

**Recenzja trzeciej wersji rozprawy doktorskiej mgra Piotra Bajgera p.t.  
"In search of concise mathematical description  
of drug-resistant tumor growth"**

Powtórzę w skrócie zawartość rozprawy opisaną już w pierwszej recenzji. W pierwszych dwu rozdziałach autor formułuje motywacje i cele swoich badań oraz daje krótkie wprowadzenie w terminologię i modele stosowane przy opisie wzrostu nowotworu. W Rozdziale 3 badany jest model wzrostu nowotworu przy założeniu, że składa się on z dwu populacji: lekowrażliwej i lekoodpornej. Sprowadza się on do układu dwu równań różniczkowych pierwszego rzędu, tzw. konkurencyjnego układu Lotki-Volterra, z prawą stroną w formie funkcji logistycznych. Taki układ jest stosowany w ekologii przy opisie dynamiki dwu współzależnych populacji korzystających z tego samego zasobu. Jako wstępna analiza badany jest wzrost z lekiem dozowanym w stałej dawce. Sprowadza się to do badania punktów stacjonarnych otrzymanego układu dynamicznego, ich stabilności i portretu fazowego układu. Celem głównym jest optymalne sterowanie dozowaniem leku (chemoterapii) w celu ograniczenia wzrostu nowotworu z szczególnym naciskiem ograniczenia wzrostu frakcji lekoodpornej. Autor wyznacza jako główną motywację opanowanie zjawiska nabytej lekoodporności i stawia cel ograniczenia dawek leku. W dalszych dwu rozdziałach podobne badania przeprowadza się dla modeli rozszerzonych.

W trzeciej wersji rozprawy zostały wniesione poprawki, które usuwają nieuzasadnione formalnie w pracy stwierdzenia o sterowaniu optymalnym w rozważanym problemie. Dodano natomiast pewne wyniki obliczeń numerycznych, które popierają tezę, że sterowanie optymalne ma scenariusz sugerowany w wcześniejszych wersjach w pracy. W ten sposób uzasadnienie optymalności proponowanego sterowania opiera się głównie na symulacjach numerycznych.

By dokładniej opisać sytuację przypomnę, że rozważany był 2-wymiarowy konkurencyjny układ typu Lotki-Volterra z skalarnym sterowaniem oraz jego modyfikacje. Dopuszczalne wartości sterowania  $u(t)$  należą do odcinka  $[0,1]$ . Przy wyborze pewnej funkcji celu (funkcjonał całkowity) postulowano, że optymalne sterowanie w problemie Bolza na rozważanym odcinku składa się z trzech pododcinków: " $u(t)=1$ " - "sterowanie osobliwe" - " $u(t)=1$ ". Optymalne momenty przełączeń pomiędzy tymi trzema etapami wyznaczano numerycznie. Sterowanie osobliwe to zależne od czasu sterowanie o wartościach wewnątrz odcinka, wyliczone w postaci sprzężenia zwrotnego z Zasady Maksimum Pontriagina (ZMP).

Zasada Maksimum jest głównym teoretycznym narzędziem w analizie problemu optymalności i daje warunki konieczne na optymalność sterowania. Wynika z niej, że sterowanie optymalne (o ile istnieje) składa się odcinków tzw. "bang-bang", gdzie ma ono wartości  $u = 0$  lub  $u = 1$ , oraz z odcinków "osobliwych" o wartościach pośrednich, gdzie jego ogólna postać może być wyliczona wg. pewnej procedury. Zasada ta nie określa jednak ile sterowanie optymalne może mieć przełączeń i w jakiej kolejności mają występować sterowania ze zbioru trzech możliwych  $u = 0, 1$ , "osobliwe" (może teoretycznie mieć nawet nieskończoną ilość przełączeń).

W części teoretycznej rozprawy dla modelu uproszczonego rozważanego w Rozdziale 3 pokazano, że sterowanie optymalne musi spełniać następujące dwa warunki konieczne.

W1. Na ostatnim odcinku musi być  $u = 1$  (wynika to natychmiast z ZMP). Ten warunek jest też spełniony w Rozdziale 4.

W2. Nie może wystąpić przełączenie z sterowania osobliwego na  $u = 0$ . To wymagało oddzielnej analizy matematycznej.

To ograniczało możliwe scenariusze optymalności ale nie dowodziło, że optymalne sterowanie składa się z trzech odcinków 1 - osobliwe - 1. Wyniki numeryczne również tego nie dowodziły. W mojej poprzedniej recenzji zamieściłem następującą uwagę. "Aby potwierdzić numerycznie tezę autora o scenariuszu  $u=1$ , "osobliwe",  $u=1$  jako optymalnym należałoby porównać wyniki optymalizacji dla innych dopuszczalnych (według powyższych wskazań teoretycznych) scenariuszy z większą liczbą przełączeń i wykazać, że dają one większe wartości funkcji kosztu."

To, przynajmniej w części, jest wykonane w obecnej wersji pracy. Mianowicie w Rozdziale 3, str. 41, autor dołączył Tabelę 4.1 zawierającą optymalne wartości funkcji kosztu dla zadanych scenariuszy sterowania zawierających od zera do 4 przełączeń. Z tej tabeli wynika, że optymalnym scenariuszem jest wcześniej sugerowany " $u(t)=1$ " - "osobliwe" - " $u(t)=1$ " lub takie, które go zawierają jako degenerację (skrócenie pododcinka lub pododcinków do zera).

Tu jednak nasuwają się dwie wątpliwości.

1. Łatwo sprawdzić, że dla 4 przełączeń występuje 8 scenariuszy spełniających warunki konieczne  $W_1$  i  $W_2$  ustalone przez autora. Autor podaje wyniki wyliczeń numerycznych jedynie dla 5-ciu z nich, pomijając scenariusze: S-1-O-S-1, 0-S-1-S-1 oraz 1-S-1-S-1. Gdyby okazało się, że dają one te same wartości przez degenerację do 1-S-1, byłby to dodatkowy argument za tezę autora. Ich pominięcie przy uwzględnieniu scenariuszy 1-0-1-S-1, 0-1-0-S-1 oraz 1-S-1-0-1 z taką właśnie cechą jest dziwne i może budzić podejrzenia, że mogą one dać wartości niższe niż ta uważana za optymalną. Po zajrzeniu do pracy "Competition between populations ...", na której opiera się Rozdział 3 rozprawy można stwierdzić, że wymienia się w niej 8 scenariuszy, jednak dla żadnego z nich wyliczenia nie są wykonane. Jest w niej jedynie stwierdzenie, że takie scenariusze przy optymalizacji degenerują się do scenariuszy z mniejszą ilością przełączeń. To zdanie jest jednak w sprzeczności z wyliczeniami z Tabeli 4.1 z której wynika, że scenariusz 1-0-1-0-1 nie redukuje się do żadnego z mniejszą ilością przełączeń bo takie do których mógłby się zredukować mają wyższy koszt optymalny.

2. Drugie pytanie związane jest z celem rozprawy wyrażonym pod koniec Rozdziału 1.2 jakim miało być wykazanie, że tzw. metronomiczne dawkowanie leku (ciągłe podawanie pośrednich dawek) może dać lepsze wyniki niż okresowe podawanie maksymalnej dopuszczalnej dawki pierwszego dnia z dość długą przerwą przed następną dawką. Ta druga strategia pojawia się w Tabeli 4.1 w jedynie dwu wynikach: scenariusz z dwoma przełączeniami 1-0-1 daje wartość minimalną większą od scenariusza 1-S-1 o niecałe 18% a jego przedłużenie do 4 przełączeń 1-0-1-0-1 daje minimalną wartość funkcji kosztu już jedynie o 5.15% większą od scenariusza 1-S-1. Nasuwa się przypuszczenie, że wydłużanie takiego sterowania bang-bang do 6-ciu przełączeń 1-0-1-0-1-0-1 lub 8-miu i dalej (otrzymamy nierosnący ciąg minimalnych wartości) da w końcu wartość minimalną niższą niż ta dla 1-S-1. Ta ewentualność nie została jednak zbadana co osłabia argumentację za przewagą metronomicznego dawkowania.

W Rozdziale 4 podobne pytania i wątpliwości nasuwają się po lekturze Tabeli 4.2, dodane w obecnej wersji, gdzie przytacza się wartości minimalne funkcjonału obliczone dla możliwych scenariuszy zawierających nie więcej niż 4 przełączenia. Ponownie nie dla wszystkich takich scenariuszy podano wartości minimalne i ponownie scenariusz 1-0-1-0-1 daje wartość bliską wartości scenariusza 1-S-1.

Jako argument za optymalnością autor stwierdza, że obliczenia numeryczne wskazują, że warunki konieczne optymalności zdefiniowane przez Zasadę Maksimum Pontriagina są w przybliżeniu spełnione dla wskazanego rozwiązania  $u=1$ , "osobliwe", 1 oraz optymalnych dla tego scenariusza czasów przełączeń (nie przytacza jednak wyników tych wyliczeń).

W Rozdziale 5 nie dokonano zmian ale w skrócie opiszę jego zawartość. Analizuje się tu, w sposób numeryczny, najciekawszy i najbardziej pełny model rozwoju nowotworu, gdzie tzw. zasób  $K$  nowotworu (modelujący stopień ukrwienia tkanki) jest zmienny w czasie i może rosnąć pod wpływem samego nowotworu, co jest nazywane angiogenezą. Dodatkowym elementem w stosunku do Rozdziałów 3 i 4 jest dodanie w modelu tzw. współczynników konkurencji, równym wcześniej jedności. Otrzymuje się trójwymiarowy nieliniowy układ dynamiczny z sterowaniem. W pierwszej kolejności badane są własności takiego układu dynamicznego przy stałej wartości sterowania. W zależności od wartości parametrów układ może mieć jeden punkt równowagi (stabilny) lub trzy takie punkty (dwa stabilne i jeden niestabilny, typu siodło). Drogą obliczeń numerycznych pokazuje się w jakim zakresie parametrów konkurencji następuje bifurkacja między tymi dwoma portretami przy zmianie wartości sterowania. Również przez takie obliczenia wskazana jest wartość stałego sterowania minimalizująca pełną "objętość"  $N_1 + N_2$  nowotworu w punkcie równowagi. Wykazuje się, że po przekroczeniu pewnej krytycznej wartości sterowania może nastąpić skok do punktu równowagi z znacznie większą pełną objętością, występuje też zjawisko histerezy.

W krótkim paragrafie w Rozdziale 5.3.2 porusza się problem maksymalizacji czasu przeżycia. Autor stwierdza, że w istotnym zakresie parametrów dozowanie pośrednich dawek jest optymalne. Jednak w Rysunku 5.4(a) widoczne jest, że dla parametrów konkurencji równym jedności (jak w Rozdziałach 3 i 4) optymalne jest dozowanie maksymalne (może to być mylące biorąc pod uwagę, że zasób  $K$  nie jest w Rozdz. 4 stały). Przytoczone są obliczenia dla załedwie jednego warunku początkowego. To sprawia, że przytoczone wyniki nie są przekonujące.

Problem optymalnego sterowania nie jest analizowany w sposób teoretyczny z wyjątkiem pokazania, że sterowanie optymalne istnieje. Podane są natomiast wyniki wyliczeń optymalizacyjnych za pomocą otwartego języka modelowania Pyomo. Wykonano obliczenia dla wybranych losowo 400 wartości parametrów konkurencji i mutacji w modelu, w trzech wariantach wartości współczynników  $\beta_a, \beta$  wpływu sterowania (leku) i przy jednym warunku początkowym. Uzyskane wyniki wskazują na niewielki wpływ na strukturę sterowania optymalnego i jest ono postaci 1-S-1, jak postulowano wcześniej. Jednak fakt, że obliczenia są przeprowadzone zaledwie dla jednego warunku początkowego i nie jest on nawet podany w rozprawie osłabia znaczenie tych wyników.

**Ocena rozprawy.** W badaniach przedstawionych w rozprawie podjęto ambitną próbę wielostronnej analizy modelu który, w intencji autorów, może opisywać dynamikę rozwoju nowotworu i proces jego leczenia przy pomocy chemoterapii w sytuacji gdy zachodzi zjawisko występowania dwu frakcji nowotworu: lekowrażliwej i lekoopornej. Badania miały na celu sprawdzenie jakie sterowanie (dozowanie chemoterapii) w tym modelu doprowadzi do najlepszych wyników, w tym do utrzymania frakcji lekoopornej na możliwie akceptowalnym poziomie. Tezami publikacji na których oparta jest rozprawa były stwierdzenia, że jest to możliwe przy zarzuceniu dozowania impulsami maksymalnie dopuszczalnej dawki i zastąpienie takiej strategii dawką pośrednią stosowaną na odpowiednim odcinku czasu, po wstępnej dawce maksymalnej.

Całościowa ocena rozprawy sprawia trudności z kilku powodów.

Zawartość czysto teoretyczna nie jest wystarczająca dla uznania jej jako zadowalającej dla uzyskania stopnia doktora w zakresie matematyki. Przeprowadzona analiza dwu wersji modeli 2-wymiarowych i jednego 3-wymiarowego pod kątem istnienia, lokalizacji i stabilności punktów stacjonarnych była istotnie potrzebna jako wstęp do pełniejszego zrozumienia działania tych modeli przy stałym sterowaniu. Z punktu widzenia metod sprowadza się ona do rozwiązywania układu dwu lub trzech równań algebraicznych oraz studiowania wartości własnych macierzy jacobianowej w punktach równowagi i zastosowania klasycznego twierdzenia Lyapunova o stabilności takich punktów. Trudniejszy problem znalezienia optymalnego sterowania i analizy jego własności dla postawionego problemu optymalizacji wymagał zastosowania Zasady Maksimum Pontryagina, klasycznego od kilkudziesięciu lat narzędzia w problemach optymalnego sterowania. Daje on warunki pierwszego rzędu na optymalność sterowania i, przy wystarczająco prosto postawionym problemie, może doprowadzić do wyznaczenia takiego sterowania (o ile istnieje). Tutaj udało się wykorzystać te warunki, wraz z klasycznym warunkiem drugiego rzędu, by dla najprostszego modelu rozważanego w Rozdziale 3 wyprowadzić pewne cechy jakie powinno mieć optymalne sterowanie. To można uznać za najcenniejszy teoretyczny wynik rozprawy ale trudno całość wyników teoretycznych uznać jako odpowiadających poziomowi rozpraw doktorskich.

Jednak trzeba wziąć pod uwagę fakt, że autor mierzy się z problemem sformułowanym na potrzeby zastosowań i próbując go rozwiązać nie ma dużej swobody na wybranie takiej jego wersji, która dałaby się rozwiązać matematycznie "do końca". W braku wystarczających wyników teoretycznych stosuje się metody numeryczne. W rozważanej w Rozdziałach 3 i 4 wersji problemu dość łatwo jest je zaimplementować, sprowadza się to do zastosowania gradientowego algorytmu optymalizacji skończonej wymiarowej, gdzie dla obliczenia funkcji optymalizowanej należy złożyć z sobą rozwiązania równań różniczkowych 1-go rzędu na płaszczyźnie. W moim odczuciu ta analiza nie jest jednak wystarczająco pełna.

W Rozdziale 5 przeprowadzono analizę najbardziej ogólnego modelu rozpoczynając od zbadania istnienia i położenia punktów równowagi, ich stabilności, zmienności i bifurkacji przy zmianie stałego sterowania traktowanego jako parametr. Wymagało to analizy rozwiązań układu trzech równań nieliniowych gdzie, oprócz odpowiedniego wysiłku i zręczności rachunkowej, trzeba było posłużyć się wspomaganiami metod numerycznych w postaci dostępnych pakietów. Problem optymalizacji w całości jest potraktowany metodami numerycznymi, z wynikami podanymi w postaci trzech wersji rysunków/wykresów. Co jest nieco zaskakujące, w minimalizowanym funkcjonale celu nie pojawia się dodana do poprzednich modeli trzecia zmienna "zasobu", odpowiadająca za stopień ukrwienia tkanki. W tym wypadku nie wyprowadzono równań wynikających z Zasady Maksimum lecz do obliczeń optymalizacyjnych stosowano bezpośrednio język modelowania Pyomo.

Pozostaje jeszcze ostatni aspekt utrudniający ocenę rozprawy. Jest to fakt, że rozdziały pracy zawierające główne wyniki (Rozdz. 3, 4 i 5) są w około dziewięćdziesięciu procentach zbieżne z pracami wspólnymi z M. Bodziochem i U. Foryś (jedna z tych prac ukazała się, dwie pozostałe są wysłane do druku). Są to prace wymienione przez autora rozprawy w Rozdziale 1.4 mające tytuły "Competition between ..." (odpowiada Rozdziałowi 3 rozprawy), "Singularity of ..." (Rozdział 4 rozprawy) oraz "Theoretically optimal ..." (Rozdział 5 rozprawy). Po raz pierwszy spotykam się z sytuacją, gdy rozprawa doktorska nie wychodzi w sposób istotny poza wspólne prace z dwojgiem współautorów a przy tym nie znam wkładu tych autorów w te prace. Sądzę, że sytuacja ta powinna być oceniona przez komisję doktorską a nie przez pojedynczego recenzenta.

**Konkluzja.** Podsumowując powyższe uwagi mogę stwierdzić, że całość rozprawy, mimo słabości wymienionych wcześniej, można z wątpliwościami uznać jako zasługującą do rekomendowania jej do obrony jako rozprawy doktorskiej. Istotnym argumentem jest tu dla mnie fakt, że podejmuje ona problem mający modelować zjawiska występujące realnie w przyrodzie (rozpatrywany model może opisywać dynamikę i sterowanie zjawiskami bardziej ogólnymi niż opisany w rozprawie). To rekompensuje fakt, że poziom i wyniki czysto matematyczne (bez wyników numerycznych) nie są wystarczające. Sądzę, że rozprawa zasługuje na taką rekomendację gdy patrzy się na nią jak na dorobek i rozprawę kandydata do stopnia doktora. Tę konkluzję osłabia jednak fakt, że rozprawa oparta jest na trzech publikacjach wspólnych z dwoma współautorami i nie wychodzi w sposób istotny poza nie.

Warszawa, 9 września 2020 r.

Bronisław Jakubczyk  
Instytut Matematyczny PAN