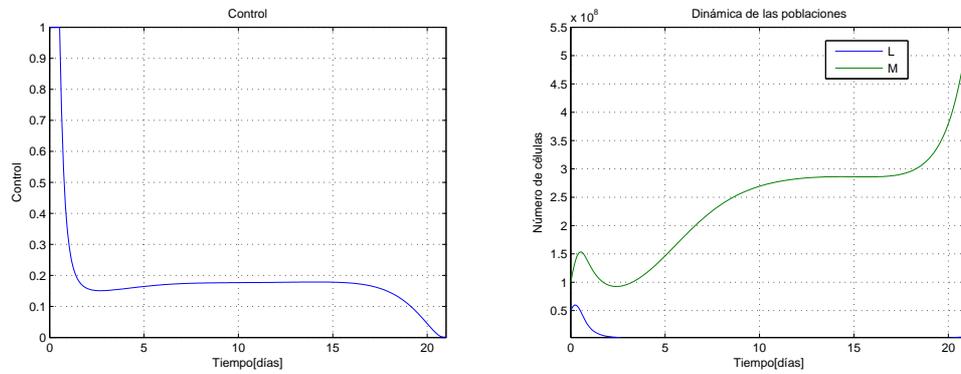


Figura 7.16: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.7$, $w_2 = 0$.

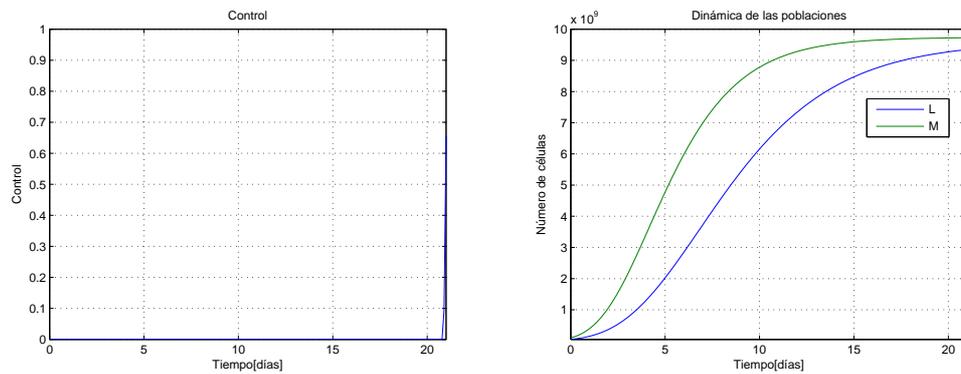


Figura 7.17: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.2$, $w_2 = 0.7$.

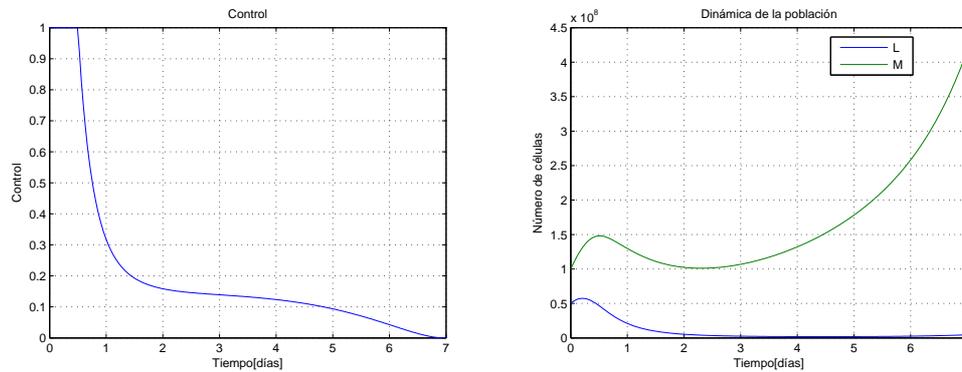


Figura 7.18: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.6$, $w_2 = 0$.

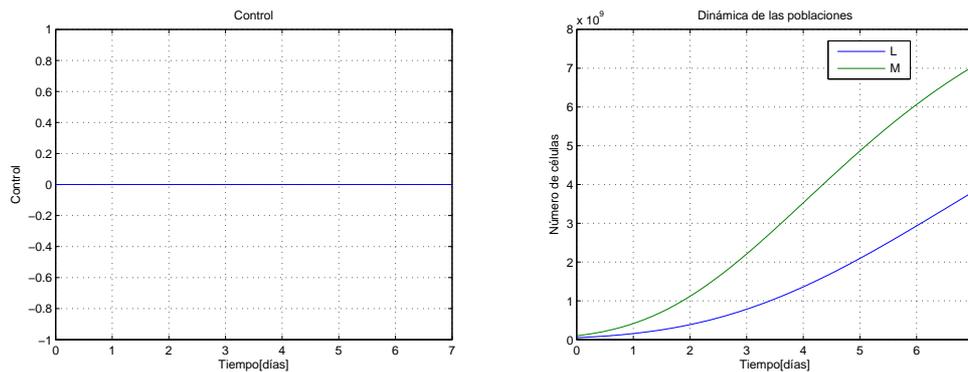


Figura 7.19: Esta figura muestra el control (izquierda) y la dinámica del sistema al resolver el problema utilizando los pesos $w_1 = 0.2$, $w_2 = 0.3$.

7.5. Conclusión

Los resultados numéricos revelan lo que se puede sospechar a partir del modelo (7.2), el modelo allí propuesto sugiere que los objetivos f_1 y f_2 no están realmente en conflicto, y hemos corroborado mediante los experimentos numéricos que esto es así. Si se pondera disminuir el número de células linfáticas degeneradas L , aunque también se de un determinado peso al control, se maximiza la cantidad de células normales N . Por otro lado si se pondera maximizar N , incluso si a minimizar L se le da cierto peso, la única

manera de conseguirlo es dando poca droga, y esto hace que L aumente más de lo debido.

También demuestran los resultados numéricos, que las drogas se deben suministrar de mayor a menor. Estas observaciones son válidas para las diferentes terapias consideradas: Terapia I, Terapia II y Terapia III.

Capítulo 8

Protocolos optimales a partir de la entropía del tumor

8.1. Introducción

A esta altura, ya hemos dejado claro que en la lucha contra el cáncer existen diversas terapias que abrigan la esperanza de curar la enfermedad. Una de las más utilizadas es la quimioterapia, que consiste en la administración de un cóctel de drogas en ciertos instantes de tiempo con períodos de descanso. También hemos dicho que los estudios clínicos han demostrado que generalmente un tumor puede estar constituido por dos o más subpoblaciones de células que compiten entre sí. Aunque ambas tumorosas, algunas de ellas son sensibles a la terapia mientras que las otras son resistentes. Supondremos que existen dos poblaciones: una sensible, y la otra resistente. La población sensible constituye la mayor parte del tumor, y vive a expensas de la resistente, que posee una tasa de replicación menor. La población resistente, puede estar presente desde antes de la terapia, y aparece como consecuencia de la capacidad evolutiva de las células.

Esto explica porque los protocolos tradicionales fallan en tantos casos. Estando destinados a erradicar el tumor, en realidad eliminan células de la población sensible. Cuando esta última decrece hasta estar constituida por un pequeño número de células, la población resistente resulta triunfadora, y como resultado queda un tumor constituido por células resistentes que pueden crecer libremente, pues la terapia no le produce un efecto considerable.

A continuación vamos a considerar que la terapia se realiza durante un período de tiempo $[0, T]$, este es el primer ciclo. Luego viene un período de descanso (T, T_d) , y se continua con un segundo ciclo $[T_d, T_d + T]$, un período de descanso $(T_d + T, 2T_d + T)$, un tercer ciclo $[2T_d + T, 2(T_d + T)]$, y así sucesivamente. Los ciclos suelen repetirse cada una semana, cada quince

días o cada un mes (usualmente el tiempo de descanso es de un mes). El número de ciclos depende de varios factores: *(i)* si el tratamiento pretende curar la enfermedad, después de que ha sido extirpado quirúrgicamente todo el cáncer visible, suele durar de 4 a 6 meses; *(ii)* si la enfermedad es visible y retrocede, suele durar 1 o 2 ciclos luego de desaparecer completamente; *(iii)* si la enfermedad retrocede pero no desaparece, se continua con el tratamiento mientras sea posible; *(iv)* finalmente si la enfermedad avanza se busca la comodidad del paciente.

Nuestra idea es continuar con el proceso para mantener el tumor, que se considera homogéneo, estable el máximo tiempo posible. Demostraremos mediante los resultados numéricos que al aplicar un protocolo destinado a eliminar el tumor, el mismo es efectivo un pequeño número de ciclos, luego la relación N_S/N caerá a cero. En otras palabras, el tumor terminará constituido por células resistentes. Para que el tumor siga siendo tratable, uno podría resolver un problema como el (2.5) al inicio de cada ciclo; pero esto también falla, incluso ponderando minimizar la cantidad de drogas suministradas por sobre minimizar el tamaño promedio del tumor.

Para encontrar protocolos que mantengan controlado el tumor en el tiempo, consideramos dos posibilidades: *(i)* le asociamos al tumor la entropía de Boltzman, y luego al comenzar cada ciclo planteamos minimizar la misma sujeta a restricciones sobre las drogas suministradas y el número de células del tumor; *(ii)* minimizamos el tamaño final del tumor, con la restricción de que la entropía no supere la entropía inicial al comenzar el ciclo.

8.2. Modelo para la dinámica del tumor

8.2.1. Dinámica libre del tumor

Como dijimos anteriormente es muy probable que un tumor esté constituido de dos subpoblaciones: una población sensible que es mayoría, N_S , y una población resistente, N_R . De este modo el aparente crecimiento gompertziano del tumor, oculta la verdadera dinámica del mismo. Esto se manifiesta en una competencia entre N_S y N_R . Los datos clínicos han demostrado que N_R posee una pequeña tasa de crecimiento cuando N_S forma la mayor parte del tumor [29]. De esta manera N_S representa lo que uno ve del crecimiento del tumor; pero cuando las proporciones no son tan desiguales la competencia se hace más patente. Entonces, puede ocurrir distintos escenarios, incluyendo la posibilidad, como cuando se aplica terapia, de que N_S decrezca por debajo de N_R , pudiendo incluso llegar a la extinción. Supondremos que N_R está presente desde antes de la terapia.

Para modelar esta competencia supondremos que N_S sigue un crecimiento gompertziano, cuya tasa de crecimiento se ve afectada directamente por N_R . Es sabido que a medida que el tumor avanza hacia la capacidad de soporte, N_∞ , todas las células estarán en estado de inactividad [34]; entonces, la parte relacionada con N_∞ , estará afectada no sólo por N_S sino por $N_S + \alpha_1 N_R$. Es decir:

$$\begin{cases} \frac{dN_S}{dt} = L_1 N_S \ln \left(\frac{N_\infty}{N_S + \alpha_1 N_R} \right), \\ N_S(0) = N_{S_0}, \end{cases} \quad (8.1)$$

donde L_1 es un parámetro.

Consideraremos además que N_R sigue un movimiento gompertziano cuya tasa de crecimiento se ve afectada por N_S , de manera tal que la misma se aproxime a cero conforme N_S se aproxima a N_∞ ; y es cercana a un parámetro L_2 conforme N_S se aproxima a cero. Además supondremos que su tasa de crecimiento se ve afectada de manera directamente proporcional a N_R , y el factor adecuado a un crecimiento gompertziano. En lenguaje matemático:

$$\begin{cases} \frac{dN_R}{dt} = L_2 \left(1 - \frac{N_S}{N_\infty} \right) N_R \ln \left(\frac{N_\infty}{\beta_1 N_S + N_R} \right), \\ N_R(0) = N_{R_0}, \end{cases} \quad (8.2)$$

siendo L_2 un parámetro.

De este modo con (8.1) y (8.2) llegamos al siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dN_S}{dt} = L_1 N_S \ln \left(\frac{N_\infty}{N_S + \alpha_1 N_R} \right) \\ \frac{dN_R}{dt} = L_2 \left(1 - \frac{N_S}{N_\infty} \right) N_R \ln \left(\frac{N_\infty}{\beta_1 N_S + N_R} \right), \\ N_S(0) = N_{S_0}, \\ N_R(0) = N_{R_0}. \end{cases} \quad (8.3)$$

En donde α_1 y β_1 son parámetros, y modelan el hecho de que la presencia de una población afecta sobre la otra, haciendo, por ejemplo, que le sea más difícil acceder a recursos.

8.2.2. Dinámica del tumor con terapia

Para la dinámica del tumor sometido a terapia vamos a considerar la misma función, $\alpha(C, t)$, que consideramos en el capítulo 4. Pero los parámetros

κ_j relacionados a la eficacia de las drogas, serán diferentes para las distintas poblaciones según su resistencia a las mismas, y denotaremos por $\alpha_S(C, t)$ y $\alpha_R(C, t)$ los efectos de la terapia sobre las dos poblaciones.

De este modo el modelo para el tumor con terapia es el siguiente:

$$\begin{cases} \frac{dN_S}{dt} = L_1 N_S \left\{ \ln \left(\frac{N_\infty}{N_S + \alpha_1 N_R} \right) - \alpha_S(C, t) \right\}, \\ \frac{dN_R}{dt} = L_2 \left(1 - \frac{N_S}{N_\infty} \right) N_R \left\{ \ln \left(\frac{N_\infty}{\beta_1 N_S + N_R} \right) - \alpha_R(C, t) \right\}, \\ N_S(0) = N_{S_0}, \\ N_R(0) = N_{R_0}. \end{cases} \quad (8.4)$$

8.3. Definición de los objetivos y el problema de optimización

La entropía de un sistema dinámico es una función, S , que nos da una medida del desorden del mismo, valiendo cero cuando el sistema está totalmente ordenado y un cierto valor máximo cuando existe un máximo desorden. Nuestro sistema de interés es un tumor. En cada instante de tiempo, el tumor está constituido por $N(t)$ células, de las cuales $N_S(t)$ son sensibles y $N_R(t)$ son resistentes. Podemos asociarle al tumor la entropía de Boltzmann:

$$S(t) = \sum_{i=1}^2 p_i \ln(p_i),$$

donde $p_1 = N_S/N$ y $p_2 = N_R/N$. Esta función, cuya gráfica observamos en la figura 8.1., vale cero cuando $N_S = 0$ ($N_R = N$), o cuando $N_S = N$ ($N_R = 0$).

Consideramos dos objetivos que son de interés por separado, uno es el siguiente:

$$f_1(C) = S_f,$$

donde S_f es la entropía del tumor en el tiempo final correspondiente a cada ciclo y su respectivo descanso. Esto motiva el siguiente problema:

$$\min_{C \in \Omega} f_1(C), \quad (8.5)$$

donde $\Omega = \{C \in \mathbb{R}^{nd} : g_j(C) \leq 0, j = 1, 2, 3, 4; N(t) \in \mathbb{A}(t), \forall t \in [iT_d + T, i(T_d + T)] \text{ para cada } i\text{-ésimo ciclo.}\}$. Las restricciones g_j son las mismas del capítulo 2.

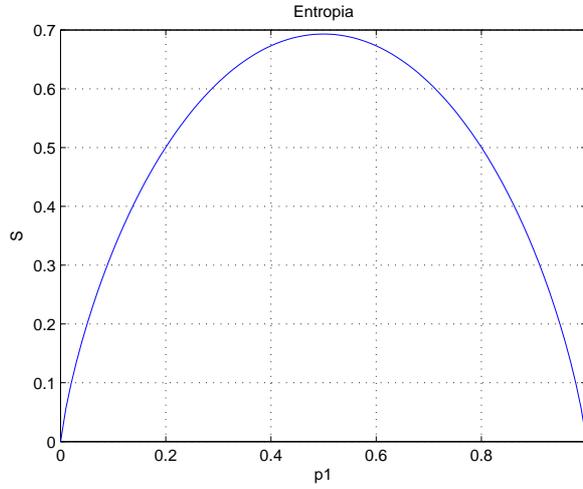


Figura 8.1: En la figura vemos como varía la entropía según varía p_1 .

El otro objetivo consiste en minimizar el tamaño final del tumor después de cada ciclo junto a su correspondiente período de descanso, con la restricción adicional de que la entropía final no sea superior a la que posee el tumor al comenzar el ciclo; es decir:

$$S(t) \in [0, S(iT_d + T)], \forall t \in [iT_d + T, i(T_d + T)],$$

esto da lugar al problema:

$$\min_{C \in \tilde{\Omega}} f_2(C) = N_f. \tag{8.6}$$

Donde $\tilde{\Omega} = \{C \in \mathbb{R}^{nd} : g_j(C) \leq 0, j = 1, 2, 3, 4; S(t) \in [0, S(iT_d + T)], \forall t \in [iT_d + T, i(T_d + T)], \text{ para cada } i\text{-ésimo ciclo.}\}$.

8.4. Resultados numéricos

Vamos a considerar nuevamente un cáncer de vejiga caracterizado por los parámetros que aparecen en la tabla 2.2 del capítulo 2, y las tablas 4.1 y 4.2 del capítulo 4. Los coeficientes de la eficacia de cada droga serán diferentes para la población resistente. Vamos a considerar que para la misma: $\kappa_1 = 0.008$, $\kappa_1 = 0.0016$, $\kappa_1 = 0.009$ y $\kappa_1 = 0.0031$. También vamos considerar que $N(0) = 10^9$ células, $N_S(0) = rN(0)$, $N_R(0) = (1 - r)N(0)$, $r = 0.9999$, y que los ciclos se repiten cada veinte días. Además consideramos que $\alpha_1 = 0.1$ y $\beta_1 = 11$.

Minimización de la entropía. Deseamos que el tumor no supere el valor inicial, con lo cual debe satisfacer: $N(t) \in [0,1] \times 10^9, \forall t \in [0, T]$. Si aplicamos el protocolo estándar, C_0 , de la tabla 2.1 del capítulo 2, obtenemos la relación que se aprecia en la figura 8.2. para N_S/N conforme se aplican los ciclos. Ya en el cuarto ciclo, $N_S/N \approx 10^{-3}$, en el quinto ciclo $N_S/N \approx 10^{-5}$, en el sexto $N_S/N \approx 10^{-10}$, y luego decae definitivamente a cero. El protocolo estándar ante un tumor con estas cualidades es efectivo máximo 3 ciclos.

Resolviendo en problema (8.5), al comenzar cada ciclo, generamos una sucesión de protocolos: C_1, \dots, C_{10} . Luego, utilizando estos protocolos, la proporción de células N_S decrece más lentamente, y por lo tanto el tumor es tratable durante más tiempo. En la figura 8.2 observamos como evoluciona N_S/N .

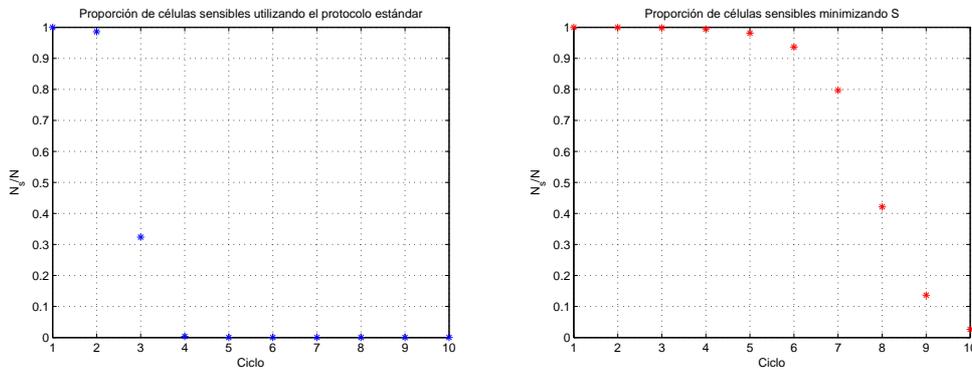


Figura 8.2: A la izquierda, la evolución de N_S/N conforme se aplican los ciclos utilizando el protocolo estándar. A la derecha, evolución de N_S/N conforme se aplican protocolos obtenidos de minimizar la entropía.

En la figura 8.3. podemos observar la dinámica del tumor luego de aplicar el décimo, ciclo utilizando el protocolo estándar, luego del mismo y los correspondientes 20 días de descanso la proporción de células sensibles es $N_S/N \approx 10^{-14}$. También podemos observar la dinámica del tumor después del ciclo 15, observando que a pesar de la terapia el tumor fue creciendo progresivamente.

Minimización del tamaño final. En este caso obtenemos una sucesión de protocolos: C_1, \dots, C_{10} , los cuales implican una evolución de N_S/N como la observada en la figura 8.3. Cabe destacar que a lo largo de los 10 ciclo el tumor oscila entre 6×10^8 células y 1.54×10^9 células. Siendo el tamaño final del mismo, después del décimo ciclo y los veinte días de descanso, de

$N=6.6930 \times 10^8$ células. Además $N_S=6.0967 \times 10^8$ células y $N_R=5.9632 \times 10^7$ células (Fig. 8.3.).

En este caso los resultados son superiores a los obtenidos anteriormente, incluso en el décimo ciclo el tumor sigue siendo tratable.

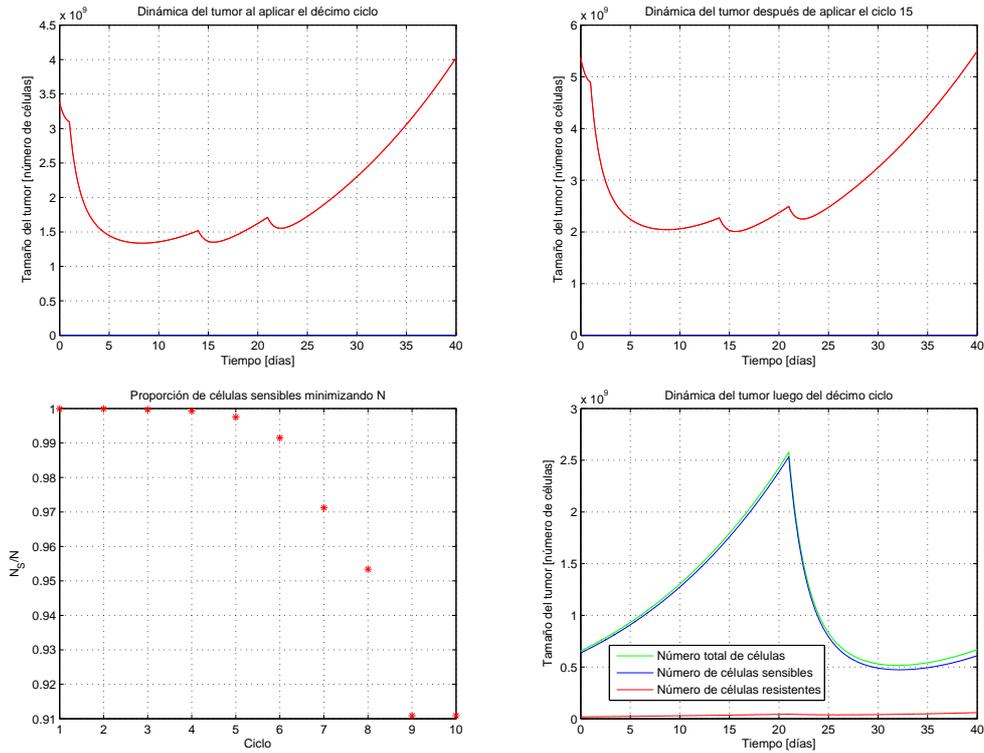


Figura 8.3: En la gráfica de arriba vemos como el tumor crece gradualmente a pesar de aplicarle el protocolo estándar. En la parte de abajo, a la izquierda vemos la evolución de N_S/N aplicando protocolos obtenidos de minimizar N ; y a la derecha, la dinámica del tumor después del décimo ciclo utilizando los protocolos maximales correspondientes a resolver (8.6).

8.5. Conclusión

En este capítulo hemos propuesto un modelo continuo para la dinámica de un tumor constituido por dos clases de células: sensibles, que hemos denotado N_S , y resistentes, denotadas por N_R . Estas últimas están presentes desde antes de la terapia.

Luego hemos planteado el problema de encontrar terapias que mantengan al tumor tratable en el tiempo; pero no como un problema de viabilidad sino como un problema de optimización, donde el objetivo consiste en minimizar la entropía final del tumor, o el tamaño final del mismo por separado.

En la práctica si uno no está interesado en encontrar núcleos de viabilidad, conocidas las condiciones iniciales del tumor uno puede encontrar protocolos optimales que mantengan el tumor tratable, en el sentido de que la proporción de células sensibles sea mayor que la de las resistentes.

Este enfoque es acorde al nuevo paradigma respecto a lo que significa curar el cáncer.

Capítulo 9

Un modelo basado en agentes

9.1. Introducción

Los modelos basados en agentes, son modelos computacionales que se utilizan para simular la evolución de un sistema dinámico discreto en el tiempo. El mismo utiliza entidades autónomas, denominadas agentes, que *viven* dentro de un entorno denominado *mundo*. Los agentes se mueven sobre el mundo y toman decisiones de manera independiente. Estas decisiones están basadas en reglas locales de comportamiento definidas sobre los mismos y su hábitat. Cuando el sistema evoluciona en el tiempo se puede estudiar el comportamiento del mismo de manera global [54, 59, 62].

En el presente capítulo vamos a construir un modelo basado en agentes para estudiar la evolución de un tumor que crece libremente y su comportamiento en presencia de diferentes terapias.

9.2. El modelo

Existen diversos modelos basados en agentes, y otros tantos en autómatas celulares. Éstos, se utilizan para modelar el crecimiento de un tumor y analizar diferentes cuestiones [10, 48, 70, 74]. Algunos modelos, como el que se presenta en [48], tienen en cuenta la necrosis de las células del tumor; esta cuestión es muy poco conocida desde la Biología, entonces es muy difícil de modelar. Si uno observa los modelos que intentan simular la necrosis del tumor, encontrará que las reglas que utilizan están un poco forzadas para generar la formación del núcleo necrótico, y son muy discutibles desde la Biología. En general esto sucede con muchas de las reglas que se utilizan para la interacción de célula a célula; pero lo que sabemos a ciencia cierta es que las células cancerosas se caracterizan por multiplicarse indefinidamente y por ser prac-

ticamente inmortales. Además también es bien conocido que a medida que pasa el tiempo y el tumor evoluciona hacia su capacidad de soporte, las células van entrando en estado de inactividad (Las células activas son las que se dividen, las inactivas están en estado latente). En nuestro modelo los agentes representan las células cancerígenas, estas se pueden encontrar en uno de los siguientes estados: (i) A_S , sensible - activa; (ii) A_R , resistente - activa; (iii) I_S , sensible - inactiva; y (vi) I_R , resistente - inactiva.

El mundo sobre el cual se mueven los agentes es una cuadrícula de orden $\mathfrak{C} = n \times n$, y cada agente tendrá una posición (x, y) sobre la misma. Utilizaremos el entorno de Moore para nuestros agentes (Fig. 9.1.). El algoritmo utilizado es el siguiente:

1. Se inicia con una única célula que es sensible y activa.
2. En cada instante de tiempo se chequean los siguientes puntos:
 - a) Las células A_S se reproducen con una cierta probabilidad. Esta probabilidad será cada vez menor conforme el tumor se aproxime a su capacidad de soporte, N_∞ , y sus células se vayan inactivando. Esto se debe a la falta de nutrientes, o el accionar de la presión mecánica del entorno del tumor. Utilizaremos la siguiente función de probabilidad: $r(1 - N(t)/N_\infty)$, donde $N(t)$ es el número de células en la iteración t .
 - b) Cada célula A_S puede mutar con una cierta probabilidad p_m , a una célula A_R .
 - c) Cada célula activa, A_S o A_R , puede transformarse en inactiva, I_S o I_R , respectivamente, si está rodeada por 8 células.
 - d) Cada célula inactiva seguirá siendo inactiva, o se activará en caso de estar rodeada como máximo por una cantidad, N_{max} , de células.
 - e) Puede aplicarse una terapia que eliminará con una probabilidad p_R a las células resistentes y con una probabilidad p_S a las células sensibles.
3. Se grafican los datos obtenidos.

9.3. Resultados numéricos

Utilizamos NetLogo 5.0.3 para generar las simulaciones, en las mismas hemos considerado que la capacidad de soporte del tumor es de $N_\infty = 600$

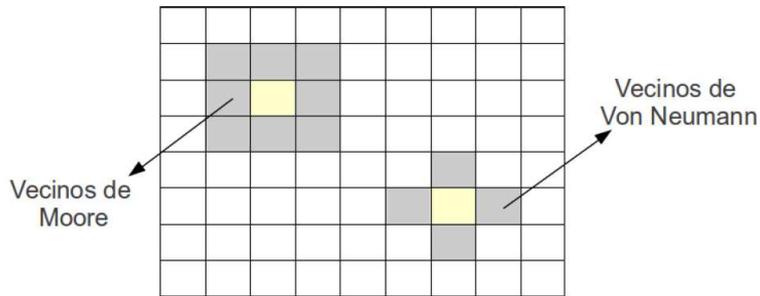


Figura 9.1: A la derecha podemos observar un entorno de Moore. A la izquierda vemos un entorno de von Neuman, también muy utilizado.

células. Para las células sensibles, utilizamos la función de probabilidad: $p_S(t) = r_S \left(1 - \frac{N(t)}{N_\infty}\right)$, y para las resistentes, menos adaptadas, utilizamos: $p_R(t) = r_R \left(1 - \frac{N(t)}{N_\infty}\right)$. Los valores de los parámetros utilizados se muestran en la tabla 9.1.

Tabla 9.1. Parámetros utilizados.

r_S	r_R	p_m
0.9	0.35	0.001

En la figura 9.2, podemos ver el tumor en diferentes generaciones. Comenzamos con una única célula, la cual es de color rojo, color que representará las células activas; cuando estas se inactivan adoptan el color azul. Las células activas mutadas aparecen en color marrón, estas pueden pasar a un estado de inactividad, que representamos mediante el color celeste.

Como era de esperar, las células activas se encuentran sobre el borde del tumor. Esto sugiere que una terapia sobre el tumor, debería eliminar preferentemente células sobre el borde del mismo. La figura 9.3 muestra que si se aplica una terapia destinada a eliminar células inactivas, se obtiene como resultado un tumor heterogéneo que crece sin que la terapia sea efectiva. También observamos, en la parte de abajo de dicha figura, el resultado de aplicar una terapia orientada a erradicar el tumor, o lo que sería equivalente a eliminar células sensibles. En esta situación la terapia también fracasa, pues ha quedado un tumor resistente a la misma.

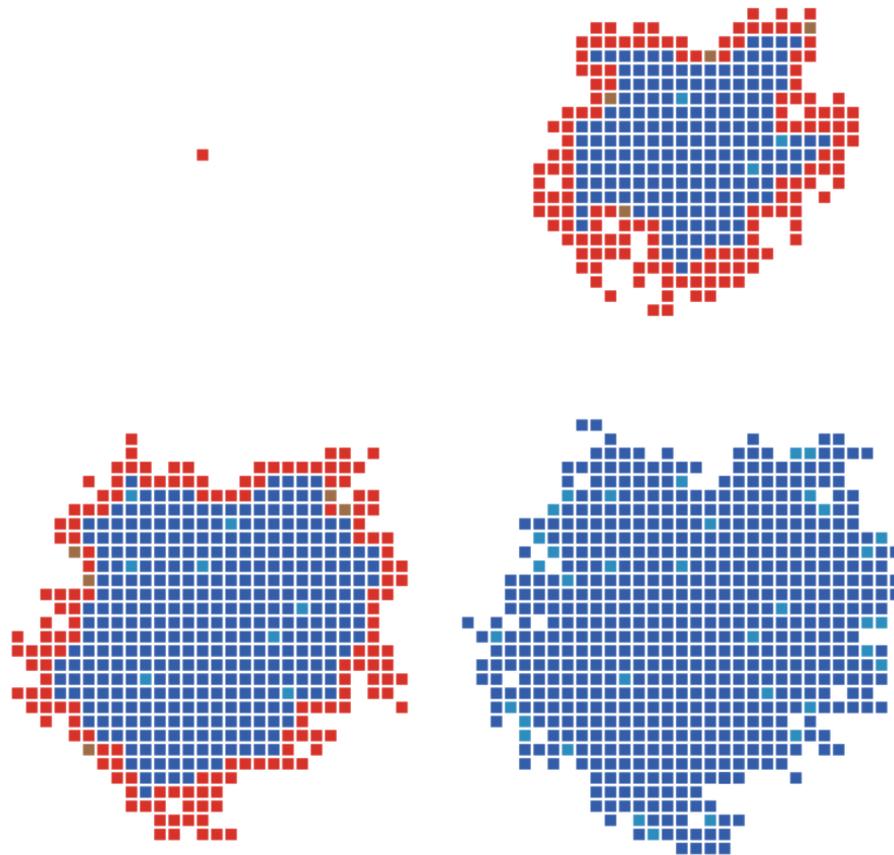


Figura 9.2: Evolución de los agentes en las generaciones $T = 0, 22, 47$ y 96 respectivamente.

La solución, nuevamente consiste en mantener acotado el tumor durante la terapia. En la figura 9.4, mostramos la dinámica del tumor luego de aplicarle una terapia para mantenerlo acotado. Al comparar las terapias podemos ver que la terapia destinada a eliminar células inactivas, se aproxima a su capacidad de soporte cerca del día 60. Por otro lado, la terapia destinada a erradicar el tumor hace lo mismo cerca del día 110. En cambio, la terapia que mantiene acotado el tumor, eliminando células activas - sensibles, se mantiene practicamente por debajo de las 300 células por lo menos unos 200 días.

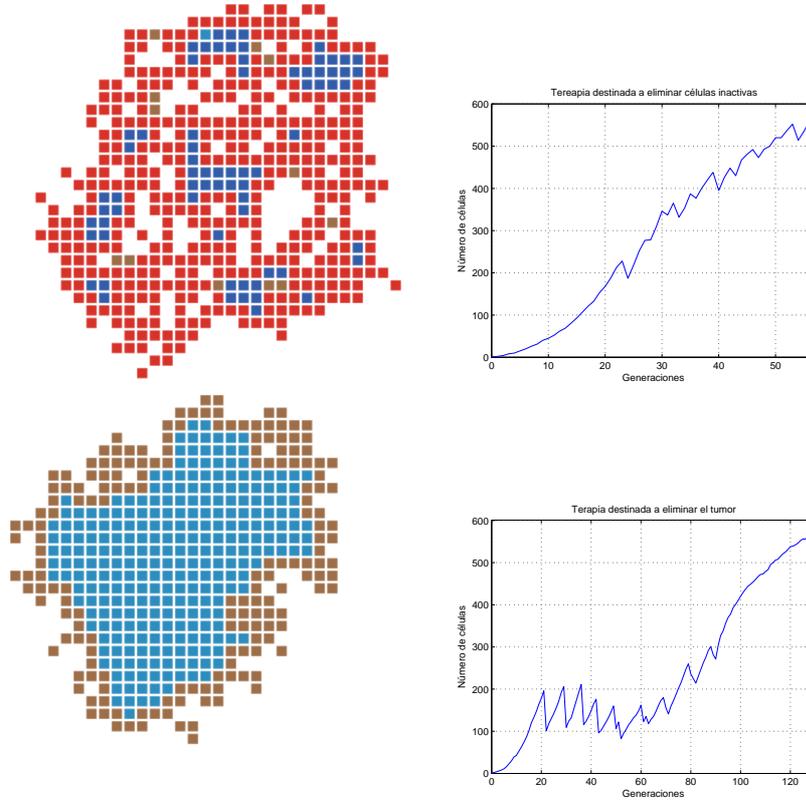


Figura 9.3: *a)* Arriba, a la izquierda observamos el resultado de aplicar una terapia que elimina las células inactivas con $p_S = 0.85$ y $p_R = 0.1$, en la generación $T = 116$. A la derecha la curva de crecimiento. *b)* Abajo, a la izquierda se observa el resultado de aplicar una terapia que elimina las células sensibles con $p_S = 0.85$ y $p_R = 0.1$, en la generación $T = 42$. A la derecha apreciamos la curva de crecimiento.

Retomemos al modelo (8.3) del capítulo anterior:

$$\begin{cases} \frac{dN_S}{dt} = L_1 N_S \ln \left(\frac{N_\infty}{N_S + \alpha_1 N_R} \right) \\ \frac{dN_R}{dt} = L_2 \left(1 - \frac{N_S}{N_\infty} \right) N_R \ln \left(\frac{N_\infty}{\beta_1 N_S + N_R} \right), \\ N_S(0) = N_{S_0}, \\ N_R(0) = N_{R_0}. \end{cases} \quad (9.1)$$

para intentar modelar el crecimiento que nos proporciona el modelo basado en agentes, que como muestra la curva de crecimiento libre (Fig. 9.5), parece

tener un crecimiento Gompertziano. En dicha figura podemos observar en azul los datos proporcionados por el modelo basado en agentes, y en rojo el crecimiento Gompertziano correspondiente a los parámetros: $L_1 = 0.083$, $\alpha_1 = 1$, $L_2 = 0.061$ y $\beta_1 = 0.001$. Podemos observar lo bien que la curva se ajusta a los datos tanto para la población total de células, N , como para la población resistente N_R .

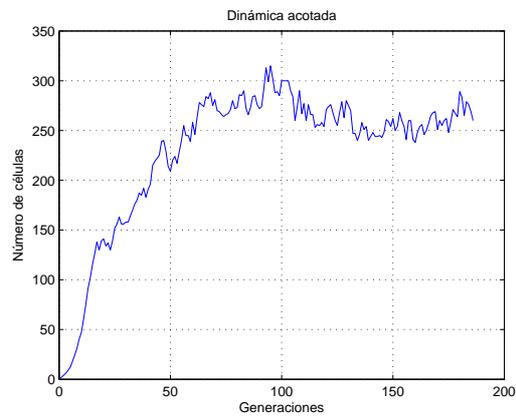


Figura 9.4: Dinámica del tumor sometido a una terapia que lo mantiene acotado, en este caso $p_S=0.29$, $p_R=0.1$

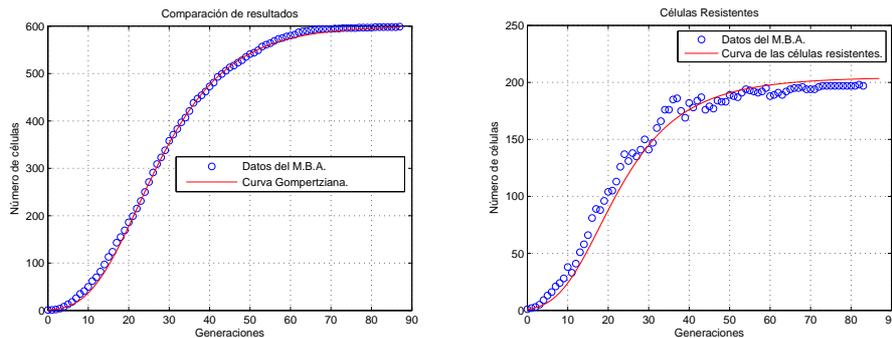


Figura 9.5: A la izquierda comparamos los resultados obtenidos por el modelo basado en agentes para el crecimiento libre del tumor, con el total de células proporcionado por el modelo (8.3). A la derecha se realiza la comparación con la población resistente.

9.4. Conclusión

Hemos construido un modelo basado en agentes para modelar el crecimiento de un tumor heterogéneo, las reglas que los agentes del modelo siguen son las más triviales pero al mismo tiempo las más aceptables. Los datos que proporciona el modelo para la dinámica del total de células se ajusta muy bien al modelo (8.3) que propusimos en el capítulo 8 para describir la dinámica de un tumor constituido por células sensibles y resistentes. Hemos utilizado los valores: $L_1 = 0.083$ y $L_2 = 0.061$. También se ajustan muy bien los datos que proporciona el modelo para células resistentes con la curva proporcionada por el modelo (8.3) para las mismas.

A partir del crecimiento libre del tumor observamos que las células activas se encuentran en el borde del mismo. También hemos demostrado que si se eliminan las células inactivas, la terapia produce un tumor más heterogéneo y fracasa, podemos observar que para la generación 50, la terapia de la figura 9.3 ya se encuentra cerca de la capacidad de soporte. También fracasan las terapias destinadas a erradicar el tumor, pudiendo observarse que, por ejemplo, para la generación 120, el número total de células ya está cerca a la capacidad de soporte (Fig.9.3). En cambio con una terapia destinada a mantener el tumor acotado, se puede mantener al mismo por debajo de las 300 células por al menos 200 días.

Capítulo 10

Conclusiones generales

Este último capítulo está dedicado a exponer las conclusiones generales de la tesis. Como bien hemos comentado en la introducción de la obra, el término cáncer, abarca un conjunto de enfermedades que se caracterizan por un crecimiento anormal de células. Existen diversas terapias con la esperanza de curarlo, siendo la quimioterapia una de las más utilizadas. La misma consiste en suministrar al paciente un cóctel de drogas en diferentes instantes de tiempo. Tal vez la peor desventaja de la quimioterapia es que produce serios efectos colaterales, teniendo en cuenta esto y el hecho de que cada paciente responde de manera diferente a las mismas drogas, surge la necesidad de buscar protocolos más personalizados, que se adapten a las necesidades de cada paciente. Siguiendo esta dirección, en los capítulos 2-4 hemos elegido la ecuación de Gompertz con control para describir la dinámica de un tumor sometido a terapia. Hemos realizado dos modificaciones en la ecuación antes mencionada: incorporamos los efectos de decaimiento exponencial, que experimentan las drogas al ingresar en el cuerpo, y además, para estar más cerca de la realidad, también incorporamos un factor estocástico. Luego planteamos un problema de optimización, que consiste en minimizar el tamaño promedio del tumor en un período de tiempo $[0, T]$ y la cantidad de drogas utilizadas durante la terapia. Con f_1 y f_2 hemos denotado los dos respectivos objetivos anteriores. Las restricciones correspondientes a las drogas utilizadas las expresamos en forma difusa.

En el capítulo 2 utilizamos la ecuación de Gompertz determinística sin modelar el decaimiento exponencial de las drogas. Aquí hemos optimizado con respecto a las drogas los objetivos anteriores, en el sentido de que encontramos un vector de drogas que nos indica cuántas drogas dar en períodos de tiempos fijos para minimizar los objetivos f_1 y f_2 . Hemos demostrado unicidad y existencia de la ecuación estocástica, y que el frente de Pareto no es vacío. Al aplicar el modelo a un cáncer de vejiga, caracterizado por

los parámetros de la tabla 2.2 y la condición inicial $N(0) = 10^9$ células, que son aproximadamente las que posee un tumor al ser detectado, aproximamos numéricamente el frente de Pareto y exhibimos algunos puntos del mismo. Estos corresponden a protocolos optimales que ponderan de diferentes maneras cada objetivo, siendo así funcionales a las necesidades de cada paciente. Por ejemplo, ante pacientes muy sensibles a las drogas utilizadas, que son methotrexate, vinblastine, doxorubibin y cisplatín, podría aplicarse un protocolo optimal que provenga de ponderar el objetivo f_2 por sobre el objetivo f_1 . Nosotros hemos calculado un protocolo, C_1 , correspondiente a $w_1 = 0.3$ y $w_2 = 0.7$. En este caso encontramos que $f_1(C_1) = 6.5252 \times 10^9$ células cancerosas·día y $f_2(C_1) = 110.9947$ mg.

Si apostamos de la misma manera por los dos objetivos, es decir si $w_1 = 0.5$ y $w_2 = 0.5$, obtenemos un protocolo, C_2 , para el cual $f_1(C_2) = 4.8864 \times 10^9$ células cancerosas·día y $f_2(C_2) = 147.3916$ mg.

En cambio, si el paciente es muy resistente a dichos fármacos, sería razonable optar por un protocolo optimal obtenido al ponderar el objetivo f_1 por sobre el objetivo f_2 , utilizando por ejemplo los pesos: $w_1 = 0.7$ y $w_2 = 0.3$. Obtenemos aquí un protocolo, C_3 , que satisface $f_1(C_3) = 3.6209 \times 10^9$ células cancerosas·día y $f_2(C_3) = 192.9565$ mg. Los experimentos numéricos indican que el protocolo tradicional que se utiliza para el cáncer de vejiga pondera erradicar el tumor por sobre minimizar la cantidad de drogas utilizadas. También observamos que en todos los casos, salvo methotrexate, todas las drogas deben suministrarse de mayor a menor.

En el capítulo 3 trabajamos con la dinámica del tumor en forma estocástica, y las conclusiones obtenidas son básicamente las mismas. Además, observamos la existencia de estabilidad, en el sentido de que pequeñas variaciones en el parámetro estocástico σ implican pequeñas variaciones en los protocolos obtenidos.

En la primer parte del capítulo 4 incorporamos el decaimiento exponencial de las drogas en el cuerpo. Al resolver el modelo numéricamente para un cáncer de vejiga, consideramos las vidas medias de las drogas en el tiempo (tabla 4.2). Volvemos a obtener las mismas conclusiones respecto a la manera de suministrar las drogas, y encontramos que el protocolo que se utiliza habitualmente para combatir dicha enfermedad corresponde a ponderar con peso $w_1 \approx 1$ erradicar el tumor.

Pero encontramos una apreciable diferencia en la forma del frente de Pareto, en este caso es una curva que mantiene su pendiente bastante constante a lo largo de los puntos optimales. Esta propiedad puede ser perjudicial para los métodos a priori, pues una pequeña disminución en un objetivo implica una pequeña disminución en el otro.

En el capítulo 4 optimizamos también en el tiempo, obteniendo protocolos

que nos indican no sólo cuanta droga suministrar, sino también cuándo hacerlo para minimizar los objetivos planteados. En este caso observamos mejores resultados. Si $w_1 = 0.3$ y $w_2 = 0.7$, encontramos un protocolo optimal C_{1e} , tal que $f_1(C_{1e}) = 4.0813 \times 10^9$ células cancerosas·día y $f_2(C_{1e}) = 78.6155$ mg; si $w_1 = 0.5$ y $w_2 = 0.5$, encontramos un protocolo optimal C_{2e} tal que $f_1(C_{2e}) = 3.1765 \times 10^9$ células cancerosas·día y $f_2(C_{2e}) = 95.1644$ mg; y si $w_1 = 0.7$ y $w_2 = 0.3$, encontramos un protocolo optimal C_{3e} tal que $f_1(C_{3e}) = 2.4970 \times 10^9$ células cancerosas·día y $f_2(C_{3e}) = 113.3877$ mg.

En este caso todas las drogas deben suministrarse de mayor a menor, siendo el cisplatino la droga con concentraciones más altas. Esto posiblemente se deba a que posee una vida media más alta que las demás drogas, las cuales entre sí tienen una vida media similar.

En el capítulo 5 consideramos un modelo discreto para describir la dinámica de un tumor sometido a terapia. Con éste, se modela el hecho de que el tumor está constituido por dos subpoblaciones: una sensible a la terapia, P_1 , y otra resistente a la misma, P_2 . Como ya explicamos, P_1 constituye la mayor parte del tumor, y cuando se aplica una terapia destinada a erradicar el tumor, ésta elimina las células sensibles. Entonces, la población P_2 puede dominar a la población P_1 , quedando, después de un período de tiempo, un tumor constituido principalmente por células resistentes. Esto sugiere la necesidad de protocolos que mantengan el tumor acotado en el tiempo, es decir que no le permitan crecer demasiado para no comprometer la vida del paciente, pero que tampoco lo hagan decrecer mucho para evitar el efecto antes mencionado.

Entonces, aplicamos la teoría de viabilidad a un tumor caracterizado por los parámetros de la tabla 5.1, y consideramos las siguientes restricciones para las poblaciones P_1 , P_2 y la terapia a : $(P_1(t), P_2(t)) \in [300, 600] \times [0, 200]$ mm³, $a(t) \in [0, 50]$ mg/kg, $\forall t \in [0, T]$. T es el tiempo final de la terapia, nosotros consideramos dos situaciones: $T = 21$ y $T = 110$.

Para el primer caso, los resultados numéricos arrojan una aproximación, $\mathbb{V}iab(0)_n \neq \emptyset$, del núcleo de viabilidad (Fig. 5.5). Hemos exhibido tres controles. Uno implica suministrar drogas todos los días, comenzando con una dosis alta, y luego pequeñas dosis de manera casi constante. Los otros dos sólo suministran drogas en dosis relativamente altas, en tres ocasiones. Para la terapia de 110 días encontramos que $\mathbb{V}iab(0)_n \neq \emptyset$, y resultados similares, en cuanto a la forma de suministrar las drogas, a los hallados cuando $T = 21$.

Finalmente, para la terapia de 21 días, consideramos la posibilidad de que la población sensible pueda mutar durante la misma, haciéndose más resistente. Entonces, calculamos una aproximación numérica del núcleo de viabilidad robusto, $\mathbb{V}iab_1(0)_n$, encontrando que $\mathbb{V}iab_1(0)_n \subset \mathbb{V}iab(0)_n$ y que $\mathbb{V}iab(0)_n \neq \emptyset$. Esto indica que aún mutando P_1 , existen condiciones iniciales,

$(P_1(0), P_2(0))$, para las cuales existen terapias que mantienen el tumor acotado los 21 días.

En el capítulo 6 trabajamos con un modelo que describe al tumor, $P(t)$, siguiendo una dinámica gompertziana; pero con una capacidad de soporte $q(t)$ variable en el tiempo. Según este modelo, $q(t)$ representa el tamaño máximo del tumor sustentable por la angiogénesis en el tiempo t .

En este capítulo consideramos dos puntos. Primero un problema de optimización con dos objetivos, también denotados f_1 y f_2 , que tienen que ver con minimizar el tamaño del tumor a lo largo de la terapia, y con minimizar la cantidad de drogas suministradas. Por otro lado reescribimos la dinámica del tumor para considerar un problema de viabilidad en el sentido de que investigamos si es posible hacer que el tumor y la angiogénesis sigan curvas preestablecidas.

Los resultados numéricos obtenidos vienen de aplicar el modelo a un tumor caracterizado por los parámetros de la tabla 6.1., con condición inicial $P(0) = 12000 \text{ mm}^3$ y $q(0) = 15000 \text{ mm}^3$, y considerando terapias de 7 y 30 días. En cuanto al problema de optimización, calculamos una aproximación del frente de Pareto y exhibimos varios puntos optimales que provienen de ponderar con diferentes pesos los objetivos f_1 y f_2 . Éstos nos sugieren que el control correspondiente al tumor debe suministrarse de mayor a menor. En cuanto a la terapia correspondiente a la angiogénesis, encontramos que debe suministrarse de manera relativamente constante a lo largo de la terapia.

Respecto al problema de viabilidad, si deseamos que el tumor decaiga linealmente hasta alcanzar el valor $P(6) = 8000 \text{ mm}^3$, y que la angiogénesis decaiga exponencialmente hasta alcanzar el valor $q(6) = 400 \text{ mm}^3$; entonces, el control correspondiente al tumor se debe suministrar de mayor a menor durante la terapia. Por otro lado, el control correspondiente a la angiogénesis, debe suministrarse de menor a mayor.

En el capítulo 7, donde trabajamos con un modelo para leucemias, hemos demostrado que es conveniente minimizar el número de células linfáticas cancerígenas, L , junto a la cantidad de drogas suministradas, en vez de proponer minimizar los anteriores objetivos y maximizar el número de células normales N . Esto se debe a que si minimizamos L , entonces N aumenta naturalmente. Los resultados numéricos indican que en todos los casos la terapia se aplica de mayor a menor.

En el capítulo 8 proponemos un modelo gompertziano continuo en el tiempo, que contempla la dinámica de un tumor sometido a terapia. El tumor se supone constituido por dos clases de células: células sensibles a la terapia y células resistentes, estas últimas presentes desde antes de la terapia. Allí tratamos el problema de mantener el tumor tratable a lo largo del tiempo mediante protocolos optimales que se obtienen de minimizar la entropía del

tumor, manteniéndolo acotado en el primer caso, y minimizar el tamaño final del tumor manteniendo acotada la entropía después. Los experimentos numéricos proporcionan resultados positivos en tal dirección y demuestran que es mejor minimizar el tamaño final del tumor manteniendo acotada la entropía.

Finalmente, en el capítulo 9 utilizamos un modelo basado en agentes para modelar la dinámica de un tumor. Hemos arribado a conclusiones generales similares a las encontradas en los capítulos 5 y 8 respectivamente. Además hemos observado que las terapias deben eliminar preferentemente células activas-sensibles, de lo contrario no serán efectivas.

Es digno de destacar la correlación existente entre los resultados obtenidos por el modelo basado en agentes y el modelo 8.3.

Bibliografía

- [1] Álvarez R. Modelos matemáticos en biología: un viaje de ida y vuelta. Bol. Soc. Esp. Mat. Apl. pp. 1-40 (2000).
- [2] Barrea A., Hernández M.. Fuzzy Multiobjective Optimization for Chemotherapy Schedules. Mathematics Applied in Science and Technology. ISSN 0973-6344 Vol. 4, pp. 41-49, N° 1 (2012).
- [3] Barrea A., Hernández M. Pareto Front for Chemotherapy Schedules. Applied Mathematical Sciences. Vol. 6, N° 116, pp. 5789 - 5800 (2012).
- [4] Barrea A., Hernández M. La Teoría de Control Aplicada a Quimioterapia Contra el Cáncer. 11vo Simposio Argentino de Investigacion Operativa, SIO (2013)
- [5] Barrera J., González J., López J., Cardoso F. Células madre y cáncer: dilucidando el origen de la célula madre tumoral. REV MED UNIV NAVARRA. Vol. 51, N° 2, pp. 14-17 (2007).
- [6] Bartha K., Rieger H. Vascular Network Remodeling Via Vessel Cooption, Regresion and Growth in Tumors. Journalof Theoretical Biology Vol. 241, pp. 903-918 (2006).
- [7] Beckman R., Schemmann G. and Yeang C. Impact of Genetic Dynamics and Single-Cell Heterogeneity on Development of Nonstandard Personalized Medicine Strategies for Cancer. PNAS Vol. 109, N° 36, pp. 14586-14591 (2012).
- [8] Bonate, P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Second Edition. Springer (2011).
- [9] Bonder J., Groisman P.. Explosiones en Ecuaciones Diferenciales Estocásticas. FCEyN, UBA (2005).

- [10] Boondirek A., Lenbury Y., Wong-Ekkabut J., Triampo W., Tang I. and Picha P. A Stochastic Model of Cancer Growth with Immune Respose. *Journal of the Korean Physical Society*, Vol. 49, N° 4, pp. 1652 - 1666 (2006).
- [11] Branke J., Deb K., Miettinen K., Slowinsky R. *Multiobjective Optimization. Interactive and Evolutionary Approaches*. Ed. Springer (2008).
- [12] Costanza V., Rivadeneira P., Biafore F., DAttellis, C.E. Taking Side-Effects Into Account for HIV Medication. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* Vol. 57, pp. 2079-2089 (2010).
- [13] Costanza V., Rivadeneira P.S., Biafore F.L., D Attellis, C.E. Optimizing thymic recovery in HIV patients through multidrug therapies *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 8, pp. 90-97 (2013).
- [14] Capazo C., Bckstein D. *An Introduction to Continuous-Time Stochastics Processes. Theory, Models and Applications to Finance, Biology and Medicine. Second Edition*. Ed. Birkhäuser (2012).
- [15] Chapel L., Deffuan G., Martin S. and Mullon C. Defining Yield Policies in a Viability Approach. *Ecological Modeling* Vol. 2, N° 2, pp. 10-15 (2008).
- [16] Chen J., Huang J., Lo L. Viable Control For Uncertain Nonlinear Dynamical Systems Described by Differential Inclusions. *J. Math Appl.*, Vol. 315, pp. 41-53 (2006).
- [17] Chinchuluun A., Pardalos P., Enkbhat R. *Optimizacion and Optimal Control. Theory and Applications*. Ed. Springer (2010).
- [18] Curtis H., Barnes, H. *Biología. Séptima Edición*. Ed. Panamericana. (2005).
- [19] Deffuant G., Gilbert N. *Viability and Resilience of Complex Systems*. Ed. Springer (2011).
- [20] Deffuant G., Chapel L. and Martin S. Approximating Viability Kernels with support vector machines. *IEEE Transaction on Automatic Control*, Vol. 52, N°5, 933-937 (2007).
- [21] De Lara M., Doyen L. *Sustainable Management of Natural Resources. Mathematical Models and Methods*. Springer (2008).

- [22] d'Onofrio A., Ledzewicz U., Maurer H., Schättler H. On Optimal Delivery of Combination Therapy for Tumors. *Mathematical Biosciences* Vol. 222, pp. 13-26 (2009).
- [23] Ehrgott M. *Multicriteria Optimization*. Second Edition. Ed. Springer (2005).
- [24] Eikenberry S., Thalhauser C., Kuang Y. Tumor-Immune Interaction, Surgical Treatment, and Cancer Recurrence in a Mathematical Model of Melanoma. *Plos Computational Biology*, Vol. 5, pp. 7-18 (2009).
- [25] Evans L. *An Introduction to Stochastic Differential Equations*. Version 1.2. Department of Mathematics. UC Berkeley.
- [26] Feller W. *An Introduction to Probability Theory and Its Applications*. Third Edition Ed. John Wiley and Sons (1957).
- [27] Fister K., Panetta J. Optimal Control Applied To Cell-Cycle Specific Cancer Chemotherapy. *Appl. Math.*, Vol. 60, N° 3, pp. 1059-1072 (2000).
- [28] Franziska M., Timhoty H., Iwasa Y., Branford S., Shah N., Sawyers C., Nowak M. Dynamics of Chronic Myeloid Leukaemia. *Nature*, pp. 1267-1269 (2005).
- [29] Gatenby R., Gillies R. Adaptive Therapy. *Cancer Research*, Vol. 69, pp. 4894-4903 (2009).
- [30] Gatenby R., Frieden R. Application of Information Theory and Extreme Physical Information to Carcinogenesis. *Cancer Research*; Vol. 62, pp. 3675-3684 (2002).
- [31] Goel N., Richterdyn N. *Stochastics Models in Biology*. ACADEMIC-PRESS (1974).
- [32] Goldie J. and Coldman A. A Mathematic Model for Relating the Drug Sensitivity of Tumors to Their Spontaneous Mutations Rate. *Can. Treat. Rep.*, Vol. 63, pp. 1727 - 1733 (1979)
- [33] Gómez J., Moya F. A Gneralization of The Log-Normal and Gompertz Stochastic Processes as Itô Processes. Departamento de Métodos Cuantitativos para la Economía. Facultad de Economía y Empresa. Universidad de Murcia (2001).

- [34] González J., Rondón I. Cancer and nonextensive Statistics. *Physica A*, Vol. 369, 645-654 (2006).
- [35] Gonzales J., Vladar H, Robolledo M. New Late-Intensification Schedules For Cancer Treatmens. *Medicina, Acta científica Venezolana*, Vol.54, pp. 263-273 (2003).
- [36] Guigue A., Ahmadi M., Hayde M., Langlois R. A Discrete Dynamic Programming Aproximation To The Multiobjective Deterministic Finite Horizon Optimal Control Problem. *Control Optimization*, Vol. 18, N° 4, 2581-2599 (2009).
- [37] Gunn S. Support Vector Machines for Classification and Regression. University OF Souyhampto (1998).
- [38] Han-Fun Chen. Stochastic Approximation and Its Applications. Kluwer Academic Publishers (2003).
- [39] Hartmann A. Rieger H. Optimization Algorithms in Physics. Ed. Wiley-VCH (2002).
- [40] Held H. Shape Optimization under Uncertainty from a Stochastic Programming Point of View. VIEWEG+TEUBNER RESEARCH (2009)
- [41] Hestenes M. Calculus of Variations and Optimal Control. Ed. Jhon Wiley and Sons (1966).
- [42] Higham D. An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations, Vol. 43, N° 3, pp. 525-546 (2001)
- [43] Hong-Zhong Huang, Ying-Kui Gu, Xiaopong Du. An Interactive Fuzzy Multiobjective Optimization Method for Engineering Design. *Engineering Applications of Artificial Intelligence* Vol. 19, pp. 451-460 (2006).
- [44] Hull D. Optimal Control Theory for Applications. Ed. Springer (2003).
- [45] Jameel A., Sadeghi A. Solving Nonlinear Programming Problem in Fuzzy Environment. *Int. J. Contemp. Math. Sciences*. Vol. 7, N° 4, pp. 159-170 (2012).
- [46] Joffé E. Puricelli L. Alonso D. Biología Tumoral. Claves Celulares y Moleculares el Cáncer. Eudeba (2008).

- [47] Källén A. Computational Pharmacokinetics. Chapman and Hall/CRC (2008).
- [48] Kansal A., Torquato S., Harsh G., Chiocca E. and Deisboeck T. Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using a Three - Dimensional Cellular Automaton. *J. theory. Biol.*, Vol. 203, pp. 367 - 382 (2000).
- [49] Konak A., Coit D., Smith A. Multiobjective Optimization Using Genetic Algorithms: A tutorial. *Reliability Engineering and System Safety* Vol. 91, pp. 992-1007 (2006)
- [50] Korshunov M. *Funadamentos Matemáticos de la Cibernética*. Ed. Mir (1980).
- [51] Laird A. Dynamics of Tumor Growth: Comparasion 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).
- [52] Ledzewics U., Schättler H. Optimal Bang-Bang Control for a Two-Compartment Model in Cancer Chemoterapy. *Journal of Optimization Theory and Applications*. Vol. 114, N° 3, pp. 609-637 (2002).
- [53] Lozovanu D., Pickl S. Optimization and Multiobjective Control of Time-Discrete Systems. *Dynamic Networks and Multilayered Structures*. Ed. Springer (2009).
- [54] Macal C. and North M. Tutorial on agent-based modelling and simulation. *Operational Research Society*, Vol. 4, pp. 151 - 162 (2010).
- [55] Manski C. Vaccination With Partial Knowledge Of External Effectiveness. Department of Economics Institute For Policy Research, Northwestern University, Evanston, pp. 3953-3960 (2009).
- [56] Marler R., Arora J. Survey of Multi-Objective Optimization Methods for Engineering. *Struct. Multidisc. Optim.* Vol 26, pp. 369-395 (2004).
- [57] Martin R., Teo k. Optimal Contro of drug administration in cancer chemotherapy. World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hon Kong (1994).
- [58] McCall J., Petrovski A. A Decision Support System for Cancer Cheotherapy Using Genetic Algorithms. *Proceedings of the International Conference on Computational Intelligence for Modelling, Control and Automation*. Vol. 1 IOS Press, pp. 65-67 (1999).

- [59] Medina J. La simulación basada en agentes: una nueva forma de explorar los fenómenos sociales. *Reis*, Vol. 136, pp. 91-110 (2011).
- [60] Moog C., Perdon A. *Non Linear Control Systems*. Ed. Springer (1999).
- [61] Moore H., Li N. A Mathematical Model For Chronic Myelogenous Leukemia and T Cell Interaction. *Journal of Theoretical Biology* Vol. 227, pp. 513-523 (2004).
- [62] NetLogo 5.0.3 User Manual (2012).
- [63] Norton L. A Gompertzian Model of Human Breast Cancer Growth. *Cancer Research* Vol. 48, pp. 7067-7071 (1988).
- [64] Nualart D. *Cálculo Estocástico*. Universidad de Barcelona. (2011).
- [65] Oksendal B. *Stochastic Differential Equations. An Introduction with Applications*. Fifth edition. Springer (2000).
- [66] Olinick M. *Tumor Growth Models* (2009).
- [67] O'Neill D., Peng T., Payne J. A Three-State Mathematical Model of Hyperthermic Cell Death. *Annals of Biomedical Engineering*. Vol. 39, N° 1, pp. 570-579 (2010).
- [68] PANETTA, John Carl. A mathematical model of drug resistance: heterogeneous tumors. *Mathematical biosciences*, Vol. 147, N° 1, pp. 41-61 (1998).
- [69] Papoulis A. *Random Variables and Stochastic Processes*. Probability. Third Edition. McGraw-Hill, (1991).
- [70] Patanarapeelert K., Frank T., Tang I. From a Cellular Automaton Model of Tumor-Immune Interactions to its Macroscopic Dynamical Equation: A Drift-Diffusion Data Analysis Approach. *Mathematical and Computer Modelling* Vol. 53, pp. 122-130 (2011).
- [71] Pereyra V., Saunders M., Castillo J. Equispaced Pareto Front Construction for constrained bi-objective optimization. *Mathematical and Computer Modelling*, pp. 1-11 (2010).
- [72] Pereyra V. Fast Computation of Equispaced Pareto Manifolds and Pareto Fronts for Multiobjective Optimization Problems. *Mathematical and Computers in Simulation* Vol. 79, pp. 1935-1947 (2009).

- [73] Petrovski A., McCall J. Multiobjective Optimisation of Cancer Chemotherapy Using Evolutionary Algorithms. Springer (2001).
- [74] Reis E., Santos L. and Pinho S. A Cellular Automata Model for Avascular Solid Tumor Growth Under The Effect of Therapy. *Physica A*, Vol. 388, pp. 1303 - 1314 (2009).
- [75] Rincon L. Introducción a Los Procesos Estocásticos. Dpto. de Matemática: Facultad de Ciencias UNAM. Circuito Exterior de CU. Versión: Enero (2011).
- [76] Rozanov. Procesos Aleatorios. Ed. Mir. (1973).
- [77] Sakawa M. Genetics Algorithms and Fuzzy Multiobjective Optimization. Kluwer Academic Publishers (2002).
- [78] Shih C., Chang C. Pareto Optimization of Alternative Global Criterion Method for Fuzzy Structural Design. *Computers and Structure*. Vol. 54, N° 3, pp. 455-460 (1995).
- [79] Simpson L. and Loya H. Kinetic Parameters and Growth Curves for Experimental Tumor Systems. *Cancer Chemother* 54, 143-174 (1970).
- [80] Solis F. and Delgadillo S. Discrete Modeling of Aggressive Tumor Growth With Gradual Effect of Chemotherapy. *Mathematical and computer Modelling*, pp. 1-8 (2011).
- [81] Sullivan P. and Salmon S. Kinetics Parameters of Tumor Growth and Regression in IgE Multiple Myeloma, Vol. 51, pp. 1697-1708 (1972).
- [82] Todorov Y., Fimmel E., Bratus A., Semenov Y., Nuernenberg F. An Optimal Strategy For Leukemia Therapy: A Multiobjective Approach (2011).
- [83] Tomasetti, C. and Levy, D. An elementary approach to modeling drug resistance in cancer. *Mathematical Biosciences and Engineering*, Vol. 7, N° 4, pp. 905-923 (2010).
- [84] Vankampen N. Stochastic Processes in Physics and Chemistry. Third Edition. (2002).
- [85] Welling M. Support Vector Machines. Department of Computer Science. University of Toronto. (2008).

- [86] Wise S., Lowengrub J., Frieboes H., Cristini V. Three-Dimensional Multispecies Nonlinear Tumor Growth Model and Numerical Method. *Journal of Theoretical Biology* Vol. 253, pp. 524-543 (2008).
- [87] Villasana M., Ochoa G., Aguilar S. Modeling and Optimization Of Combined Cytostatic and Citotoxic Cancer Chemotherapy. *Artificial Inteligence in Medicine*, Vol. 50, pp. 163-173 (2010).
- [88] V.T. DeVita Jr. *Principles of Chemotherapy in Cancer*. Eds. Lippincott, Philadelphia (1985).
- [89] Xu, J., Zhou, X. A Class of Multi-Objective Expected Value Decision-Making Model With Birandom Coefficients and its Application to Flow Shop Scheduling Problem. *Information Sciences* Vol. 179, pp. 2997-3017 (2009).
- [90] Yamano T. Statical Ensemble Theory of Gompertz Growth Model. *Entropy*, Vol. 11, pp. 807-819 (2009).
- [91] Yang J., Li D. Normal Vector Identification and Iterative Tradeoff Analysis Using Minimax Formulation in Multiobjective Optimization. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics-Part A: Systems and Humans* Vol. 32, N° 3, pp. 305-319 (2002).
- [92] Zitzler E., Laumanns M., Thiele L. SPEA2: Improving the Strength Pareto Evolutionary Algorithm. *TIK-Report* Vol. 103, pp. 1-21 (2001).
- [93] ZUR WIESCH, Pia Abel, et al. Population biological principles of drug-resistance evolution in infectious diseases. *The Lancet infectious diseases*, Vol. 11, N° 3, pp. 236-247 (2011).

