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

W poprawionej wersji rozprawy zostały wniesione poprawki, które odpowiadają na moje dwa główne zastrzeżenia do pierwszej wersji. Autor odnosi się do kwestii istnienia sterowania optymalnego w rozważanym przez siebie problemie i dowodzi odpowiednie twierdzenie o istnieniu. W ten sposób wyniki o strukturze optymalnego sterowania niecałkowicie są zawieszone w próżni. Zostały też wniesione poprawki w Rozdziale 3, które wyeliminowały poprzednie mankamenty i sprawiły, że rozważania o osobliwym sterowaniu stały się zrozumiałe. Nie została uwzględniona uwaga, że twierdzi się w niej więcej niż zostało udowodnione.

Po wyjaśnieniu niejasności z Rozdziału 3 matematyczne (teoretyczne) wyniki rozprawy wydają się jasne. Można więc całościowo ocenić wyniki i bardziej jasno widać, że liczne stwierdzenia rozprawy nie są wystarczająco uzasadnione. W nowej wersji, podobnie jak w poprzedniej, występuje powtarzająca się teza, że na istotnym odcinku czasu sterowanie optymalne jest osobliwe, tzn. przyjmuje wartości we wnętrzu odcinka dopuszczalnych wartości a nie na jego brzegu. Dla rozpatrywanych wersji modelu ta teza nie jest w rozprawie ani w cytowanej literaturze udowodniona. Na niej jednak opierają się główne wyniki rozprawy.

By wyjaśnić ten problem w szczegółach przypomnę, że rozpatrywany model wzrostu nowotworu rozróżnia dwie jego "frakcje": lekowrażliwą i lekooporną. Optymalizując dozowanie leku autor przyjmuje w kryterium jakości (całkowy funkcjonał kosztu) składnik "kary" za zwiększanie frakcji lekoopornej. Autor podkreśla wielokrotnie, że celem analizy jest wykazanie, że "metronomiczne" dozowanie leku (zależne od czasu pośrednie między maksymalną a zerową dawki leku) mogą być optymalne według tego kryterium. Matematycznie ma to oznaczać, że wyznaczone teoretycznie lub numerycznie sterowanie optymalne w istotnej części czasu terapii jest tzw. sterowaniem osobliwym (termin ścisły w teorii sterowania optymalnego, tutaj oznaczający: nie osiągające maksimum ani minimum w zbiorze wartości sterowań). Ogólnie, sterowanie optymalne na pewnych odcinkach czasu może być typu "bang-bang" (przyjmuje wartości na brzegu zbioru dopuszczalnych wartości sterowania) a na innych może byś osobliwe.

Jednakże w rozprawie nie jest wykazane ani teoretycznie ani numerycznie (na ile rozumiem wyjaśnienia co do numerycznej procedury optymalizacji), że w sterowaniu optymalnym takie odcinki sterowania "osobliwego" istnieją. Jeśli takie sterowanie istnieje na pewnym odcinku czasu, analiza teoretyczna dokonana według znanego sposobu daje wzór na takie sterowanie osobliwe. Nie wykazuje jednak, że istnieją niepuste odcinki takiego sterowania. Autor twierdzi w Rozdziale 3.3.6, że wyniki numeryczne wskazują, jakie konkretnie może być optymalne sterowanie. Scenariusz tego sterowania ma składać się z trzech odcinków, na których kolejno sterowanie przyjmuje wartości: 1, "osobliwe", 1. Dalej, przy tym założeniu, optymalizacji podlegają jedynie dwa czasy przełączeń. Zatem numerycznie jest to optymalizacja funkcji dwu zmiennych, gdzie postać funkcji zależy od wszystkich parametrów modelu, funkcjonału kosztu i warunków początkowych. Optymalizacja tej funkcji następuje jedną z metod gradientowych.

Nie wiadomo jednak z góry ile sterowanie optymalne może mieć przełączeń i w jakiej kolejności powinny występować sterowania ze zbioru trzech możliwych $u = 0, 1, \text{"osobliwe"}$. Sterowanie optymalne może teoretycznie mieć nawet nieskończoną ilość przełączeń, jeśli wystąpi tzw. zjawisko Fullera. Z rozważań w części teoretycznej rozprawy wynika jedynie, że w sterowaniu optymalnym na ostatnim odcinku mamy $u = 1$ i przełączenie z sterowania osobliwego na $u = 0$ nie występuje w sterowaniu optymalnym. Autor stwierdza, że obliczenia numeryczne wskazują, że warunki konieczne optymalności zdefiniowane przez zasadę maksimum Pontryagina są w przybliżeniu spełnione dla wskazanego rozwiązania u=1, "osobliwe", 1 oraz optymalnych dla tego scenariusza czasów przełączeń. Nie przytacza jednak odpowiednich wyników tych wyliczeń. Dodatkowo, zasada maksimum podaje jedynie warunki konieczne optymalności. Zatem podane argumenty nie są wystarczające do uzasadnienia stwierdzenia w podsumowującym Rozdziale 3.4, akapity 2 i 3: "Together they show that: there exist locally optimal singular controls, ...". "The optimal control problem was then solved numerically to find a candidate for optimal control. It can be seen that the singular control does not only form part of the solution, but also is crucial in preserving the tumor in drug-sensitive state. As the singular arc appears due to the introduction of the non-linear resistance penalty in the objective function, this conclusion from the simplified model supports our hypothesis that intermediate chemotherapy dosage mitigates drug resistance". Ostatnie zdanie wskazuje na wagę jaką autor przywiązuje do wykazania istnienia pośredniego ("osobliwego") sterowania i dlatego poprawne wykazanie jego istnienia jest tu szczególnie ważne. Opisany mankament powtarza się w Rozdziałach 4 i 5.

Aby potwierdzić numerycznie tezę autora o scenariuszu u=1, "osobliwe", 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. Oczywiście, bez dalszych wyników teoretycznych o sterowaniu optymalnym dla tego modelu będą to jedynie potwierdzenia częściowe o optymalności danego scenariusza.

Aby praca została w pełni zaakceptowana jest, w mojej opinii, potrzebne usunięcie wymienionych wyżej wad. Jeśli nie będzie możliwe teoretyczne wykazanie, że odcinki osobliwego sterowania istnieją i sterowanie optymalne ma scenariusz u=1, "osobliwe", 1, potrzebne będą znacznie bardziej przekonujące wyniki numeryczne. Jeśli jednak nie da się takich uzyskać dla sugerowanego scenariusza, sformułowane tezy pracy muszą odpowiadać uzyskanym wynikom teoretycznym i numerycznym.

Warszawa, 7 marca 2020 r.

Bronisław Jakubczyk
Instytut Matematyczny PAN