

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgra Piotra Bajgera pt
"In search of concise mathematical description
of drug-resistant tumor growth"**

Rozprawa, napisana pod kierunkiem profesor dr hab. Urszuli Forys i dra hab. inż. Krzysztofa Fajarewicza, liczy prawie 90 stron i składa się z 5 rozdziałów oraz dwu krótkich dodatków. Główne rezultaty zawarto w Rozdziałach 3-5. Jak autor zaznacza we wstępie, większość jej wyników została opublikowana lub przesłana do publikacji w 5 pracach:

1 P. Bajger, M. Bodzioch, U. Forys, Singularity of controls in a simple model of acquired chemotherapy resistance. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*, 24(5):2039-2052, 2019.

2 P. Bajger, M. Bodzioch, U. Forys, Role of Cell Competition in Acquired Chemotherapy Resistance. *Proceedings of the 16th Conference on Computational and Mathematical Methods in Science and Engineering*, 1:132-141, 2016.

3 P. Bajger, M. Bodzioch, Hahnfeldts et al. model adapted for heterogeneous tumours, *Proceedings of the XXII National Conference of Applications of Mathematics in Biology and Medicine*, 13-18, 2016.

4 P. Bajger, M. Bodzioch, U. Forys, Theoretically optimal chemotherapy protocols: sensitivity to competition coefficients and mutation rates between cancer cells. Submitted to *Nonlinear Analysis: Real World Applications*.

5 P. Bajger, M. Bodzioch, U. Forys, Competition between subpopulations: preventing overall growth and domination of resistant subpopulation using optimal control. Submitted to *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*.

Ponieważ nie jestem kompetentny do oceny zawartości rozprawy pod kątem modelowania wzrostu nowotworów, ograniczę się głównie do jej matematycznych aspektów.

Opis wyników. Rozprawa dotyczy analizy uproszczonych modeli matematycznych rozwoju nowotworów z nabywanym efektem lekoodporności. Modele te składają z dwu nieliniowych równań różniczkowych typu Lotki-Volterra, gdzie zmiennymi są gęstości dwu rodzajów komórek rakowych: lekopodatnych oraz lekoodpornych. W ostatnim rozdziale wprowadza się dodatkową zmienną, pojemność zasobu (wcześniej stała), i dodatkowe równanie różniczkowe. Jest istotne, że autor ogranicza się do klasy nowotworów z istotnym lub decydującym, zmiennym w czasie, czynnikiem lekoodporności.

Po krótkim wstępie rozdział drugi wprowadza czytelnika w zwarty w sposób aspekty medyczne rozwoju nowotworu, chemoterapii i nabytej lekoodporności. Następnie sygnalizowane są rodzaje modeli rozwoju populacji jednogatunkowej oraz dwugatunkowej z interakcją, przy korzystaniu z tego samego ograniczonego zasobu. Wskazuje to na możliwość użycia równań typu Lotki-Volterra przy modelowaniu rozwoju dwu-rodzajowych komórek nowotworowych (podatnych i odpornych na leki).

W Rozdziale 3 analizowany jest model oparty na równaniach typu Lotki-Volterra z sterowaniem będącym wielkością dawki leku działającego jedynie na wzrost komórek lekopodatnych. Po znormalizowaniu stałych model ten ma postać

$$\dot{n}_1 = \lambda_1 n_1 (1 - n_1 - n_2) - n_1 u, \quad n_1(0) = n_1^0,$$

$$\dot{n}_2 = \lambda_2 n_2 (1 - n_1 - n_2), \quad n_2(0) = n_2^0,$$

gdzie $u \in [0, 1]$ jest sterowaniem. Autor zauważa, że zbiór

$$\Omega = \{n_1 \geq 0, n_2 \geq 0, n_1 + n_2 \leq 1\}$$

jest niezmienniczy i cała dynamika z dodatnimi n_1 i n_2 odbywa się w tym zbiorze. Następnie, zakładając, że sterowanie jest stałe w czasie, wylicza punkty równowagi zależne od wartości sterowania oraz sprawdza ich stabilność. W drugiej części rozdziału rozważa się zmienne w czasie sterowanie i wprowadza funkcjonal celu, który ma być minimalizowany. Znalezienie optymalnego sterowania napotyka na istotne trudności. Stosując zasadę maksimum Pontryagina jako warunek konieczny pierwszego rzędu

na optymalność łatwo sprawdza się, że optymalne sterowania mogą być typu „bang-bang” (tzn. przyjmować wartości na brzegu zbioru $[0,1]$) lub też być osobliwe (tzn. przyjmować wartości we wnętrzu tego zbioru) i wtedy można podać jawny wzór na ich postać. Przez zastosowanie warunku drugiego rzędu (tzw. warunku Legendre’a-Clebscha) udaje się ustalić, że jest to jedynie możliwe w obszarze gdzie $n_1 > n_2$. W dość kłopotliwych rachunkach pomocne jest użycie geometrycznych narzędzi z wielokrotnymi nawiasami Liego. Ta metoda szukania osobliwych sterowań i trajektorii była znana od dawna i jest dobrze opisana w monografii Urszuli Ledzewicz i Hansa Schatlera „Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies, Springer 2015, z której autor korzysta.

W tym rozdziale nie udaje się jednak znaleźć optymalnego rozwiązania. Udaje się natomiast ustalić, że każde sterowanie spełniające warunek konieczny w postaci zasady maksimum Pontryagina musi kończyć się „odcinkiem z pełną dawką leku”, tzn. z $u(t) = 1$. Drugą udowodnioną cechą jest to, że dla sterowania optymalnego skok z sterowania osobliwego na zerowe ($u(t) = 0$) nie jest możliwy. Krótkie symulacje numeryczne mogą wskazywać, że optymalne sterowanie rozpoczyna się od pełnej dawki, $u(t) = 1$, po czym następuje skok do fazy z sterowaniem „osobliwym”, zmiennym w czasie i dodatnim lecz istotnie mniejszym od 1, i końcowej fazie z pełną dawką. Numeryczny przykład podaje też czasy przełączeń między fazami.

W trakcie czytania tego rozdziału nie mogłem zgadnąć o ekstremum jakiej funkcji lub funkcjonau mówi się w „Proposition 8” bez czego odczytanie rozumowań na następnych kilku stronach nie było możliwe. Nie pomogła konsultacja z artykułem nr. 5, gdzie taki sam problem jest rozważany z tymi samymi rozumowaniami i gdzie występuje ten sam problem z niezdefiniowanym obiektem podlegającym ekstremalizacji. Wyjaśnienie uzyskałem w bezpośrednim spotkaniu z autorem, chodzi o funkcję będącą rozwiązaniem uwikłanym $n_2(n_1, c)$ równania $F_{arc}(n_1, n_2, c) = 0$. Pozostaje jednak do wykazania, że spełniony jest warunek $\partial F_{arc} / \partial n_2 \neq 0$ dla istnienia funkcji uwikłanej. Trzeba też zauważyć, że autor nie wspomina nic o możliwości nieistnienia optymalnego rozwiązania.

W Rozdziale 4 bada się te same problemy jak w Rozdziale 3 dla układu z mutacjami. Sprowadza się do wprowadzenia dodatkowych członów w równaniach, które przybierają postać

$$\dot{n}_1 = \lambda_1 n_1 (1 - n_1 - n_2) - \tau_1 n_1 + \tau_2 n_2 - n_1 u,$$

$$\dot{n}_2 = \lambda_2 n_2 (1 - n_1 - n_2) + \tau_1 n_1 - \tau_2 n_2.$$

Znajduje się punkty równowagi układu przy stałej wartości sterowania i podaje się warunki na ich stabilność/niestabilność. Następnie rozważa się problem optymalnego sterowania z tym samym kryterium jakości jak poprzednio i analizuje się własności optymalnego sterowania. Znowu, ściślej mówiąc, chodzi o sterowanie spełniające warunki konieczne na optymalność bo brak rozważań czy sterowanie optymalne istnieje. Główną konkluzją co do własności domniemanego sterowania optymalnego jest to, że musi się ono kończyć wartością maksymalną na odcinku końcowym.

Wspólną zaletą Rozdziałów 3 i 4 jest podanie równania na rodzinę trajektorii osobliwych

$$F_{arc}(n_1, n_2, c) = 0,$$

gdzie funkcja F_{arc} jest podana jawnym wzorem w zależności od parametrów układu i funkcjonau celu. Rodzina trajektorii jest parametryzowana parametrem rzeczywistym c będącym wartością Hamiltonianu w zasadzie maksimum. Wspólnym natomiast mankamentem jest to, że brak jest ustalenia, czy różniczka tej funkcji jest nieosobliwa (na szczęście jest), co gwarantowałoby regularność tak definiowanych krzywych (trajektorii osobliwych) a także wspomnianego wyżej warunku na istnienie funkcji uwikłanej. Ponieważ „Proposition 8” jest istotnym elementem w następujących po nim rozumowaniach o własnościach optymalnego sterowania, konieczne jest ustalenie, że założenie twierdzenia o funkcji uwikłanej jest spełnione.

Rozdział 5 (ostatni) poświęcony jest analizie modelu, gdzie dodatkową zmienną jest pojemność zasobu oznaczana literą K , zakładana jako stała unormowana do $K = 1$ we wcześniejszych rozdziałach. Zmienna K opisuje zjawisko angiogenezy polegające na wpływie komórek nowotworowych na dodatkowy chorobowy rozwój ukrwienia tkanki, co daje powoduje wzrost zasobu z którego korzystają komórki nowotworowe.

Model dynamiki ma tutaj najbardziej ogólną postać

$$\dot{N}_1 = \lambda_1 N_1 (1 - (N_1 + \alpha_{12} N_2)/K) - \tau_1 N_1 + \tau_2 N_2 - \beta_1 N_1 u,$$

$$\dot{N}_2 = \lambda_2 N_2 (1 - (N_1 + \alpha_{21} N_2)/K) + \tau_1 N_1 - \tau_2 N_2,$$

$$\dot{K} = -\mu K + b(N_1 + N_2) - d(N_1 + N_2)^{2/3} K - \beta K u,$$

bez normalizacji stałych. Postać równania na zmienną K została zaproponowana i uzasadniona w publikacji w czasopiśmie *Cancer Research* z roku 1999. Dodatkowo wprowadzone stałe dodatnie α_{12} i α_{21} w pierwszych dwu równaniach mają modelować konkurencję między mutacjami N_1 i N_2 .

Badane problemy są analogiczne do rozważanych w dwu poprzednich rozdziałach. Jednakże nawet podanie jawnych wzorów na punkty równowagi w obszarze niezmienniczym, przy stałym sterowaniu u , napotyka na trudności. Autor sprowadza problem do rozwiązywania równania wielomianowego 3-go rzędu na niewiadomą $\delta = N_1/N_1$ i przy użyciu kryterium Kartezjusza bada ilość dodatnich rozwiązań, których może być jedno lub trzy. Podany jest wzór na punkt (punkty) równowagi w terminach stałych w równaniach i rozwiązania równania 3-go stopnia. Licząc macierz Jacobiego (część liniową pola wektorowego) w punkcie równowagi i stosując kryterium Hurwitza autor podaje warunki na stabilność punktu (punktów) równowagi. Już analiza portretu fazowego układu wymaga stosowania programów numerycznych ale pokazuje, że układ ma nietrywialne matematycznie własności. Przy pewnych zmianach współczynników konkurencji występuje bifurkacja z dwu stabilnych punktów równowagi oraz punktu siodłowego do jednego stabilnego punktu równowagi. Następuje też, przy zwiększaniu wartości sterowania (stałej w czasie dozy leku), zjawisko zmiany ilości punktów równowagi oraz przeskoki wielkości zasobu, po przekroczeniu pewnego progu, do wielkości istotnie większej. Z powodu istnienia histerezy odwrócenie tego przy zmniejszaniu sterowania nie jest automatyczne. W ostatnich dwu punktach tego rozdziału pokazane są wyniki obliczeń numerycznych przy użyciu istniejących programów. Dotyczy to zależności "maksymalnego czasu przeżycia" od parametrów konkurencji oraz od parametrów mutacji. Wreszcie jako ostatni punkt podane są rysunkowo wyniki podobnych wyliczeń numerycznych dla problemu minimalizacji funkcjonu celu na stałym odcinku czasu $[0, T]$, traktując parametry α_{12} , α_{21} oraz τ_1 , τ_2 jako równomiernie rozłożone zmienne losowe i podając wykresy statystyczne odpowiadających im sterowań optymalnych. Autor wnioskuje z tych wyliczeń, że podane we wcześniejszych rozdziałach własności sterowania i wyliczone numerycznie na kilku przykładach sterowania optymalne w postaci "doza maksymalna-sterowanie osobliwe-doza maksymalna" są wiarygodne.

Ocena rozprawy. Model wzrostu populacji $\dot{N} = \lambda N(1 - N/K)$ jest znany od XIX wieku i jego modyfikacja do modelu Lotki-Volterry opisującego wzrost dwu populacji korzystających ze wspólnego zasobu jest również klasyczna. Nie znając literatury przedmiotu trudno jest mi oceniać stopień nowatorstwa zaproponowanych wariantów modeli rozpatrywanych jako modele wzrostu nowotworu jak również ich adekwatność w opisie wzrostu realnych przypadków. Sądząc z wiadomości podanych w rozprawie oraz w cytowanych wyżej pracach autora rozprawy i jego współautorów, model oparty na równaniach Lotki-Volterry nie był analizowany wcześniej pod kątem sterowania dozowaniem leku/leków w chemoterapii. Podjęcie takiej analizy uważam za cenne.

Problemy podjęte w pracy są klasyczne, jako problemy matematyczne. Znane narzędzia do ich analizy są też w dużym stopniu klasyczne. Jednak już dwuwymiarowy model w postaci układu nieliniowych równań różniczkowych nie jest banalny. Autor przeprowadza w miarę pełną analizę zachowania się punktów równowagi przy stałej wartości sterowania. Przy wsparciu obliczeń numerycznych pokazuje portrety fazowe tak otrzymanej rodziny układów dynamicznych na płaszczyźnie. Może to być istotną wskazówką dla decyzji podejmowanych w chemoterapii.

Nie udaje się jednak przeprowadzić teoretycznej analizy problemu optymalnego sterowania w stopniu, który dawałby pełny obraz jak wygląda optymalne sterowanie. Udaje się jedynie stwierdzić pewne cechy domniemanego sterowania optymalnego, w tym uzyskać wzór na tzw. sterowanie osobliwe które, według podanych argumentów, powinno mieć zastosowanie na środkowym odcinku czasu w rozpatrywanym problemie. W Rozdziałach 3 i 4 autor posługuje się więc dodatkowo (a w Rozdziale 5

całkowicie) obliczeniami numerycznymi według dostępnego oprogramowania. Mimo niepełnej analizy teoretycznej uzyskane wyniki dają pewien pogląd na własności rozważanych modeli i potencjalnie mogą być użyteczne w analizie dozowania leków w chemoterapii. Nie będąc specjalistą w tematyce takich terapii nie mogę tego jednoznacznie ocenić.

Użyłem wyżej zwrotu "domniemanego" optymalnego sterowania, jako że nigdzie w rozprawie nie dyskutuje się problemu istnienia takiego rozwiązania. A może ono nieistnieć. Sprawdziłem prace nr 1 i 4 podane na początku (wspólnie z M. Bodziochem i U. Foryś), na których w całości oparte są rozdziały odpowiednio 4 i 5 w rozprawie, tam również problem istnienia nie jest wspomniany. W sytuacji gdy sterowanie optymalne może nieistnieć cała analiza tego sterowania i związane z nią rozważania mogą, a priori, dotyczyć zbioru pustego. Uważam, że ten aspekt rozprawy sprawia, że nie może ona być przyjęta jako rozprawa doktorska na wydziale matematyki.

W spotkaniu bezpośrednim autor rozprawy wyjaśnił mi, że wyliczenia numeryczne w ostatnim rozdziale wskazują, że sterowanie optymalne istnieje w rozpatrywanym tam najbardziej ogólnym przypadku. Brak jednak nawet takiego argumentu w rozprawie.

Uważam, że wyjaśnienie tego problemu jest konieczne dla zaakceptowania rozprawy.

Uwaga o istnieniu optymalnego sterowania. Problem istnienia optymalnego rozwiązania da się rozstrzygnąć pozytywnie przy użyciu znanych wyników. W skrócie opiszę to poniżej. Przykładowo, można się odwołać do Rozdziału 5 w podręczniku Alberto Bressana i Benedetto Piccoliego "Introduction to the Mathematical Theory of Control", Springer 2007. Problemy Bolza rozważane w doktoracie są szczególnymi przypadkami klasy układów w Twierdzeniu 5.2.1 i spełniają wszystkie jego założenia oprócz warunku wzrostu (5.6) dla prawej strony równań. Ten warunek można w przypadku układów w Rozdziałach 3, 4, 5 w rozprawie zastąpić faktem, że trajektorie po których następuje minimalizacja zawierają się w niezmienniczym zbiorze ograniczonym. Jest to zbiór Ω rozważany w Rozdziałach 3 i 4 rozprawy. Łatwo dowieść, że taki niezmienniczy ograniczony podzbiór istnieje w $(R^+)^3$ również dla układu rozważanego w Rozdziale 5 i może on mieć postać

$$\{n_1 \geq 0, n_2 \geq 0, K \geq 0, n_1 + n_2 + K \leq C\}.$$

Ograniczając więc problem optymalizacji do takiego zbioru można analogicznie jak w dowodzie Twierdzenia 5.1.1 skorzystać z twierdzenia Arzelà-Ascoli by udowodnić istnienie optymalnego sterowania.

Inny, łatwiejszy sposób polega na zmodyfikowaniu każdego z układów rozważanych w rozprawie przez zachowanie go takim jak jest na wspomnianym ograniczonym zbiorze niezmienniczym i rozszerzenie go w sposób gładki poza tym zbiorem tak, by spełniał warunek wzrostu (5.6) we wspomnianym podręczniku. Problem optymalizacji nie ulegnie w ten sposób zmianie, jako że rozważane w nim trajektorie zawarte są w zbiorze niezmienniczym, gdzie układ nie ulega modyfikacji.

Konkluzja. Jak napisałem wcześniej, podjęcie tematu rozważanego w rozprawie uważam za cenne. Podobnie, choć z pewną rezerwą, mogę ocenić wnioski z analizy przeprowadzonej w rozprawie dotyczące propozycji kuracji chemoterapią. Czynie to z zastrzeżeniem, że jest to ocena z pozycji niespecjalisty.

Oceniając jedynie stronę matematyczną rozprawy zaliczam do jej pozytywów zaproponowanie konkretnych układów równań, które mogą modelować wzrost nowotworów podlegających kuracji w formie chemoterapii. Są to modyfikacje znanych modeli wzrostu populacji, w tym modelu wzrostu nowotworu w obecności zjawiska angiogenezy. Poprawnie wykonana jest analiza portretów fazowych dla dwuwymiarowych układów, w tym zjawisk bifurkacji przy zmianie wartości sterowania.

Rozważane problemy optymalnego sterowania okazały się niełatwe. Cennym wynikiem jest tu wyliczenie tzw. osobliwego sterowania i podanie argumentów za tym, że zawarte w takim sterowaniu "pośrednie dozy" leku mogą być bardziej właściwe dla terapii, przynajmniej z punktu widzenia opóźniania zjawiska lekoodporności nowotworu.

Tekst rozprawy jest niezłe zredagowany lecz miejscami trudno czytelny. W wielu miejscach pojawiają się sformułowania, które nie są dobrze uzasadnione.

Uważam, że dla tego by rozprawa spełniała warunki stawiane rozprawom doktorskim konieczne jest usunięcie dwu istotnych matematycznie luk. Po pierwsze, skoro bada się własności optymalnego sterowania, należy rozstrzygnąć problem jego istnienia. Jest on całkowicie pominięty w rozprawie. Jak wyjaśniłem wyżej, można pokazać, że optymalne sterowanie istnieje. Po drugie, należy wykazać, że spełnione są warunki na istnienie funkcji uwikłanej rozważanej w środkowej części rozprawy. Pożądane byłoby też wyeliminowanie stwierdzeń typu "overstatement", gdzie słownie twierdzi się coś więcej niż to jest udowodnione (np. powtarzane sformułowanie "optymalne sterowanie" tam, gdzie jest to jedynie kandydatura na optymalne sterowanie).

Warszawa, 22 października 2019r.



Bronisław Jakubczyk
Instytut Matematyczny PAN