Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Факультет математики, фізики та інформаційних технологій
Кафедра оптимального керування та економічної кібернетики

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

«Математичне моделювання онкологічних захворювань»

«Mathematical modeling of cancer»

Виконав: здобувач денної форми навчання
спеціальності 113 Прикладна математика
Освітня програма «Прикладна математика»

Рапчинський Олександр Дем'янович

Керівник: доктор фіз.- мат. наук, доц. Кічмаренко О. Д. _____
Рецензент: кандидат фіз.-мат. наук, доц. Стехун А. О.

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ ___ від _____2023 р.

Завідувач кафедри

_____

Захищено на засіданні ЕК №_____
протокол № ____ від _____ 2023 р.
Оцінка_____/_____/_____

Голова ЕК

_____

Одеса – 2023

ЗМІСТ

Вступ 3

1. Моделі вільного поділу ракових клітин 4

1.1. Експоненціальна модель 4

1.2. Логістична модель 6

1.3. Модель Ґомпертца 10

2. Моделювання лікування онкології 13

2.1. Хіміотерапія 13

2.2. Задача оптимального керування в хіміотерапії 16

2.3. Практичні результати задачі 23

3. Статистичний аналіз онкології за моделями 27

3.1. Стадії раку 27

3.2. Модель з конкуренцією 27

3.3. Статистичний аналіз раку яєчників 28

Висновки 32

Список літератури 33

Додатки 34

Додаток А 34

Додаток Б 35

Додаток В 36

Додаток Г 37

Додаток Д 39

ВСТУП

Онкологічні захворювання є одними з найсерйозніших проблем сучасної медицини, які потребують постійного пошуку нових методів діагностики та лікування. Виходячи з цього, розробка таких методів є одним із головних напрямів наукових досліджень у галузі медицини. Найбільш актуальним та перспективним підходом у зазначеному напрямі є математичне моделювання онкологічних захворювань, яке дозволяє більш точно розуміти динаміку розвитку пухлин та ефективність різних методів лікування.

З розвитком математичного моделювання з'явилася можливість покращити ефективність лікування онкологічних захворювань. Метою даної дипломної роботи є вивчення математичних моделей онкологічних захворювань, моделювання лікування та статистичне дослідження за допомогою моделювання. Під час дипломного дослідження були розглянуті основні принципи та методи побудови математичних моделей онкологічних захворювань та їх лікування, розглянуті різні типи моделей та дослідження їх точності на реальних даних.

Отже, об’єктом дослідження є математичне моделювання онкології. Предмет дослідження - математичні моделі прогнозування та протікання ракових захворювань з лікуванням та без лікування. Дослідження було проведено за використання язика програмування Python та допоміжних його пакетів, таких як Matplotlib, Scipy, Sklearn та інші. Методами дослідження були: математичний аналіз моделей, чисельні методи, імітаційне моделювання, побудова графіків для візуалізації проведених розрахунків.

Наукова цінність роботи полягає у детальному розгляді моделювання розвитку онкологічних захворювань, який відбувається у межах описаних моделей. Практична цінність роботи дозволить у разі необхідності спертися на більш придатну з зазначених математичних моделей.

РОЗДІЛ 1

Моделі вільного поділу ракових клітин

1.1 Експоненціальна модель. Найпростішою моделлю для опису процесу росту ракової пухлини є експоненціальна модель [1]. Модель будується на принципі безконтрольного поділу ракових клітин та ігнорує утворення в організмі нових кровоносних судин (ангіогенез), вплив імунної системи, дефіцит поживних речовин та інші важливі фактори.

Мітоз ракових клітин передбачає утворення з однієї клітини двох дочірніх, які, в свою чергу, продовжують цей процес. Швидкість росту пухлини в такому випадку залежить тільки від поточної кількості ракових клітин (Рис 1.1).

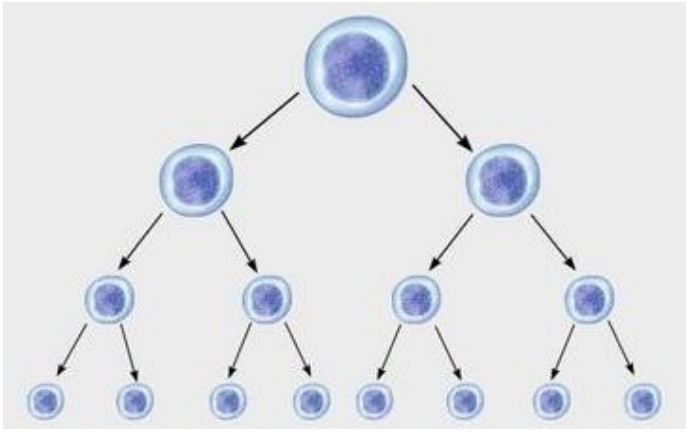


Рис. 1.1. Схематичне зображення поділу

Тому модель має наступний вигляд:

$$\frac{dY}{dt} = aY \quad (1.1)$$

де $Y(t)$ - об’єм пухлини в залежності від часу,

$a -$ коефіцієнт швидкості росту пухлини.

Коефіцієнт a є параметром який регулює динаміку розвитку пухлини і може залежати від генетичних факторів (мутації), доступність поживних речовин та кисню, ступінь диференціації клітин тощо.

Отримаємо для моделі (1.1) аналітичний розв'язок:

$$\frac{dY}{dt} = aY,$$

$$\frac{dY}{Y} = adt,\ Y \neq 0;$$

$$\int \frac{1}{Y} dY = \int adt,$$

$$ln|Y| = at + C^*,$$

$$Y = Ce^{at}.$$

Нехай $Y(0) = Y_0 \rightarrow Y(0) = Ce^0 = Y_0 \rightarrow C = Y_0,\ Y = Y_0 e^{at}$.

Модель досить добре передбачає розвиток пухлини на ранньому етапі хвороби та часто використовується для аналізу кривих росту пухлини на ранніх етапах [2]. Однак відомо, що вона не працює на пізніших етапах, коли відбувається ангіогенез, виснаження поживних речовин і багато іншого.

Для дослідження точності моделі був обраний датасет, який ґрунтується на експерименті над мишами [3, 4]. Хворі тварини були розподілені на наступні групи: 1) контрольна група (без лікування); 2) група, що отримувала тільки ліки; 3) група, що отримувала тільки радіацію; 4) група, що отримувала ліки та радіацію. Початковий об'єм пухлини в цьому експерименті становив $40 - 60$ мм^3, тому можна обрати $Y_0 = 50$.

Були розглянуті для кожної експериментальної групи моделі з параметрами $a = 0.1, 0{,}3, 0.5$ (Рис. 1.2) та обчислене значення середньої квадратичної похибки (Таблиця 1.1). Також були побудовані моделі, які мінімізують цю похибку.

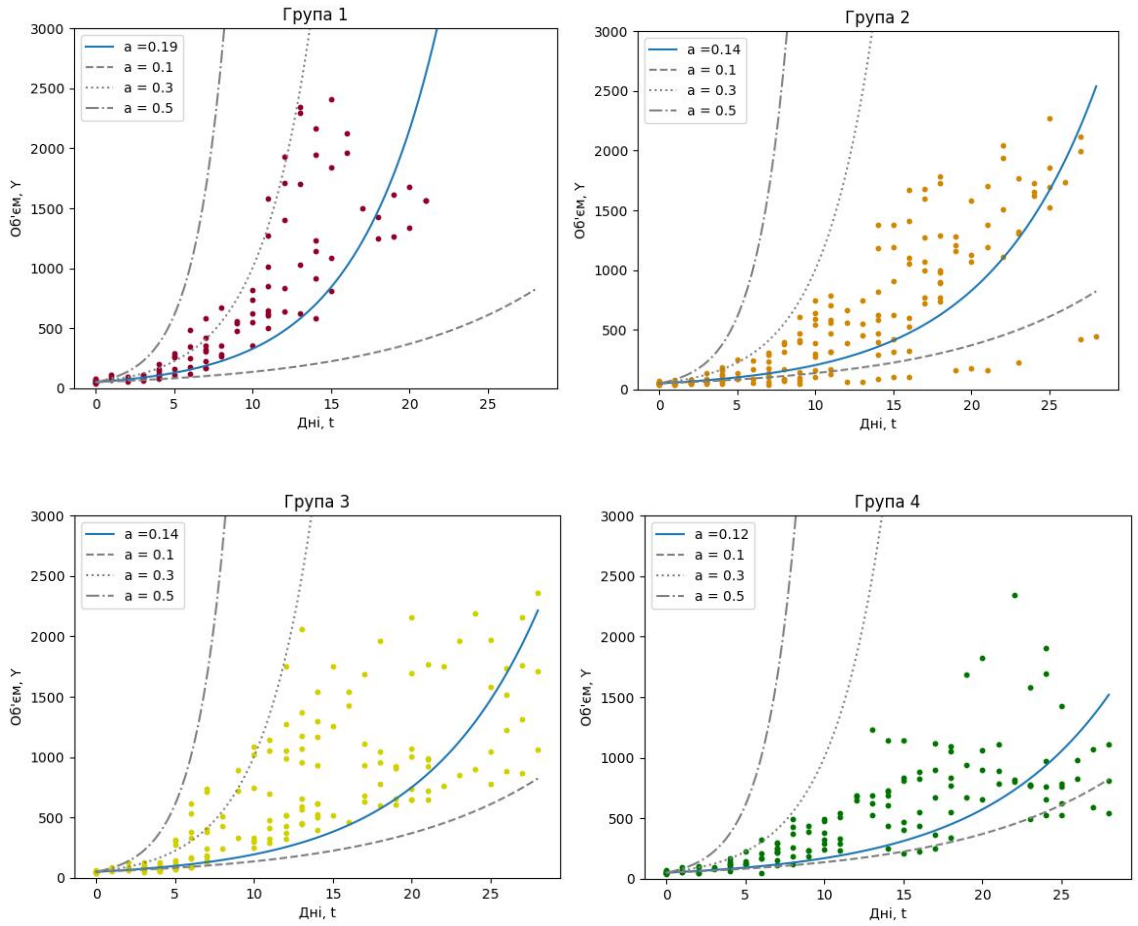


Рис. 1.2. Графіки для експоненціальних моделей

Група	$a = 0.1$	$a = 0.3$	$a = 0.5$	Оптимальне значення
1	$6.64 \cdot 10^5$	$2.8 \cdot 10^7$	$1.07 \cdot 10^{11}$	$3.09 \cdot 10^5$
2	$3.59 \cdot 10^5$	$1.22 \cdot 10^9$	$5.36 \cdot 10^{13}$	$1.89 \cdot 10^5$
3	$4.27 \cdot 10^5$	$2.28 \cdot 10^9$	$1.18 \cdot 10^{14}$	$2.6 \cdot 10^5$
4	$1.88 \cdot 10^5$	$2.19 \cdot 10^9$	$1.1 \cdot 10^{14}$	$1.42 \cdot 10^5$

Таблиця 1.1. Середня квадратична помилка для експоненціальних моделей

1.2 Логістична модель. Для побудови наступної моделі необхідно зауважити, що простір росту для ракових клітин є обмеженим. З поділом ракових клітин зменшується вільний простір для подальшого росту, тому його темп зменшується.

Нехай Y_{max} - максимальний об’єм простору який можуть захопити ракові клітини. Тоді швидкість росту пухлини залежить не тільки від поточної кількості ракових клітин Y, а також від кількості вільного простору:

$$1 - \frac{Y}{Y_{max}}$$

Тому модель має наступний вигляд [5, 6]:

$$\frac{dY}{dt} = aY\left(1 - \frac{Y}{Y_{max}}\right) \quad (1.2)$$

де $Y(t)$ - об’єм пухлини в залежності від часу,

Y_{max} - максимальний об’єм простору,

$a -$ коефіцієнт швидкості росту пухлини.

З моделі (1.2) можна прослідити динаміку росту ракової пухлини. На початковому етапі хвороби об’єм пухлини є невеликим: $Y \ll Y_{max}$

$$\frac{Y}{Y_{max}} \approx 0,$$
$$1 - \frac{Y}{Y_{max}} \approx 1,$$

тоді модель (1.2) приймає вид експоненціальної моделі. З цього можна зробити висновок, що на початку хвороби темп росту пухлини є експоненціальним.

Отримаємо для моделі (1.2) аналітичний розв’язок:

$$\frac{dY}{dt} = aY\left(1 - \frac{Y}{Y_{max}}\right),$$
$$\frac{dY}{dt} = \frac{aY(Y_{max} - Y)}{Y_{max}},$$

$$\frac{dY}{Y(Y_{max} - Y)} = \frac{a}{Y_{max}}dt,$$

$$\int \frac{Y_{max}}{Y(Y_{max} - Y)}dY = \int adt,$$

$$\int \left(\frac{1}{Y} + \frac{1}{Y_{max} - Y}\right)dY = \int adt,$$

$$\ln|Y| - \ln|Y_{max} - Y| = at + C,$$

$$\ln\left|\frac{Y}{Y_{max} - Y}\right| = at + C.$$

$$\left|\frac{Y}{Y_{max} - Y}\right| = e^{C}e^{at},$$

$$\frac{Y}{Y_{max} - Y} = C_1 e^{at},\ C_1 = e^{c},$$

$$\frac{Y_{max}}{Y} = \frac{1}{C_1 e^{at}} + 1,$$

$$Y = \frac{C_1 Y_{max} e^{at}}{C_1 e^{at} + 1}. \qquad (3)$$

Нехай $Y(0) = Y_0$. Тоді отримаємо при $t = 0$:

$$Y_0 = \frac{C_1 Y_{max} e^{a\cdot 0}}{C_1 e^{a\cdot 0} + 1},$$

$$Y_0 = \frac{C_1 Y_{max}}{C_1 + 1},$$

$$C_1 = \frac{Y_0}{Y_{max} - Y_0}.$$

Підставимо C_1 в (3). Отримаємо:

$$\mathrm{Y} = \frac{\frac{Y_0}{Y_{max} - Y_0}\cdot Y_{max} e^{at}}{\frac{Y_0}{Y_{max} - Y_0}\cdot e^{at} + 1},$$

$$Y = \frac{Y_0 Y_{max} e^{at}}{Y_0 e^{at} + Y_{max} - Y_0}.$$

Для дослідження точності моделі використаємо вже описаний датасет. З його даних є сенс обрати $Y_{max} = 2500$, так як не було миші яка б дожила до такого об'єму пухлини. Значення для a були обрані $0.1, 0.3, 0.5$. Були побудовані графіки при цих параметрах (Рис. 1.3) та обчислено середню квадратичну помилку (Таблиця 1.2).

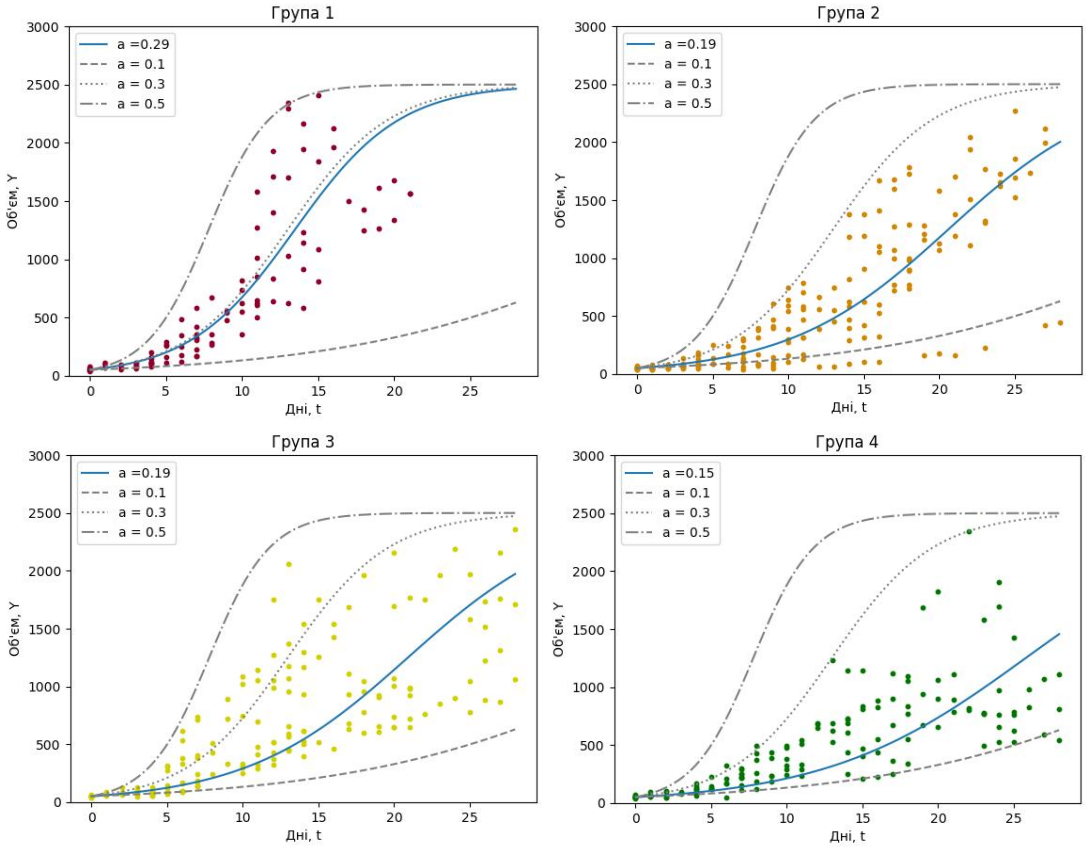


Рис. 1.3. Графіки для логістичних моделей

Група	$a = 0.1$	$a = 0.3$	$a = 0.5$	Оптимальне значення
1	$6.8 \cdot 10^5$	$1.46 \cdot 10^5$	$6.95 \cdot 10^5$	$1.44 \cdot 10^5$
2	$3.92 \cdot 10^5$	$5.3 \cdot 10^5$	$1.55 \cdot 10^6$	$1.25 \cdot 10^5$
3	$4.68 \cdot 10^5$	$5.13 \cdot 10^5$	$1.32 \cdot 10^6$	$1.9 \cdot 10^5$
4	$2.1 \cdot 10^5$	$8.17 \cdot 10^5$	$1.74 \cdot 10^6$	$1.14 \cdot 10^5$

Таблиця 1.2. Середня квадратична помилка для логістичних моделей

1.3 Модель Ґомпертца. Ця модель будується з міркувань, що найпростішою моделлю для опису зростання популяції ракових клітин є експоненціальна модель, але експоненціальне зростання не може тривати завжди. Хворий орган не може постійно забезпечувати пухлину поживними речовинами, тому модель повинна прагнути обмежити цей зріст деяким асимптотичним рівнем.

Модель має такий вид:

$$\frac{dY}{dt} = aY \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right), \qquad (1.3)$$

де $Y(t)$ - об'єм пухлини в залежності від часу,

Y_{max} - максимальний об'єм простору,

$a -$ коефіцієнт швидкості росту пухлини.

Отримаємо для моделі (1.3) аналітичний розв'язок:

$$\frac{dY}{dt} = aY \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right),$$

$$\frac{dY}{Y \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right)} = adt,$$

$$\int \frac{dY}{Y \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right)} = \int adt\,,$$

Нехай $u = \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right)$, тоді $du = \frac{Y}{Y_{max}} \cdot \left(-\frac{Y_{max}}{Y^2}\right) dY = -\frac{1}{Y} dY.$

$$-\int \frac{1}{u} du = \int adt\,,$$

$$u = Ce^{-at}, \quad \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right) = Ce^{-at}. \quad (1.4)$$

Нехай $Y(t=0) = Y_0$, тоді $\ln\left(\frac{Y_{max}}{Y_0}\right) = Ce^{-a\cdot 0} = C$. Підставимо це значення у рівняння (1.4):

$$\ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right) = \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y_0}\right)e^{-at},$$

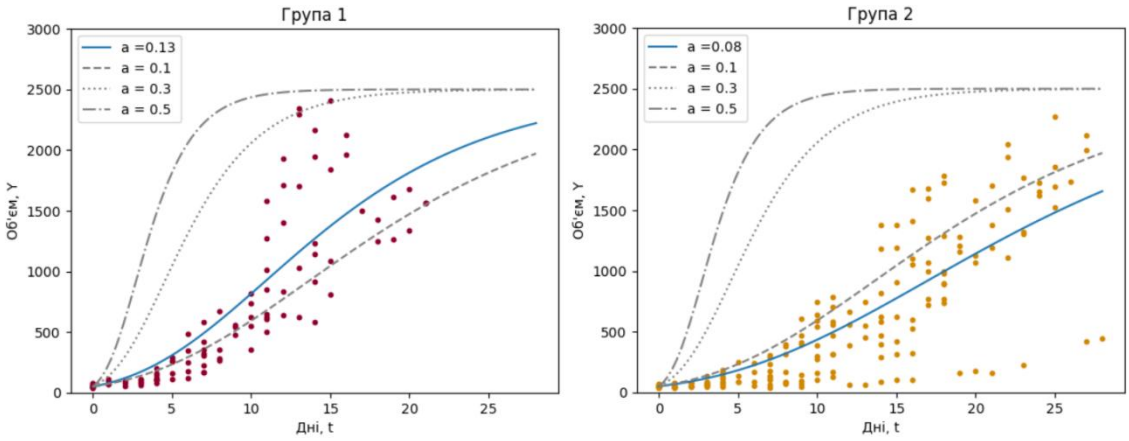
$$Y = Y_{max}e^{-\ln\left(\frac{Y_{max}}{Y_0}\right)e^{-at}}.$$

Можна тепер дослідити поведінку моделі при $t \to \infty$:

$$\lim_{t\to\infty} Y = \lim_{t\to\infty} Y_{max}e^{-\ln\left(\frac{Y_{max}}{Y_0}\right)e^{-at}} = \lim_{t\to\infty} Y_{max}e^{-\ln\left(\frac{Y_{max}}{Y_0}\right)\cdot 0} = \lim_{t\to\infty} Y_{max}e^{0} = Y_{max},$$

тобто модель забезпечує прагнення до асимптотичного рівня Y_{max}.

Знаючи аналітичне рішення, можна дослідити точність моделі, використовуючи аналогічний метод, як в попередніх моделях. Значення для a були обрані $0.1, 0.3, 0.5$. Аналогічно були побудовані графіки (Рис. 1.4) та обчислено середню квадратичну помилку (Таблиця 1.3).



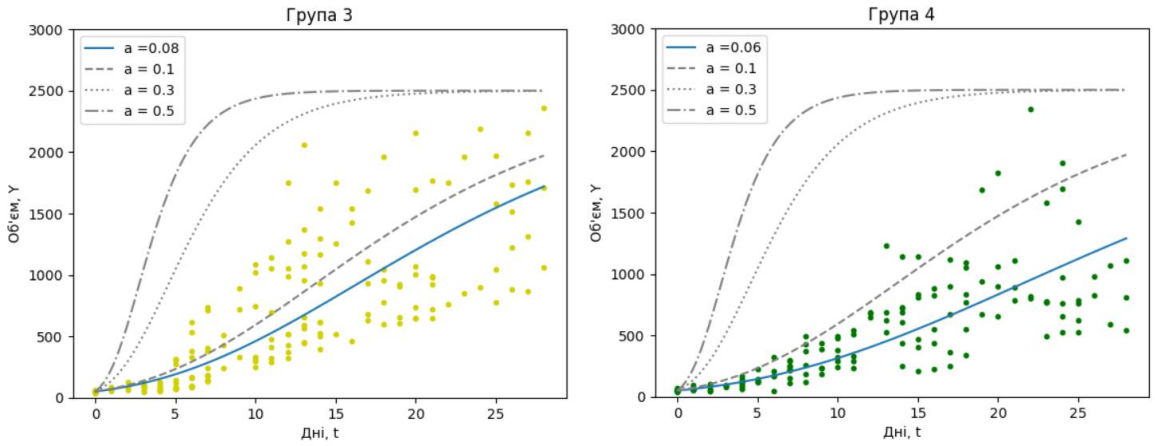


Рис. 1.4. Графіки для моделей Ґомпертца

Група	$a = 0.1$	$a = 0.3$	$a = 0.5$	Оптимальне значення
1	$1.73 \cdot 10^5$	$9.9 \cdot 10^5$	$1.86 \cdot 10^6$	$1.28 \cdot 10^5$
2	$1.66 \cdot 10^5$	$1.78 \cdot 10^6$	$2.53 \cdot 10^6$	$1.18 \cdot 10^5$
3	$1.73 \cdot 10^5$	$1.54 \cdot 10^6$	$2.29 \cdot 10^6$	$1.43 \cdot 10^5$
4	$2.64 \cdot 10^5$	$1.97 \cdot 10^6$	$2.7 \cdot 10^6$	$8.73 \cdot 10^4$

Таблиця 1.3. Середня квадратична помилка для моделей Ґомпертца

РОЗДІЛ 2

Моделювання лікування онкології

Так як онкологія є однією з головних причин смерті у світі, то питання лікування онкології займає велику частину сучасних медичних та математичних досліджень і є дуже актуальною.

Методів лікування є багато, а саме: хіміотерапія, променева терапія, хірургічне втручання, імунотерапія та інші. На жаль, ще не існує лікування, яке б могло гарантувати хворому одужання, тому математичне моделювання цих процесів дає великий вклад для подальшого покращення ефективності цих методів лікування.

2.1 Хіміотерапія. Одним з найрозповсюдженіших способів лікування є хіміотерапія. Вона полягає у знищені процесу розподілу ракових клітин шляхом застосування високо токсичних ліків. Ці ліки гальмують зріст пухлини та знищують її. Процес введення ліків контролюється лікарем і є об'єктом керування, а тому можливо досліджувати цей процес математичним апаратом та робити висновки про оптимальність обраного курсу з точки зору ефективності та економії затрачених ресурсів.

В загальному вигляді можна побудувати моделі процесу лікування раку шляхом хімієтерапії таким чином:

$$\frac{dY}{dt} = q(Y,t) - Yg(p),$$

$Y -$ об'єм пухлини,

$q -$ функція, що описує швидкість поділу ракових клітин,

$g -$функція, що описує терапевтичний вплив ліків,

$p -$ кількість ліків в момент часу t.

Функцією q можуть бути, наприклад, праві частини вже розглянутих моделей (1.1), (1.2) та (1.3). Тобто, якщо для дослідження, для опису процесу

зросту пухлини (без зовнішнього втручання) була обрана модель Ґомпертца, то відповідна модель процесу хімієтерапії буде мати наступний вигляд:

$$\frac{dY}{dt} = aY \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right) - Yg(p).$$

Функція g також може бути побудована різними способами. Вона залежить від кількості ліків в пухлині $p(t)$ в момент часу t. Можна виділити 2 основних варіанта побудови функції терапевтичного впливу - монотонні та немонотонні функції (Рис. 2.1).

1. Монотонні функції процесу хіміотерапії мають наступні властивості:

$$g(0) = 0,$$
$$p > 0 \to g(p) > 0,$$
$$p > 0 \to g'(p) > 0.$$

Найпростішим таким прикладом є функція $g(p) = p$. Іншим прикладом є функція:

$$g(p) = \frac{\mu_1 p}{\mu_2 + p},$$

де $\mu_1, \mu_2 -$ сталі параметри.

Якщо розглядати останній приклад при великих дозах, то отримаємо:

$$\lim_{p\to\infty} \frac{\mu_1 p}{\mu_2 + p} = \lim_{p\to\infty} \frac{\mu_1}{\frac{\mu_2}{p} + 1} = \frac{\mu_1}{0 + 1} = \mu_1.$$

Бачимо, що при великих значеннях $p(t)$ функція g прагне до μ_1, тобто при великих дозах ліків інтенсивність виходить на граничний рівень насичуваності μ_1.

2. Немонотонні функції терапії мають наступні властивості:

$$g(0) = 0,$$
$$p > 0 \to g(p) > 0,$$
$$0 < \mathrm{p} < \mathrm{P} \to g'(p) > 0,$$
$$\mathrm{p} = \mathrm{P} \to g'(p) = 0,$$
$$\mathrm{p} > \mathrm{P} \to g'(p) < 0.$$

З властивостей можна зробити висновок, що інтенсивність впливу ліків має граничну величину, до якої вона монотонно зростає, та після її досягнення інтенсивність починає монотонно спадати.

З таких функцій можна привести наступний приклад:

$$g(p) = \frac{p}{ap^2 + bp + c};\ b^2 < 4ac;\ a, c > 0.$$

Якщо дослідити цей приклад при великих дозах:

$$\lim_{p\to\infty} \frac{p}{ap^2 + bp + c} = \lim_{p\to\infty} \frac{\frac{1}{p}}{a + \frac{b}{p} + \frac{c}{p^2}} = \frac{0}{a + 0 + 0} = 0.$$

Тобто велике дозування призводить до низької ефективності.

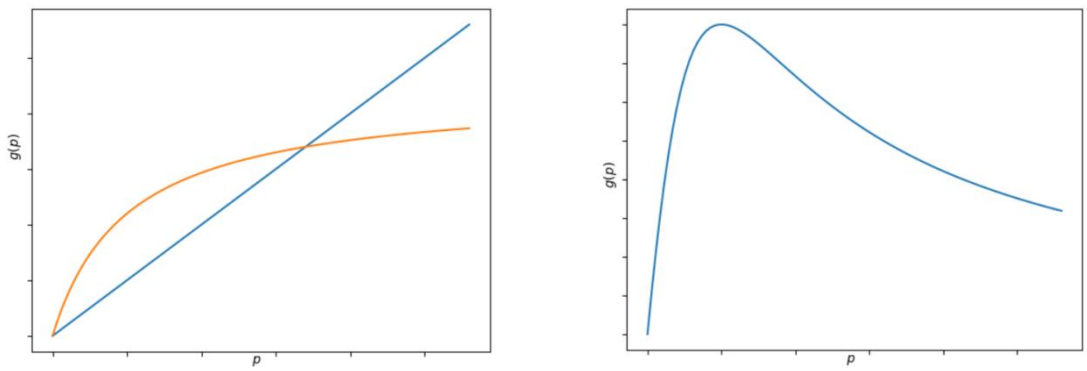


Рис. 2.1. Графіки монотоних та немонотонних функцій терапії

Будуючи різні функції q та g, отримаємо велику множину різних моделей, які можна досліджувати. Для демонстрації розв'язку конкретної задачі оберемо вже розглянуті функції.

2.2 Задача оптимального керування в хіміотерапії. Оберемо функції $q = aY \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right)$, $g = \frac{\mu_1 p}{\mu_2 + p}$, тоді відповідна модель має вигляд [7]:

$$\frac{dY}{dt} = aY \ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right) - Y\frac{\mu_1 p}{\mu_2 + p}, \quad (2.1)$$

де $Y -$ об'єм пухлини,

Y_{max} - максимальний об'єм простору,

$a -$ коефіцієнт швидкості росту пухлини,

$\mu_1, \mu_2 -$ сталі параметри,

$p -$ кількість ліків в момент часу t.

Для постановки задачі встановимо певні обмеження. Нехай хіміотерапія триває у проміжку часу $[0, \mathrm{T}]$, та дозування ліків обмежене в межах $[0, \mathrm{P}]$. Також, нехай початковий та кінцевий розмір пухлини є $Y(0) = Y_{поч}$ та $Y(T) = Y_{кінц}$ відповідно. Так як метою лікування є зменшення пухлини, то $Y_{поч} > Y_{кінц}$.

Зрозуміло, що витрачання великих об'ємів ліків є небажаним. По-перше, ліки потребують великих затрат ресурсів, в тому числі і грошей для закупки хворим курсу лікування. По-друге, ліки негативно впливають не тільки на пухлину, а і на організм хворого, що може призвести навіть до фатальних наслідків. Тому очевидно, що треба поставити вимогу мінімізації сумарних затрат ліків на проміжку, а отже, поставити задачу в мінімізації виразу:

$$J[p] = \int_0^T p dt.$$

Модель (2.1) залежить від параметрів Y_{max}, a, μ_1, μ_2. Для зручності можна перейти до безрозмірних величин масштабуючи змінні відносно цих параметрів. Введемо масштабовані змінні $\tau = ta$, $r = p\mu_2{}^{-1}$ та безрозмірну змінну $y = ln\left(\frac{Y}{Y_{max}}\right) a\mu_1{}^{-1}$. Тоді:

$$ln\left(\frac{Y}{Y_{max}}\right) = \frac{y\mu_1}{a},$$
$$\frac{Y}{Y_{max}} = e^{y\mu_1 a^{-1}},$$
$$Y = Y_{max} e^{y\mu_1 a^{-1}}.$$

Отримаємо вигляд моделі (2.1) відносно нових змінних:

$$\frac{dY}{dt} = Y_{max}\mu_1 a^{-1} \cdot e^{y\mu_1 a^{-1}} \cdot \frac{dy}{dt},$$
$$aY\, ln\left(\frac{Y_{max}}{Y}\right) = aY_{max} e^{y\mu_1 a^{-1}}\, ln\left(e^{-y\mu_1 a^{-1}}\right) = aY_{max} e^{y\mu_1 a^{-1}}(-y\mu_1 a^{-1}),$$
$$Y\frac{\mu_1 p}{\mu_2 + p} = Y_{max} e^{y\mu_1 a^{-1}} \frac{\mu_1\mu_2 r}{\mu_2 + \mu_2 r} = Y_{max} e^{y\mu_1 a^{-1}} \frac{\mu_1 r}{1 + r}.$$

Позначимо $s = \mu_1 Y_{max} e^{y\mu_1 a^{-1}}$ та запишемо модель (2.1) в новому вигляді:

$$\frac{s}{a} \cdot \frac{dy}{dt} = - sy - s\frac{r}{1 + r},$$
$$\frac{1}{a} \cdot \frac{dy}{dt} = - y - \frac{r}{1 + r},$$
$$\frac{dy}{d\tau} = - y - \frac{r}{1 + r}. \quad (2.2)$$

Перепишемо обмеження, початкові умови та вираз для мінімізації:

$$\mathrm{y}(0) = y_{поч} = ln\left(\frac{Y_{поч}}{Y_{max}}\right) a{\mu_1}^{-1},$$

$$y(\tau_{кінц}) = y_{кінц} = ln\left(\frac{Y_{кінц}}{Y_{max}}\right) a{\mu_1}^{-1},$$

$$J[r] = \int_0^{\tau_{кінц}} r d\tau, \ \mathrm{r} \in [0, \mathrm{R}],$$

$$\tau_{кінц} = Ta, \ \mathrm{R} = \mathrm{P}{\mu_2}^{-1}.$$

Після постановки задачі та обмежень, необхідно дослідити існування шуканого керування, адже, взагалі кажучи, його може і не бути при певних обмеженнях. Заданий кінцевий розмір пухлини $y_{кінц}$ може бути менше ніж мінімальний об'єм, який можна отримати с заданими параметрами за заданий проміжок. Функція терапевтичного впливу в даному випадку є монотонною функцію процесу хіміотерапії, тоді максимальна інтенсивність впливу досягається при максимальному значенні $r = R$. Тоді знайдемо рішення (2.2) при $r = R$ та $\mathrm{y}(0) = y_{поч}$:

$$\frac{dy}{d\tau} = -y - \frac{r}{1+r},$$

$$\frac{1}{y + \frac{r}{1+r}} \cdot dy = -d\tau,$$

$$ln\left(y + \frac{r}{1+r}\right) = -\tau + c_1,$$

$$y + \frac{r}{1+r} = c_2 e^{-\tau},$$

$$y = c_2 e^{-\tau} - \frac{r}{1+r}. \quad (2.3)$$

Використаємо умови $r = R$ та $\mathrm{y}(0) = y_{поч}$.

$$y_{поч} = c_2 e^{-0} - \frac{R}{1+R} = c_2 - \frac{R}{1+R},$$

$$c_2 = y_{поч} + \frac{R}{1+R},$$

Підставимо c_2 у (2.3) та позначимо $y = y_{min}$ як мінімальний розмір пухлини якого можна досягнути:

$$y_{min} = \left(y_{поч} + \frac{R}{1+R}\right) e^{-\tau} - \frac{R}{1+R},$$

$$y_{min} = y_{поч} \cdot e^{-\tau} - \frac{R(1-e^{-\tau})}{1+R}.$$

Тоді умова існування шуканого керування $y_{кінц} \geq y_{min}(\tau_{кінц})$ має вигляд:

$$y_{кінц} \geq y_{поч} \cdot e^{-\tau_{кінц}} - \frac{R\left(1-e^{-\tau_{кінц}}\right)}{1+R}.$$

Використаємо принцип максимуму Понтрягіна для розв'язку задачі. Побудуємо функцію Гамільтона, яка буде мати вигляд:

$$H = -\lambda\left(y + \frac{r}{1+r}\right) - r,$$

тоді спряжене рівняння є таким:

$$\dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial y} = \lambda(1+0) - 0 = \lambda,$$

Інтегруючи, отримаємо $\lambda = ce^{\tau}$. Далі, для дослідження функції Гамільтона на екстремальні значення, знайдемо її часткові похідні по r:

$$\frac{\partial H}{\partial r} = -\lambda\frac{1+r-r}{(1+r)^2} - 1 = -\frac{\lambda}{(1+r)^2} - 1,$$

$$\frac{\partial^2 H}{\partial r^2} = \left(-\frac{\lambda}{(1+r)^2} - 1\right)'_r = \frac{2\lambda}{(1+r)^3}.$$

При $\lambda \geq 0, c \geq 0$ максимум набувається при $r = 0$, так як тоді $\frac{\partial H}{\partial r} < 0$. При відсутності лікування розмір пухлини не зменшиться, тому $\lambda \leq 0,\ c \leq 0$.
Тоді $2\lambda \leq 0,\ (1+r)^3 > 0$, звідки:

$$\frac{\partial^2 H}{\partial r^2} = \frac{2\lambda}{(1+r)^3} \leq 0.$$

Нехай $c = -\varphi^2$, тоді, для знаходження максимуму, поставимо вимогу $H_r = 0$:

$$\frac{\partial H}{\partial r} = -\frac{\lambda}{(1+r)^2} - 1 = 0,$$

$$\lambda = -\varphi^2 e^{\tau} = -(1+r)^2,$$

$$\varphi^2 e^{\tau} = (1+r)^2,$$

$$\varphi e^{\tau/2} = 1 + r,$$

$$r = \varphi e^{\tau/2} - 1.$$

Отримали значення r при якому функція H досягає максимуму. Так як $r \in [0, R]$, то $\varphi e^{\tau/2} - 1 \in [0, R]$, або $\varphi \in [e^{-\tau/2}, (1+R)e^{-\tau/2}]$. Використовуючи умову $\tau \in [0, \tau_{кінц}]$ отримаємо наступне обмеження для φ:

$$min\{\varphi e^{\tau/2} - 1\} = \varphi e^{0/2} - 1 = \varphi - 1,$$

$$max\{\varphi e^{\tau/2} - 1\} = \varphi e^{\tau_{кінц}/2} - 1,$$

$$\varphi \in [1, (1+R)e^{-\tau_{кінц}/2}]. \quad (2.4)$$

При чому $(1+R)e^{-\tau_{кінц}/2} \geq 1$, або:

$$1+R \geq e^{\tau_{кінц}/2} \quad (2.5)$$

При виконані умови (2.4) можна знайти оптимальну траєкторію з такого диференціального рівняння:

$$\frac{dy}{d\tau} = -y - \frac{\varphi e^{\tau/2} - 1}{\varphi e^{\tau/2}},$$
$$\frac{dy}{d\tau} = -y + \frac{1}{\varphi e^{\tau/2}} - 1.$$

Для розв'язку перенесемо $-y$ в ліву частину рівняння та помножимо обидві частини на e^{τ}:

$$e^{\tau}y' + e^{\tau}y = \frac{e^{\tau/2}}{\varphi} - e^{\tau},$$
$$\frac{d(e^{\tau}y)}{d\tau} = \frac{e^{\tau/2}}{\varphi} - e^{\tau},$$
$$\int \frac{d(e^{\tau}y)}{d\tau} d\tau = \int \left(\frac{e^{\tau/2}}{\varphi} - e^{\tau}\right) d\tau,$$
$$e^{\tau}y = \frac{2}{\varphi} e^{\tau/2} - e^{\tau} + C,$$
$$y = \frac{2}{\varphi} e^{-\tau/2} - 1 + e^{-\tau}C.$$

Використаємо початкову умову $y(0) = y_{поч}$:

$$y_{поч} = \frac{2}{\varphi} e^{-0/2} - 1 + e^{-0} C,$$

$$y_{поч} = \frac{2}{\varphi} - 1 + C,$$

$$C = y_{поч} + 1 - \frac{2}{\varphi}.$$

Тоді отримаємо оптимальну траєкторію, що задовольняє початковій умові:

$$y = \frac{2}{\varphi} e^{-\tau/2} - 1 + \left(y_{поч} + 1 - \frac{2}{\varphi} \right) e^{-\tau}. \qquad (2.6)$$

Тепер, для знаходження φ, використаємо умову $y(\tau_{кінц}) = y_{кінц}$:

$$y_{кінц} = \frac{2}{\varphi} e^{-\tau_{кінц}/2} - 1 + \left(y_{поч} + 1 - \frac{2}{\varphi} \right) e^{-\tau_{кінц}},$$

$$\frac{2}{\varphi} \left(e^{-\tau_{кінц}/2} - e^{-\tau_{кінц}} \right) = y_{кінц} + 1 - y_{поч} e^{-\tau_{кінц}} - e^{-\tau_{кінц}},$$

$$\varphi = \frac{2\left(e^{-\tau_{кінц}/2} - e^{-\tau_{кінц}} \right)}{y_{кінц} + 1 - y_{поч} e^{-\tau_{кінц}} - e^{-\tau_{кінц}}},$$

$$\varphi = \frac{2\left(1 - e^{-\tau_{кінц}/2} \right)}{(y_{кінц} + 1) e^{\tau_{кінц}/2} - (y_{поч} + 1) e^{-\tau_{кінц}/2}}.$$

Вираз для знаходження величини φ був отриманий з припущення, що обмеження (2.4) виконується, але, взагалі кажучи, воно може і не виконуватись. Наприклад, при зменшені кінцевого часу, або, при зменшенні кінцевого розміру пухлини, значення φ може перевищувати верхню межу обмеження, що відповідає дійсності, так як в таких випадках потребується більша кількість ліків. Аналогічно, збільшуючи термін хіміотерапії, або збільшуючи кінцевий розмір, φ може бути менше нижньої межі. Для демонстрації розв'язку такої ситуації розглянемо випадок, коли φ занадто велике.

Нехай τ^*- момент часу, до якого кількість ліків не порушує верхню межу, тобто $r \le R$. При $\tau \ge \tau^*$ функція H досягає максимуму при $r = R$.

Момент часу τ^* знаходиться з рівняння $r(\tau^*) = \varphi e^{\tau^*/2} - 1 = R$, звідки:

$$e^{\tau^*/2} = \frac{R+1}{\varphi},\ \tau^* = 2ln\left(\frac{R+1}{\varphi}\right).$$

Тоді, на проміжку часу $[\tau^*, \tau_{кінц}]$ при умовах $y(\tau_{кінц}) = y_{кінц}$ та $r = R$ з (2.3) маємо:

$$y_{кінц} = c_2 e^{-\tau_{кінц}} - \frac{R}{1+R},$$

$$c_2 = \left(y_{кінц} + \frac{R}{1+R}\right) e^{\tau_{кінц}},$$

$$y = \left(y_{кінц} + \frac{R}{1+R}\right) e^{\tau_{кінц} - \tau} - \frac{R}{1+R},$$

$$y = y_{кінц} e^{\tau_{кінц} - \tau} - \frac{R\left(1 - e^{\tau_{кінц} - \tau}\right)}{1+R}. \quad (2.7)$$

На проміжку часу $[0, \tau^*]$, так як на ньому виконується обмеження (2.4), оптимальна траєкторія задовольняє рівнянню (2.6).

Для об'єднання цих двох траєкторій, додається вимога $y(\tau^* -) = y(\tau^* +)$, з якої знаходиться момент часу τ^* та нове значення φ. З (2.7) та (2.4), прирівнявши ці рівняння у τ^*, отримаємо квадратне рівняння:

$$\left(1 - y_{кінц} e^{\tau_{кінц}} - \frac{R}{1+R} e^{\tau_{кінц}} + y_{поч}\right) x^2 - \frac{2}{1+R} x + \frac{1}{1+R} = 0,$$

$$\text{де } x = e^{-\tau^*/2}.$$

2.3 Практичні результати задачі. Використовуючи ряд рівнянь, які були отримані в процесі розв'язку задачі, можна побудувати декілька моделей з різними параметрами та побудувати для них чисельний та графічний розв'язки.

Нехай модель хіміотерапії має наступні параметри:

$$\mu_1 = 0.01,\ \mu_2 = 0.1, a = 0.01, Y_{max} = 3000, Y_{поч} = 2800, Y_{кінц} = 1600,$$
$$R = 5, T = 300.$$

Отримаємо, що $y_{поч} = -0.069$, $y_{кінц} = -0.629$, де обмеження мають наступний вигляд: $y_{кінц} \geq -0.795$, $Y_{кінц} \geq 1354, \varphi \in [1, 1.339]$, при цьому $\varphi = 1.067$, що задовольняє обмеженню. За формулами будуємо рішення (Рис. 2.2).

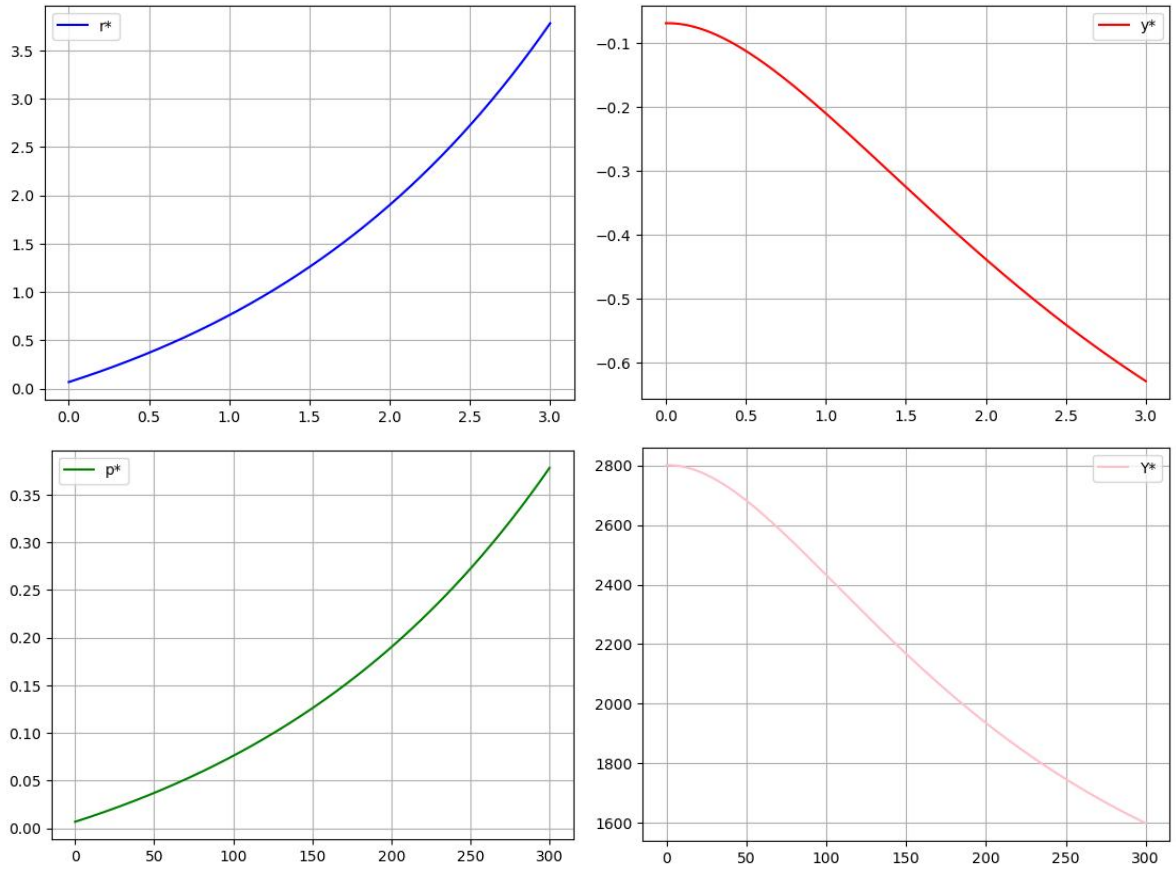


Рис. 2.2. Графіки траекторій для першого набору параметрів

При таких параметрах для моделі хіміотерапії:

$$\mu_1 = 2,\ \mu_2 = 3, a = 0.1, Y_{max} = 3000, Y_{поч} = 2500, Y_{кінц} = 100,$$
$$R = 2, T = 5,$$

модель має значення $y_{поч} = -0.009, y_{кінц} = -0.17, \varphi = 1.5$, при обмеженнях $y_{кінц} \geq -0.268,\ Y_{кінц} \geq 14.15,\ \varphi \in [1, 2.34]$. За формулами будуємо рішення (Рис. 2.3).

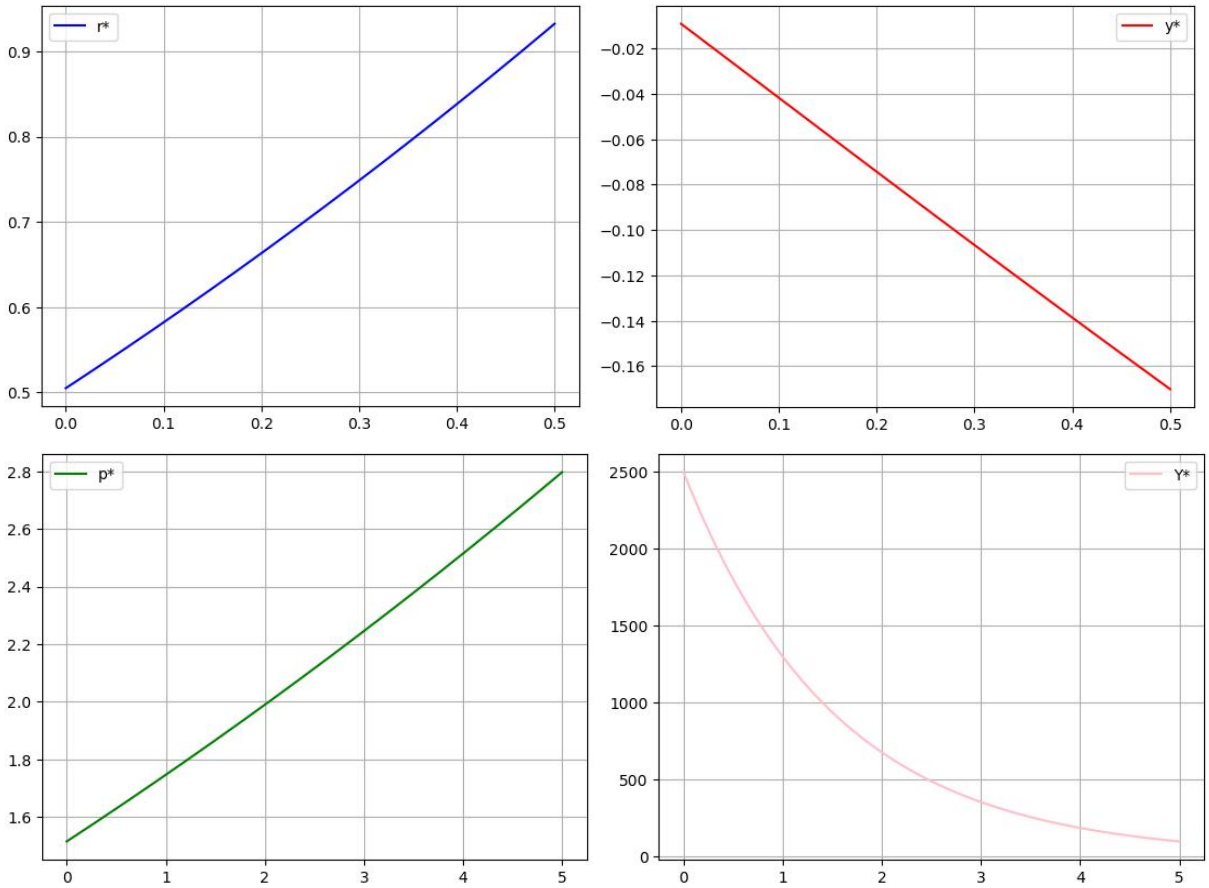


Рис. 2.3. Графіки траєкторій для другого набору параметрів

Тепер, розглянемо модель з параметрами:

$$\mu_1 = 1,\ \mu_2 = 10, a = 0.1, Y_{max} = 3000, Y_{поч} = 2700, Y_{кінц} = 1.5,$$
$$R = 5, T = 30.$$

Аналогічно знаходимо значення $y_{поч} = -0.01, y_{кінц} = -0.76, \varphi = 1.82$, при обмеженнях $y_{кінц} \geq -0.79, Y_{кінц} \geq 1.09, \varphi \in [1, 1.339]$. Отримали випадок, коли φ не задовольняє верхній межі обмеження, тобто оптимальна кількість ліків у момент часу τ^* починає перевищувати максимальне можливе значення.

Тому розраховуємо нові значення $\tau^* = 2.18$ та $\varphi = 2.02$. За формулами будуємо рішення (Рис. 2.4).

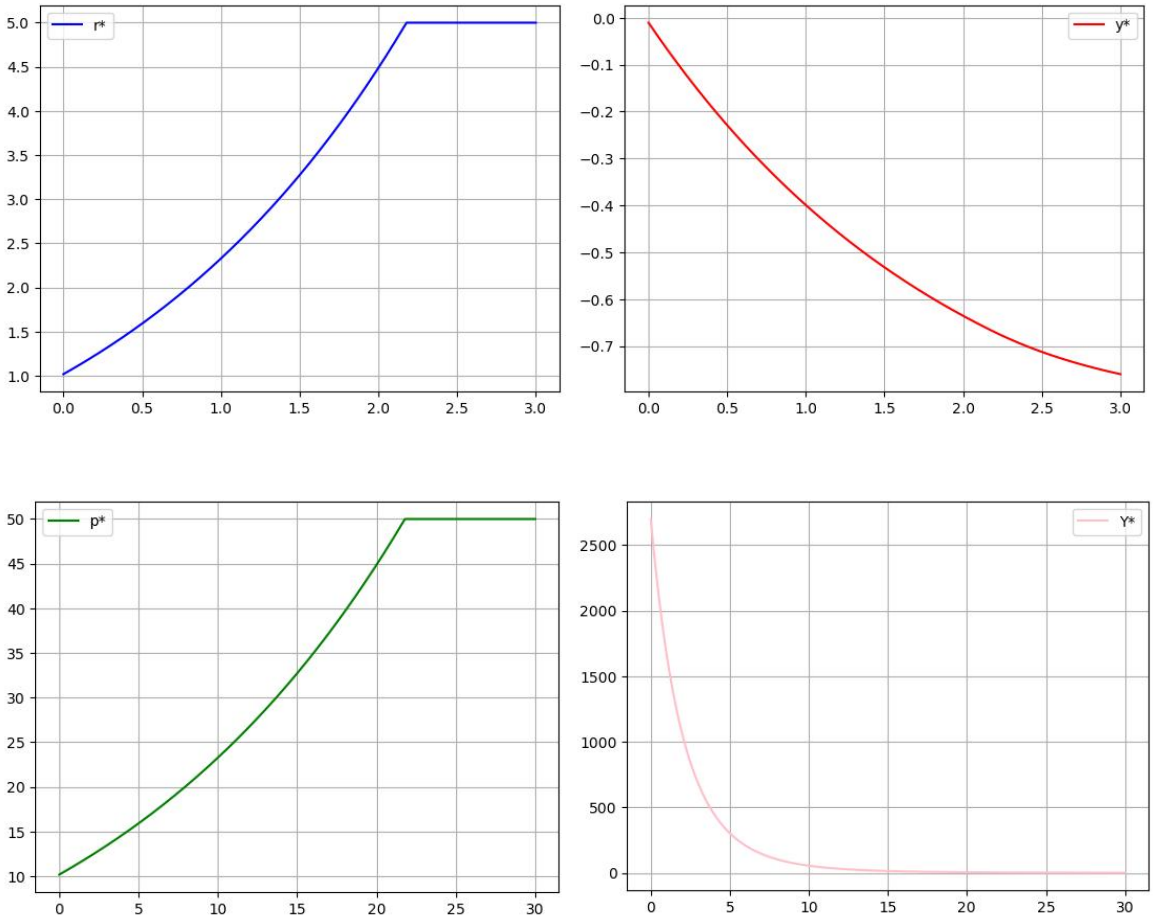


Рис. 2.4. Графіки траекторій для третього набору параметрів

РОЗДІЛ 3

Статистичний аналіз онкології за моделями

Онкологічні моделі мають, в першу чергу, прикладну мету. Складні моделі можуть не мати аналітичного рішення, але за допомогою приблизних розв'язків з використанням чисельних методів та даних, отриманих з використанням імітаційного моделювання, можна прогнозувати багато корисних показників: тривалість життя з хворобою, термін за який будуть досягнуті певні стадії раку, імовірність вилікування та інші.

3.1 Стадії раку. Для практичного розмежування тяжкості захворювання відокремлюють 4 стадії. С збільшенням номеру стадії збільшується важкість стану. Для математичних моделей, що описують розмір пухлини, критерії стадій можна задати наступним чином:

1. Перша стадія: $0 < Y < \frac{Y_{max}}{4}$;
2. Друга стадія: $\frac{Y_{max}}{4} \leq Y < \frac{Y_{max}}{2}$;
3. Третя стадія: $\frac{Y_{max}}{2} \leq Y < \frac{3Y_{max}}{4}$;
4. Четверта стадія: $\frac{3Y_{max}}{4} \leq Y \leq Y_{max}$;

Y_{max} - максимальний об'єм простору для росту пухлини.

3.2 Модель з конкуренцією. Для аналізу побудуємо модель, але вже більш наближену до реального процесу хвороби. Для цього врахуємо не тільки розвиток ракових клітин у функціональному просторі, а і наявність звичайних клітин, які конкурують за вільний простір.

Ракові пухлини починають поглинати більше корисних речовин ніж нормальні, при чому майже з самого початку хвороби, тому нормальні клітини тільки гальмують їх поділ. Тоді модель має наступний вигляд:

$$\frac{dY}{dt} = a_Y Y\left(1 - \frac{Y + XP}{Y_{max}}\right),$$
$$\frac{dX}{dt} = a_X X\left(1 - \frac{Y + X}{Y_{max}}\right),$$

$$\frac{dP}{dt} = -a_P YP,$$

де Y- кількість ракових клітин, X-кількість звичайних клітин,

a_Y, a_X - коефіцієнти швидкості поділу відповідних клітин,

Y_{max} - максимальний об'єм функціонального простору,

P - функція, що характеризує ступінь витіснення раковими клітинами нормальних від споживання корисних речовин,

a_P - коефіцієнт ефективності витіснення.

Для спрощення, обмежимо значення X, Y, P у межах відрізка $[0, 1]$. У разі необхідності, можна перейти до реальних показників масштабуючи змінні, або масштабувати дані для виконання заданого обмеження.

Зазначимо, що закон поділу ракових клітин приймає вид вже розглянутої моделі (1.2) при $P = 0$, а при $P = 1$ нормальні клітини конкурують з онкологічними у повному обсязі.

3.3 Статистичний аналіз раку яєчників. Для практичного використання моделі, важливо обрати тип раку для дослідження, так як динаміка розвитку пухлини і, як наслідок, статистичні дані по хворобі дуже розрізняються.

Розглянемо модель розвитку раку яєчників, який є дуже небезпечною форму раку у жінок. Небезпечність зв'язана з тим, що хвороба може протікати без симптомів, тому, на жаль, в більшості випадків хворобу діагностують тільки на останніх стадіях.

З ракових реєстрів країн світу відомо, що друга стадія досягається за 2-3 роки, а для кожної наступної необхідно близько року. Також відомо, що через 200 тижнів с початку хвороби, близько 50% хворих мають першу та другу стадію.

Оберемо для моделі наступні параметри: $a_Y = 1.15, a_X = 3.8, a_P = 100$.

Як і в вже розглянутих моделях, у початковий момент хвороби будемо вважати, що на старті хвороби розмір пухлини є невеликим. Також, до появи

значної кількості клітин раку, нормальні клітини не витіснені від споживання речовин. Тобто початкові умови мають вигляд:

$$Y = \varepsilon,\ \ X = Y_{max} - \varepsilon,\ \ z = 1,\ \varepsilon \ll\ Y_{max}.$$

В нашій моделі $Y_{max} = 1$. Побудуємо рішення використовуючи чисельні методи (Рис. 3.1).

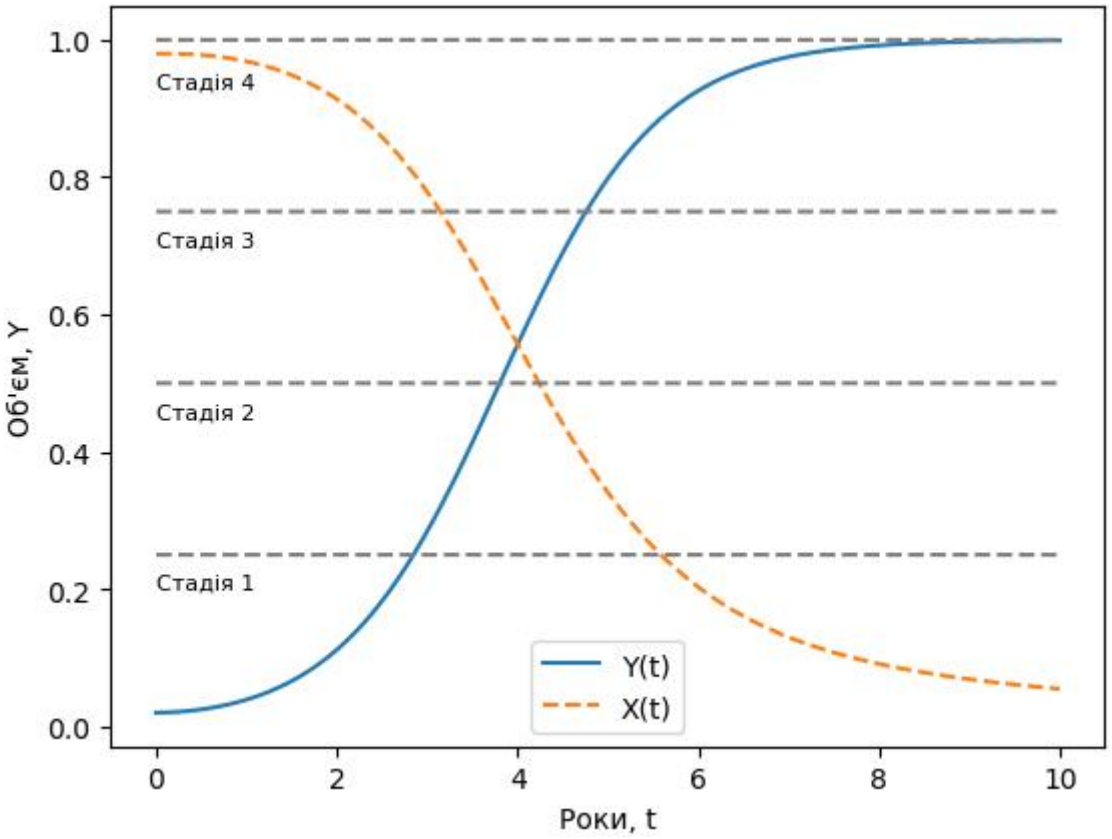


Рис. 3.1. Графік чисельного розв’язку

Отримали, що друга стадія досягається за 2.85 роки, третя стадія виникає через 3.8 роки, четверта - 4.7 роки.

Хвороба у кожного хворого протікає з різним темпом. Це залежить від кожного організму в силу багатьох факторів та обставин. Враховуючи цю особливість, можна характеризувати особливості розвитку раку кожного пацієнта окремим набором параметрів для кожного [8].

Згенеруємо $\mathrm{N} = 10000$ пацієнтів, де у кожного буде свій набір параметрів, які обираються випадково з таких проміжків:

$$a_Y \in [0.35, 1.95], a_X \in [3, 4.6], a_P \in [95, 105].$$

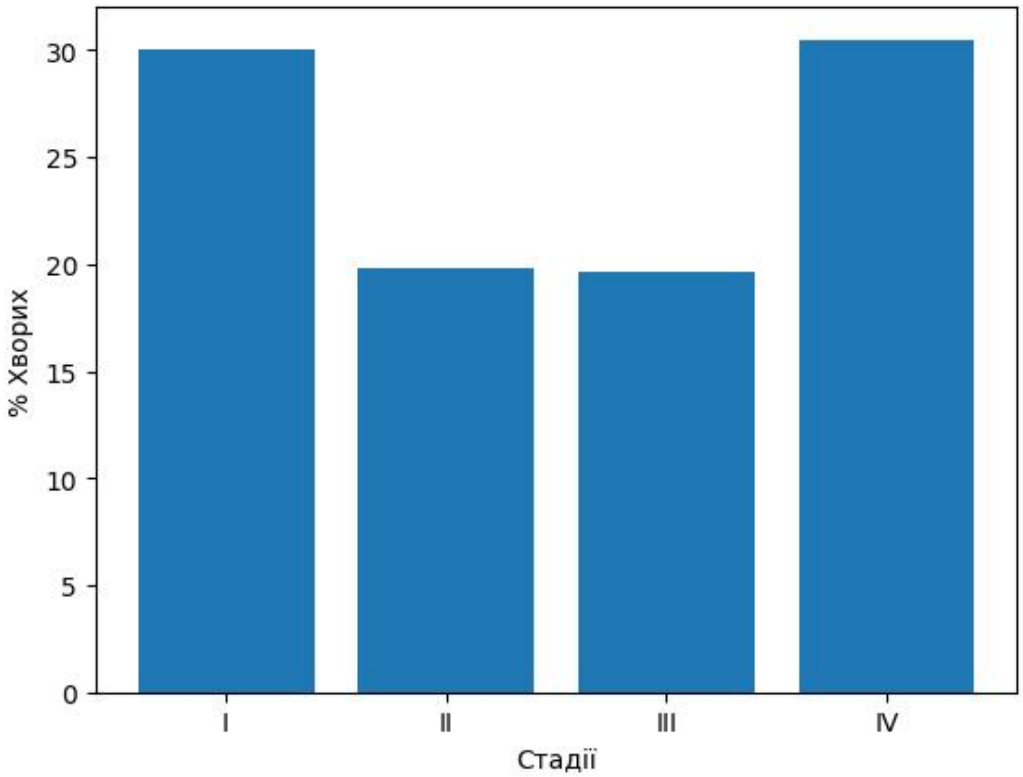


Рис. 3.2. Розподіл хворих за стадіями за 200 тижнів

В результаті маємо наступний розподіл пацієнтів через 200 тижнів (Рис. 3.2): стадія $1 - 30.07\%$, $2 - 19.83\%$, $3 - 19.61\%$, $4 - 30.49\%$. У перших 2 стадіях знаходяться 49.9%, що відповідає дійсності.

На практиці такого розподілу не існує, бо, на жаль, під дією хвороби багато пацієнтів вмирають, тому на останніх стадіях відсоток буде значно менше.

Для того, що б порахувати кількість загиблих, я пропоную для кожного хворого генерувати випадкове число $p \in [0, 1]$, і вважати пацієнта загиблим до моменту часу t, якщо $Y(t) > p$. Таким чином, будемо враховувати у загальну кількість тільки тих, хто уцілів.

Згідно з статистичними даними за 2020 рік у США [9], після 5 років хвороби, у випадку раку яєчників, виживають 86% пацієнтів з першою стадією, 65% з другою, 22% з третьою та четвертою.

Знову генеруємо $N = 10000$ пацієнтів з тими самими параметрами, але тепер не враховуємо загиблих.

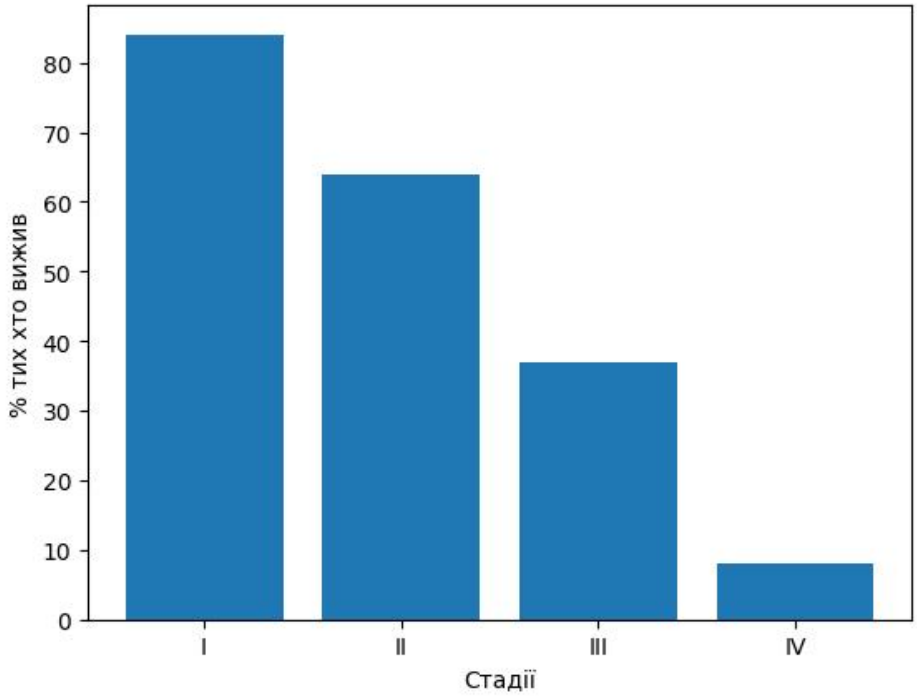


Рис. 3.3. Розподіл уцілілих за 5 років

Отримали, що через 5 років 84% виживають з стадією 1, 64% з стадією 2, 36.9% з стадією 3 та 8% з стадією 4, тобто 22.45% в середньому за третю та четверту стадії, що відповідає дійсності (Рис. 3.3).

Бачимо, що результати, хоча і отримані в моделі, яка не враховує зовнішні втручання, але дуже близькі до реальних. З іншого боку, більшість пацієнтів мали проходити курс лікування, що повинно було покращити їх шанси на виживання, але, через складність діагностування раку яєчників через відсутність симптомів, пізнє лікування не має великого ефекту.

ВИСНОВКИ

Під час виконання дипломної роботи були досліджені основні моделі поділу ракових клітин, моделювання процесу лікування раку у форматі хіміотерапії та використання моделей для статистичних висновків.

Точність моделей поділу ракових клітин була досліджена на даних з реального експерименту над мишами. Отримані результати показали, що досить точними є логістична модель та модель Ґомпертца, а експоненціальну модель є сенс використовувати тільки на початковому етапі хвороби.

В процесі дослідження моделювання хіміотерапії був побудований та описаний загальний вигляд моделей певного типу для лікування раку на основі інших моделей, які зустрічались під час дослідницького процесу. Також, на основі лекційних конспектів, була розв’язана задача оптимального керування для однієї с моделей такого типу. Був детально описаний хід розв’язку та написані програми для розв’язку задачі. В результаті було отримано, що, у розглянутій моделі, оптимальна кількість ліків повинна збільшуватись зі зменшенням об’єму пухлини.

Під час дослідження практичного використання онкологічних моделей, був проаналізований рак яєчників у жінок, з точки зору швидкості прогресування хвороби та її небезпеки для життя. Для цього була побудована більш реалістична модель, та, використовуючи чисельні методи та імітаційне моделювання, перевірена відповідність розподілу хворих по стадіям раку між результатами моделі та реальними даними з ракових реєстрів. В результаті було отримано, що відповідність є лише на ранніх етапах. Для корекції відповідності була запропонована методика врахування загиблих від хвороби, яку було застосовано під час імітаційного моделювання. За результатами написаних програм було показано, що дійсні показники сходяться з промодельованими.

Результати роботи можуть бути використані для подальших досліджень моделювання онкології, так як тема є і буде актуальної, доки медицина, за допомогою математичного апарату, не вирішить цю проблему назавжди.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sébastien Benzekry. Contributions in Mathematical Oncology: When Theory Meets Reality / Université de Bordeaux, 2017. URL: https://theses.hal.science/tel-01658070/file/HDR_benzekry.pdf (дата звернення: 08.06.2023).
2. Murphy H., Jaafari H. & Dobrovolny H.M. Differences in predictions of ODE models of tumor growth: a cautionary example / BMC Cancer 16, 2016. URL: https://doi.org/10.1186/s12885-016-2164-x (дата звернення: 08.06.2023).
3. Varna M, Bertheau P, Legres LG. Tumor Microenvironment in Human Tumor Xenografted Mouse Models / Journal of Analytical Oncology, 2014. URL: http://doi.org/10.6000/1927-7229.2014.03.03.6 (дата звернення: 08.06.2023).
4. Constantine Daskalakis. Tumor Growth Dataset / TSHS Resources Portal, 2016. URL: https://www.causeweb.org/tshs/tumor-growth/ (дата звернення: 08.06.2023).
5. О. В. Оглобля, М. С. Мірошниченко, С. О. Костерін. – К. Комп'ютерне моделювання в біології / Видавничий центр «Азбука». Київ, 2012. 120 с.
6. Хусаінов Д. Я., Харченко І.І., Шатирко А. В. Основи моделювання динамічних систем. Частина І / Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Київ, 2004. URL: http://www.csc.knu.ua/uk/library/books/khusainov-17.pdf (дата звернення: 08.06.2023).
7. Сервірог Т. М. Задача мінімізації накопичення токсичності внаслідок застосування ліків від раку при заданому рівні зменшення кількості ракових клітин / Тараповські читання-2016 «Сучасні проблеми природничих наук», Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. Харків, 2016.
8. Стеценко, І. В. Моделювання систем: навч. посіб. / М-во освіти і науки України, Черкас. держ. технол. ун-т. – Черкаси : ЧДТУ, 2010. 399 с.
9. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics 2020. CA / A Cancer Journal Clinicians, vol. 70, no. 1, 2020. URL: https://doi.org/10.3322/caac.21590 (дата звернення: 08.06.2023).

ДОДАТКИ

Додаток А

В додатку А знаходиться код для аналізу експоненціальної моделі.

```
import pandas as pd
import math
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.optimize import curve_fit
from sklearn.metrics import mean_squared_error

def exp_tumor(t, a):
    return 50*np.exp(a * t)

def handle_exp_tumor(x, y, t, color, title):
    popt, _ = curve_fit(exp_tumor, x, y)
    y_pred = exp_tumor(x, *popt)
    [best_a] = popt
    Y = exp_tumor(t, best_a)
    print(title)
    print('a = ' + str(round(best_a, 2)), 'MSE = ' + str("{:e}".format(mean_squared_error(y, y_pred))))
    plt.plot(t, Y)
    plt.xlabel("Дні, t")
    plt.ylabel("Об'єм, Y")
    for arg in [[0.1, 'dashed'], [0.3, 'dotted'], [0.5, 'dashdot']]:
        a = arg[0]
        linestyle = arg[1]
        plt.plot(t, exp_tumor(t, a), color='gray', linestyle=linestyle)
        print('a = ' + str(round(a, 2)), 'MSE = ' +  str("{:e}".format(mean_squared_error(y, exp_tumor(x, a)))))
    plt.legend(['a =' + str(round(best_a, 2)),
                'a = 0.1', 'a = 0.3', 'a = 0.5'],
               loc="upper left")
    plt.scatter(x, y, color=color, s=10)
    ax = plt.gca()
    ax.set_ylim([0, 3000])
    plt.title(title)
    plt.show()

def do():
    # Посилання на датасет: https://www.causeweb.org/tshs/tumor-growth/
    df = pd.read_sas('tumorgrowth.sas7bdat')
    t = np.linspace(0, 28, 100)
    colors = ['#91002a', '#D18700', '#D1D100', '#007500']
    for i in range(4):
        x = df[df['Group'] == (i+1)]['Day']
        y = df[df['Group'] == (i+1)]['Size']
        handle_exp_tumor(x, y, t, colors[i], 'Група ' + str(i+1))

do()
```

Додаток Б

В додатку Б знаходиться код для аналізу логістичної моделі.

```
import pandas as pd
import math
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.optimize import curve_fit
from sklearn.metrics import mean_squared_error

def logistic_tumor(t, a):
    return (50 * 2500 * np.exp(a*t))/(50*np.exp(a*t) + 2500 - 50)

def handle_logistic_tumor(x, y, t, color, title):
    popt, _ = curve_fit(logistic_tumor, x, y)
    [best_a] = popt
    y_pred = logistic_tumor(x, best_a)
    Y = logistic_tumor(t, best_a)
    print(title)
    print('a = ' + str(round(best_a, 2)),
          'MSE = ' + str("{:e}".format(mean_squared_error(y, y_pred))))
    plt.plot(t, Y)
    plt.xlabel("Дні, t")
    plt.ylabel("Об'єм, Y")
    for arg in [[0.1, 'dashed'], [0.3, 'dotted'], [0.5, 'dashdot']]:
        a = arg[0]
        linestyle = arg[1]
        plt.plot(t, logistic_tumor(t, a), color='gray', linestyle=linestyle)
        print('a = ' + str(round(a, 2)), 'MSE = ' +  str("{:e}".format(mean_squared_error(y, logistic_tumor(x, a)))))
    plt.legend(['a =' + str(round(best_a, 2)),
                'a = 0.1', 'a = 0.3', 'a = 0.5'],
               loc="upper left")
    plt.scatter(x, y, color=color, s=10)
    ax = plt.gca()
    ax.set_ylim([0, 3000])
    plt.title(title)
    plt.show()

def do():
    # Посилання на датасет: https://www.causeweb.org/tshs/tumor-growth/
    df = pd.read_sas('tumorgrowth.sas7bdat')
    t = np.linspace(0, 28, 100)
    colors = ['#91002a', '#D18700', '#D1D100', '#007500']
    for i in range(4):
        x = df[df['Group'] == (i+1)]['Day']
        y = df[df['Group'] == (i+1)]['Size']
        handle_logistic_tumor(x, y, t, colors[i], 'Група ' + str(i+1))

do()
```

Додаток В

В додатку В знаходиться код для аналізу моделі Ґомпертца.

```
import pandas as pd
import math
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.optimize import curve_fit
from sklearn.metrics import mean_squared_error

def gomper_tumor(t, a):
    return 2500 * np.exp(-np.log(2500/50)*np.exp(-a*t))

def handle_gomper_tumor(x, y, t, color, title):
    popt, _ = curve_fit(gomper_tumor, x, y)
    [best_a] = popt
    y_pred = gomper_tumor(x, best_a)
    Y = gomper_tumor(t, best_a)
    print(title)
    print('a = ' + str(round(best_a, 2)),
          'MSE = ' + str("{:e}".format(mean_squared_error(y, y_pred))))
    plt.plot(t, Y)
    plt.xlabel("Дні, t")
    plt.ylabel("Об'єм, Y")
    for arg in [[0.1, 'dashed'], [0.3, 'dotted'], [0.5, 'dashdot']]:
        a = arg[0]
        linestyle = arg[1]
        plt.plot(t, gomper_tumor(t, a), color='gray', linestyle=linestyle)
        print('a = ' + str(round(a, 2)), 'MSE = ' +  str("{:e}".format(mean_squared_error(y, gomper_tumor(x, a)))))
    plt.legend(['a =' + str(round(best_a, 2)),
                'a = 0.1', 'a = 0.3', 'a = 0.5'],
               loc="upper left")
    plt.scatter(x, y, color=color, s=10)
    ax = plt.gca()
    ax.set_ylim([0, 3000])
    plt.title(title)
    plt.show()

def do():
    # Посилання на датасет: https://www.causeweb.org/tshs/tumor-growth/
    df = pd.read_sas('tumorgrowth.sas7bdat')
    t = np.linspace(0, 28, 100)
    colors = ['#91002a', '#D18700', '#D1D100', '#007500']
    for i in range(4):
        x = df[df['Group'] == (i+1)]['Day']
        y = df[df['Group'] == (i+1)]['Size']
        handle_gomper_tumor(x, y, t, colors[i], 'Група ' + str(i+1))

do()
```

Додаток Г

В додатку Г знаходиться код для вирішення задачі оптимального керування в лікуванні раку.

```
import numpy as np
import math
import matplotlib.pyplot as plt

mu1 = 1
mu2 = 10
alpha = 0.1
Y_max = 3000
Y0 = 2700
Y1 = 1.5
y0_Y_max = Y0/Y_max
y1_Y_max = Y1/Y_max
r_mx = 5
T1 = 30
t1 = alpha*T1

y0 = math.log(y0_Y_max) * alpha / mu1
print('y0 =', y0)
y1 = math.log(y1_Y_max) * alpha / mu1
print('y1 =', y1)
limit_of_y1 = math.exp(-t1) * y0 - (r_mx * (1 - math.exp(-t1))) / (1 + r_mx)
print('y1 >=', limit_of_y1)
limit_of_Y1 = Y_max*math.exp(limit_of_y1 / alpha * mu1)
print('Y1 >=', limit_of_Y1)
lower_bound = 1
upper_bound = math.exp(-t1 / 2.0) * (1 + r_mx)
print(lower_bound, '<= phi <=', upper_bound)
phi = (2 * (1 - math.exp(-t1 / 2)) / (((y1 + 1) * math.exp(t1 / 2)) - ((y0 + 1) * math.exp(-t1 / 2))))
print('phi =', phi)
t_s = t1

if phi>=lower_bound and phi<=upper_bound:
    print(lower_bound, '<= ( phi =', phi,') <=', upper_bound)
else:
    x = 0
    a = y0 + 1 - (y1 * math.exp(t1)) - (r_mx / (1 + r_mx) * np.exp(t1))
    b = -(2 / (1 + r_mx))
    c = 1 / (1 + r_mx)
    disc = b * b - 4 * a * c
    sqrt_disc = math.sqrt(disc)
    x1 = (-b + sqrt_disc) / (2 * a)
    x2 = (-b - sqrt_disc) / (2 * a)
    if x1 > 0 and x1 < 1:
        x = x1
    if x2 > 0 and x2 < 1:
```

```
        x = x2
    phi = (1 + r_mx) * x
    t_s = -2 * math.log(x)
    print('t* =',  t_s)
    print('phi =', phi)

def calculate_y(t):
    if t > t_s:
        return y1*np.exp(t1-t)-r_mx*(1-np.exp(t1-t))/(1+r_mx)
    else:
        return -1 + (2 / phi * np.exp(-t / 2)) + (y0 - (2 / phi) + 1) * np.exp(-t)

def get_y(t):
    y_vec = np.vectorize(calculate_y)
    return y_vec(t)

def get_Y_th(y):
    return Y_max * np.exp(y / (alpha / mu1))

def calculate_r(t):
    if t > t_s:
        return r_mx
    else:
        return - 1 + phi * np.exp(t / 2)

def get_r(t):
    r_vec = np.vectorize(calculate_r)
    return r_vec(t)

def get_p(t):
    return get_r(t)*mu2

t = np.linspace(0, t1, 10000)
plt.plot(t, get_r(t), label = 'r*', color='b')
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
plt.plot(t, get_y(t), label = 'y*', color='r')
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
T = np.linspace(0, t1/alpha, 10000)
plt.plot(T, get_Y_th(get_y(t)), label = 'Y*', color='pink')
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
plt.plot(T, get_p(t), label = 'p*', color='green')
plt.legend()
plt.grid()
plt.show()
```

Додаток Д

В додатку Д знаходиться код для статистичного аналізу раку яєчника.

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from scipy.integrate import odeint
import random
random.seed(20)

def solve(state, t, a_y, a_x, a_p, y_mx):
    y, x, p = state

    dy = a_y * y * (1 - (y + x * p) / y_mx)
    dx = a_x * x * (1 - (y + x) / y_mx)
    dp = -a_p * y * p

    return [dy, dx, dp]

def plot_base(plot, t):
    plt.plot(t, t-t+0.25, linestyle='dashed', color='gray')
    plt.plot(t, t-t+0.50, linestyle='dashed', color='gray')
    plt.plot(t, t-t+0.75, linestyle='dashed', color='gray')
    plt.plot(t, t-t+1, linestyle='dashed', color='gray')
    plt.text(0, 0.2, "Стадія 1", fontsize=8)
    plt.text(0, 0.45, "Стадія 2", fontsize=8)
    plt.text(0, 0.7, "Стадія 3", fontsize=8)
    plt.text(0, 0.93, "Стадія 4", fontsize=8)

a_y = 1.15
a_x = 3.8
a_p = 100
y_mx = 1
params = (a_y, a_x, a_p, y_mx)

e = 0.02
state0 = [e, y_mx-e, 1]

t = np.arange(0, 10, 0.001)
result = odeint(solve, state0, t, params)

plt.plot(t, result[:,0])
plt.plot(t, result[:,1], linestyle='dashed')
plt.legend(["Y(t)", "X(t)"])
plot_base(plt, t)
plt.xlabel("Роки, t")
plt.ylabel("Об'єм, Y")


plt.show()
```

```
for t in range(10000):
    if (abs(result[t, 0]-0.75) < 0.0001):
        print(t, result[t,0])

print(result[4800,0])
stages = {1:0, 2:0, 3:0, 4:0}
N = 10000
dead = {1:0, 2:0, 3:0, 4:0}
for patient in range(N):
    random_a_y = random.uniform(a_y - 0.8, a_y + 0.8)
    random_a_x = random.uniform(a_x - 0.8, a_x + 0.8)
    random_a_p = random.uniform(a_p - 5, a_p + 5)
    random_params = (random_a_y, random_a_x, random_a_p, y_mx)
    t = np.arange(0, 10, 0.001)
    result = odeint(solve, state0, t, random_params)
    patient_y = result[4800,0]
    p = random.uniform(0, 1)

    if patient_y >= 0.75:
        stages[4] += 100/N
        if p < patient_y:
            dead[4] += 1
    elif patient_y >= 0.5:
        stages[3] += 100/N
        if p < patient_y:
            dead[3] += 1
    elif patient_y >= 0.25:
        stages[2] += 100/N
        if p < patient_y:
            dead[2] += 1
    elif patient_y >= 0:
        stages[1] += 100/N
        if p < patient_y:
            dead[1] += 1


plt.bar(['I', 'II', 'III', 'IV'], stages.values())
plt.xlabel("Стадії")
plt.ylabel("% Хворих")
plt.show()
print(stages)

survived = []
for i in range(1,5):
    survived.append(100 - 100*dead[i]/(stages[i]*N/100))
plt.bar(['I', 'II', 'III', 'IV'], survived)
plt.xlabel("Стадії")
plt.ylabel("% тих хто вижив")
plt.show()
print(survived)
```