基于进化处理的化疗规划决策方法

Mina Jafari、Behnam Ghavami、Vahid Sattari Naeini　克尔曼沙希德·巴霍纳尔大学计算机工程系，伊朗克尔曼
m.jafari@eng.uk.ac.ir、ghavami@uk.ac.ir、vsattari@uk.ac.ir

摘要— **化疗治疗优化问题可定义为在不危及患者健康的前提下尽可能缩小肿瘤，因此，化疗需要同时实现多个目标。由此，优化问题转变为多目标问题。本文提出一种用于癌症化疗的多目标元启发式方法，旨在平衡毒性水平与癌细胞数量这两个目标。所提出的方法利用数学模型测量药物浓度、肿瘤生长和毒性水平。该方法采用多目标粒子群优化（MOPSO）算法，利用细胞周期特异性药物优化癌症化疗方案。所提出的方法可作为个性化医疗的良好模型，因为它能输出一组在不同目标之间实现平衡的解决方案，并使人们能够根据患者状况的相关信息选择最合适的治疗方案。实验结果证实，所提出的方法能够高效探索搜索空间，从而找出副作用最小的合适治疗方案。通过合理设计化疗药物并控制注射剂量，可以实现这一主要目标。此外，结果表明，与较新的一种类似方法相比，所提出的方法取得了更好的治疗效果[1]。**

关键词— **个性化医疗；多目标优化；粒子群优化；癌症；化疗。**

I. 引言

当负责正常细胞分裂的一组特定基因发生故障时，就会产生癌症；这些基因可能在错误的时间被激活或发生改变，因此细胞会不受控制地生长并形成肿瘤。例如，控制细胞分裂的基因会因突变而受损。这种损伤会导致正常分裂过程发生变化 [2]。手术、化疗、放射治疗、激素治疗和免疫治疗都是癌症治疗的选择。由于癌细胞会侵入周围组织并转移到身体其他部位，医生通常会选择化疗作为全身治疗；然而，药物毒性以及药物与正常细胞和其他组织之间的相互作用，限制了化疗的疗效。因此，需要设计合适的给药方案，在治疗效果（消灭癌细胞）与毒副作用之间取得平衡。目前，疗效和毒性程度的评估均基于临床试验获得的实验证据；然而，由于人力和财力资源有限，临床试验并非理想的评估方案。为此，数学模型作为一种低成本方法，已被用于评估药物疗效的影响 [1, 3]。

每个人对药物的反应都不相同；这些反应差异源于人们基因的细微变化。在某些情况下，这些变化表明人们需要不同的药物剂量；在另一些情况下，则说明对一个人有效的药物可能会对另一个人致命。由于每个人都有独特的遗传信息，因此可以得出结论：遗传多样性会导致每个人对同一种药物产生不同反应；此外，还会造成不同副作用的出现。为了减少药物的副作用，并提高癌症治疗及其他与基因相关疾病的治疗效果，需要根据遗传信息制定治疗方案，这种方案称为个性化医疗 [4, 5]。个性化医疗是一种新兴的医疗流程，利用人们的遗传图谱来指导有关遗传性疾病（如癌症）的预防、诊断和治疗决策。了解患者的遗传信息有助于医生选择合适的药物或治疗方案，并采用适当的药物剂量或治疗方案 [6-9]。

将定期考虑采用化疗治疗方案，以减少癌细胞的数量（肿瘤大小）。由于药物通过血液注入体内，化疗就像一把双刃剑：一方面，它会杀死癌细胞；另一方面，它

会杀死正常健康细胞，并使毒性进入体内，引发许多副作用。因此，化疗的目标是尽可能减少癌细胞的数量，并降低进入体内的毒性。这两个目标相互矛盾，因此有必要设计一种有效且最优的化疗方案 [8, 9]。在化疗过程中，治疗目标会根据患者的状况和肿瘤的生长阶段而变化，具体如下 [10]:

- 治愈：此阶段的目标是消灭癌细胞。- 控制：如果无法治愈，主要目标就是控制癌症。事实上，此阶段旨在阻止癌细胞在体内扩散。- 姑息治疗：如果癌症已处于晚期，且无法实现上述两个目标，则旨在提高患者的生活质量。（此阶段的一种思路是减少药物用量，以降低毒性。）

如上所述，为了找到最佳化疗方案，人们提出了各种数学模型，通过考虑药物的影响来计算肿瘤生长。事实上，这些数学模型用于模拟患者按处方使用药物一段时间后的肿瘤反应。考虑细胞周期的模型会依据细胞行为进行分析。细胞周期是一系列阶段，对正常细胞和癌细胞从生成到死亡的全过程都有影响。一般而言，细胞周期包括五个阶段：静止期或零间隙期（G0期）、第一间隙期（G1期）、合成期（S期）、第二间隙期（G2期）和有丝分裂期（M期）。细胞周期如图1所示。通常，抗癌药物通过损伤RNA或DNA来阻止细胞分裂[11]。能够杀死所有癌细胞的抗癌药物称为细胞周期非特异性药物；而只能杀死正在分裂的癌细胞的药物称为细胞周期特异性药物[1]。

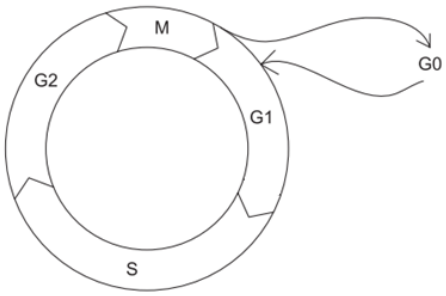

图 1：细胞周期 [12]

研究人员特别关注治疗的第一天 [13]。事实上，必须开具最强效的治疗方案，以消灭尽可能多的癌细胞，因为在治疗的第一天，机体的代谢能力很强，且机体尚未对药物产生耐药性。此外，在化疗排程中考虑免疫系统 [14] 和机体耐药性 [15] 等因素，也是已经得到研究的课题。

化疗药物通常以离散剂量的方式输送至体内。例如，如果有 n 个剂量，则在时间 t_1, t_2, ...t_n 将药物注入体内。如果使用多种药物而非单一药物，通常会在每个时间点将这些药物的组合给患者使用。如果有 d 种不同的药物，则各时间点的药物浓度按如下方式确定 [10, 16]:

$$C_{ij}, i \in \overline{1,n}, j \in \overline{1,d} \quad (1)$$

其中，C_{ij} 表示在第 i 个时间点使用第 j 种药物时的药物浓度。

本文提出了一种方法，利用元启发式多目标粒子群优化（MOPSO）算法，选择最合适的化疗治疗方案，以减少化疗药物的副作用。每个粒子都对需要注入患者体内的药物剂量进行编码。随后计算药物浓度，并在下一步确定输入的毒性和肿瘤大小。所提出的方法输出一组解决方案，医生可根据三个目标，即治愈、控制和姑息治疗，选择其中一种方案。

本文其余部分安排如下：第II节介绍相关工作；第III节阐述基于多目标粒子群优化（MOPSO）的癌症化疗方案优化方法；第IV节展示所提出方法的实验结果；最后，第V节对全文进行总结。

II.相关工作

近年来，人们提出了许多优化化疗方案的方法 [17, 18]。每种方法的有效性均根据肿瘤大小（癌细胞数量）和进入体内的毒性来衡量。本节介绍一些用于化疗方案优化设计的方法。

Petrovski 和 McCall [19] 使用强度帕累托进化算法（SPEA）来优化化疗问题。在他们的方法中，通过

改变药物浓度来获得最佳治疗方案；因此，搜索空间是由表示药物浓度的向量构成的集合。为了预测化疗的肿瘤反应，采用了一种称为 Gompertz生长模型的数学模型。第一个目标函数用于减少癌细胞数量，第二个目标函数则用于延长患者生存时间（PST）。

Petrovski 等人 [20] 比较了遗传算法（GA）和粒子群优化（PSO）两种算法，以选择最优治疗方案。在他们的研究中，每条染色体由不同药物在不同剂量下的浓度组成，并依据 Gompertz模型构建目标函数，以减少癌细胞数量。结果表明，在治疗方案空间中，PSO 算法比 GA 更快地找到最优响应。

Liang 等人 [13] 利用多模态算法提出了若干最优化疗方案，使得可以为每位患者选择合适的方案，从而实现个性化医疗的目标。在他们的研究中，目标函数采用 Gompertz数学模型表示。

Tse 等人 [15] 提出了一种使用多种药物进行化疗的有效模型。他们使用了三种药物，并结合迭代动态规划（IDP）和自适应精英遗传算法（AEGA）提出了一种新的模因算法（MA），以确定最佳治疗方案。在他们的论文中，肿瘤由许多不同部分组成，每个部分都对某些药物具有耐药性。他们采用数学模型评估三种药物治疗下的肿瘤大小。他们的方法的优势在于考虑了化疗过程中机体对药物的耐药性。

Petrovski 等人 [10] 提出了一种基于多目标粒子群优化算法的最优化疗方案。第一个目标函数旨在最大限度地减少癌细胞数量，第二个目标函数则用于控制癌症。目标函数基于 Gompertz模型构建。每个粒子由一组数字表示，这些数字反映了药物的浓度。

Moubayed 等人提出了一种基于基于分解的智能粒子群优化的多目标优化方法，用于优化化疗方案 [16]。事实上，该方法基于粒子群优化算法，将多目标优化问题分解为若干个子问题，以降低复杂度。第一个目标函数用于减小肿瘤体积，第二个目标函数则旨在最大限度地降低毒性。

Alam 等人 [21] 提出了一种最优调度方案，用于控制一段时间内注入患者体内的化疗药物剂量。在他们的方法中，采用多目标遗传算法选择最合适的药物浓度，以平衡降低毒性和减少癌细胞数量这两个目标。第一个目标函数旨在最大限度地减少癌细胞数量，第二个目标函数则用于降低一个治疗周期内的毒性。所提算法会输出一系列范围广泛的解决方案，医生可以根据疾病情况和癌症生长阶段，为每位患者选择最合适的方案。

Ochoa 和 Villasana [14] 研究了基于种群的算法在制定最佳化疗方案方面的适用性。在他们的研究中，考察了三种方法：协方差矩阵自适应（CMA）进化策略、差分进化（DE）和粒子群优化（PSO）。这三种算法都能成功解决所提出的问题，而总体而言，DE 的表现优于其他算法。该方法将细胞周期不同阶段的癌细胞以及免疫反应纳入考量。该方法的优势在于使用数学模型来追踪和测量处于细胞周期不同阶段的细胞。此外，该方法还考虑了免疫系统，而这在化疗中是一个关键问题。

Zhu 等人 [1]提出了一种最优控制模型，用于优化使用抗癌药物 VP-16 的周期内化疗规划问题。他们的方法使用了三个数学模型来模拟受化疗影响的人体生理反应：药代动力学（PK）模型，用于描述抗癌药物的分布；双室动力学模型，用于研究细胞周期特异性抗癌药物对肿瘤生长的影响；以及半机械模型，用于研究骨髓抑制（即进入人体的毒性）。进入人体的毒性通过白细胞数量计算。如果白细胞数量低于某个阈值，则表明药物毒性较大。就临床问题而言，该方法非常贴近现实。例如，将白细胞数量作为评估进入人体毒性的指标，就是该方法的优势之一。

总而言之，Gompertz模型的优点之一是，它被公认为最适合描述肿瘤生长的模型之一，也是文献中使用最广泛的模型。然而，使用Gompertz模型描述受化疗影响的癌细胞群体时存在局限性，尤其是在抗癌药物具有细胞周期特异性时。这类药物只在特定阶段对肿瘤细胞产生作用，因此，该模型并不适合模拟这类药物的反应，因为它无法有效研究药物在细胞周期不同阶段的影响[1]。本文提出了一种更实用的方法，以缩小理论研究与医疗行业之间的差距。所提出的方法中的目标函数基于[1] 中介绍的数学模型构建，这些模型与临床问题十分贴近。

III. 背景：粒子群优化算法

粒子群优化（PSO）是群体智能领域的一种智能优化算法，由James Kennedy和Russell C. Eberhart提出[22]。该算法受到鱼类和鸟类等群居动物社会行为的启发，这些动物以大大小小的群体共同生活。在该算法中，种群中的成员（解）彼此直接交流，通过交换信息并记住过去的位置来解决问题[23]。该算法中的所有解都具有一个优劣值，该值由适应度函数计算得出。该算法旨在搜索空间中找到适应度函数值最优的位置。适应度函数值会直接影响解的方向和速度，从而影响最优解的搜索。该算法的伪代码见图2。

粒子群优化算法

- 随机生成初始种群。 - 初始化每个粒子的位置和速度 -计算种群中每个粒子对应的适应度值 -计算每个粒子的个体最优和全局最优 -重复
- 更新每个粒子的速度和位置
- 计算 种群中每个粒子对应的适应度值
- 更新每个粒子的个体最优和全局最优 -直到满足终止条件

图2：粒子群优化算法的伪代码

该算法从初始解种群开始，通过在连续迭代中移动这些解来运行；它旨在寻找最优解。在每次迭代中，都会更新全局最优和个体最优，其中个体最优等于每个粒子在移动过程中迄今为止适应度值最佳的位置，而全局最优是整个种群中最佳粒子的位置。找到上述值后，根据方程2计算粒子的速度，并按照方程3 [24]求得每个粒子的位置：

$$V_{i,t+1} = W * V_{i,t-1} + C_1 * r_1\left(PBest_i - P_{i,t}\right) + C_2 * r_2(GBest_i - P_{i,t}) \quad (2)$$

$$P_{t+1} = P_t + V_t \quad (3)$$

其中r_1和r_2是范围为[0,1] , C_1 , C_2 内的随机值，W是惯性权重。

许多现实世界问题都涉及多个目标。这类问题被称为多目标问题[25]。求解多目标问题，就是在所有目标之间达成尽可能理想的折衷；因此，多目标问题可能包含无数个在不同目标之间实现折衷的解。在多目标优化问题中，有n个决策变量，构成决策向量$X = x_1, x_2, ..., x_n$；有 m个约束条件$g_1(x)$、$g_2(x)$、...、$g_m(x)$，以及k个目标函数$f_1(x)$、$f_2(x)$、...、$f_k(x)$。粒子群优化主要由于收敛速度快，非常适用于多目标优化问题 [26, 27]。

迄今为止，文献中提出了许多方法，将传统粒子群优化改造为多目标版本。本文采用了[26] 中提出的模型。该方法根据目前探索过的搜索空间生成一个超立方体，并依据适应度函数将粒子放置其中。该方法使用一个名为 *Rep*的外部存档库。从非支配集中选出一名领导者（一个粒子），引导粒子朝帕累托前沿的最优位置移动。显然，领导者的选择是设计多目标粒子群优化的关键。非支配集中的每个解都可以被视为新的领导者；但在所有解中，只选取一个粒子作为新的领导者。多目标粒子群优化的另一项复杂任务是更新外部档案。如果新解不被任何档案成员支配，就会将其加入外部档案。此外，如果新解支配外部档案中的某些成员，则会删除这些被支配的解。为避免更新档案的过程过于复杂，档案大小被设定为有限值。由于*Rep*的容量有限，在特殊情况下，算法会优先选择位于空间中较稀疏区域的粒子。*Rep*中的记忆内容与粒子在超立方体中的位置会同时更新。

IV. 使用多目标粒子群优化算法进行有效的化疗规划

本节将介绍一种基于多目标粒子群优化的高效化疗方案优化方法。首先，我们介绍数学模型，随后详细描述所提算法。

A. 数学模型

利用药代动力学模型，可以确定循环系统中的药物分布，进而得出血浆中的药物浓度 [28]。由于注入体内的药物除了进入血浆外，还会转移到其他部位，因此该模型采用双室模型。模型如图3所示。

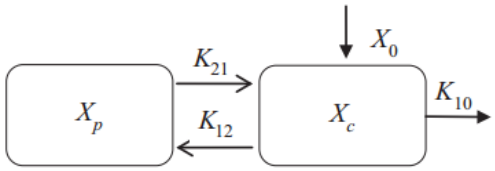

图3：双室药代动力学模型 [1]

药物的量 血浆中的X_c、外周组织中的X_p 以及药物浓度C基于以下 n
数学 方程计算如下 [1]:

$$\dot{X}_c = K_{21} * X_p - (K_{12} + K_{10}) * X_c + X_0 \quad (4)$$

$$\dot{X}_p = K_{12} * X_c - K_{21} * X_p \quad (5)$$

$$C = {X_c}/{V_c} \quad (6)$$

K_{12} 和K_{21} 分别等于药物在两个室X_c 和X_p之间转运的速率。K_{10} 等于药物清除速率，X_0 为药物剂量，V_c 为中央室容积（血浆），C表示血浆中的药物浓度。

计算出体内药物浓度后，即可计算肿瘤生长。本文采用图4所示的双室模型来表示肿瘤生长。静止细胞是不受抗癌药物直接影响的细胞，而增殖细胞则是直接受药物影响的细胞。事实上，增殖细胞室中的细胞处于G_1, S期、G_2 期和M期（一个细胞室中表示了四个细胞周期阶段），而G_0 期的细胞则被视为静止细胞室中的细胞。

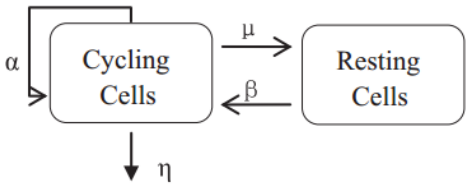

图4：肿瘤生长模型 [1]

增殖细胞X_1 和静止细胞X_2 通过以下方程计算 [1]:

$$\dot{X}_1 = (\alpha - \mu - \eta) * X_1 + \beta * X_2 - g(t) * X_1 \quad (7)$$

$$\dot{X}_2 = \mu * X_1 - \beta * X_2 \quad (8)$$

其中，α 是增殖细胞区室中的细胞生长率，μ 和 β 是两个区室之间的突变率X_1 和X_2, 。η是增殖细胞区室的自然衰减率；此外，假设静止细胞区室的自然衰减率为零[29]。此外，$g(t)$表示药物对癌细胞的作用，计算方式如下[1]:

$$g(t) = K_1 * C \quad (9)$$

如图5所示，药效学（PD）模型依据半机械模型描述药物进入体内后的毒性计算。

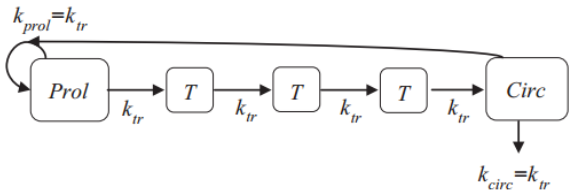

图5：半　　机械模型，用于研究骨髓抑制　　[1]

上述模型的数学方程计算如下 [1]:

$$\dot{Prol} = \mathrm{K_{prol}} * \mathrm{Prol} * (1 - \mathrm{E_{drug}}) * (\mathrm{Circ_0}/\mathrm{Circ})^{\gamma} - \mathrm{K_{tr}} * \mathrm{Prol} \quad (10)$$

$$\dot{T_1} = K_{tr} * Prol - K_{tr} * T_1 \quad (11)$$

$$\dot{T_2} = K_{tr} * T_1 - K_{tr} * T_2 \quad (12)$$

$$\dot{T_3} = K_{tr} * T_2 - K_{tr} * T_3 \quad (13)$$

$$E_{drug} = Slope * C \quad (14)$$

$$\dot{Circ} = K_{tr} * T_3 - K_{tr} * Circ \quad (15)$$

其中，增殖表示骨髓细胞的增殖，三个传递舱T_1, T_2 和T_3 模拟白细胞和中性粒细胞的成熟链。该链使化疗对骨髓的毒性作用延迟传递至循环白细胞，这在本模型中与循环相关。K_{prol} 是增殖中新细胞的生成速率。K_{tr} 用于预测实施与观察到效果之间的时间延迟。循环$_0$ 是白细胞的初始数量[30]。

B. 所提算法

所提出的方法采用多目标粒子群优化算法，通过使用细胞周期特异性抗癌药物（VP-16），在最大限度减少癌细胞数量和降低药物对身体造成的毒性方面，提供最合适的化疗方案。X_0 决定药物剂量，这些值编码在每个粒子中；因此，每个粒子表示如下：

$$X_0^i, i \in \{1,2,\dots,n\}$$

其中 n 是药物在体内给药的次数。图6展示了粒子的编码方式 .

X_0^1	X_0^2	X_0^3		1-n0X	X_0^n

图6：多目标粒子群优化中粒子的编码

肿瘤细胞数量的初始值设为 $1*10^{12}$ [1, 29]。此外，根据 [1, 31], , X_1 的初始值设为 $8*10^{11}$ ，X_2 的初始值也等于 $2*10^{11}$。在治疗周期结束时，必须彻底消除肿瘤，或至少尽可能缩小其体积。需要注意的是，即使仅残留一个细胞，也可能导致疾病复发 [32]。另一方面，仅通过化疗无法彻底根除肿瘤。应尽可能降低整个治疗期间进入患者体内的毒性；因此，预期治疗结束时白细胞数量高于某一特定阈值，这表明药物毒性不会太大。本文中，中性粒细胞计数应高于阈值 $Circ_{th}$；对于二级和三级中性粒细胞减少症，该阈值分别为 $Circ_{th}$ 等于 $1.5 * 10^9$ L^{-1} 和 $1*10^9$ L^{-1} [1]。鉴于化疗存在毒副作用风险，注入患者体内的药物剂量应尽可能低，同时保证疗效。

在所提出的方法中，第一个目标函数旨在减少癌细胞数量，因此应将该数量最小化：

$$minimize \quad F_1(X_0) = X_1 + X_2 \quad (16)$$

为了考虑药物的毒性并将其最小化，第二个目标函数采用以下方程的形式。该函数通过测量白细胞数量 $Circ$ 来实现，因此应将该数量最大化：

$$maximize \quad F_2(X_0) = Circ \quad (17)$$

所提算法的伪代码如图7所示。为计算每个粒子的速度，使用以下公式 [26]:

$$V_{i,t+1} = W * V_{i,t-1} + r_1\left(PBest_i - P_{i,t}\right) + r_2(Rep_h - P_{i,t}) \quad (18)$$

其中，索引 h按以下方式选取：对于包含多个粒子的超立方体，其评估值等于一个大于 1 的数除以该超立方体中的粒子总数。实际上，目标是降低包含大量粒子的超立方体的评估值。使用轮盘赌选择法选取超立方体，然后从候选粒子中随机选出一个作为领导者。

当决策变量超出其范围时，将触发以下规则之一：
• 将决策变量的值设为其对应范围（最小值或最大值）。• 将速度乘以 -1，使其开始沿相反方向搜索。

所提出的方法在临床问题方面非常贴近实际。将白细胞数量作为评估进入人体的毒性的指标，是该方法的优势之一。该方法的另一个优势是，其生长模型能够模拟药物对细胞周期特定阶段细胞的影响；对于 VP-16 等抗癌药物，由于其仅在特定阶段对人体产生影响，因此能够对其进行高效建模。此外，该方法将药物分布设定为二室模型，用于计算药物对血浆和外周组织的影响。所提出的方法的另一项关键之处在于采用了强大的优化算法（即多目标粒子群优化）和适当的目标函数。

所提算法
- 随机生成初始种群 .
- 初始化每个粒子的速度 - 根据公式 16 和 17，计算种群中每个粒子对应的适应度值 - 将代表非支配向量的粒子位置存入第二个存档库 - 生成迄今探索过的搜索空间的超立方体，并根据粒子的目标函数值确定其位置

- 初始化每个粒子的记忆 - 重复 执行以下操作：根据公式 • 18 计算每个粒子的速度 • 计算粒子的新位置 • 使用一种策略使粒子保持在搜索空间范围内 • 计算种群中每个粒子对应的适应度值 • 更新第二个存档库及每个粒子在超立方体中的位置 • 如果粒子的当前位置优于其记忆中存储的位置，则更新粒子的位置 - 直至满足终止条件 - 返回最优种群

图7：所提算法的伪代码

V.实验结果与讨论

化疗涉及治疗周期，通常以三周或四周为一个周期。这是因为需要消灭在先前治疗方案中仍处于休眠状态的细胞。为了定量评估多目标粒子群优化的性能，我们考虑了三个概念：

- 粒子分布，
- 使粒子分布于最优帕累托前沿，• 实现两个目标之间平衡的能力。

我们还研究了这三个问题，并将所提出的方法的结果与文献 [1] 中所述方法的结果进行了比较。所提出的方法使用 MATLAB 实现。所有分析均在配备 4GB 内存的 2.50 GHz 英特尔酷睿 i5 处理器上完成。

多目标粒子群优化从随机生成的粒子种群开始。本文的初始种群由1,000个粒子构成，每个粒子存储21个药物剂量（三周治疗周期）。药物剂量的变化范围为 [0, 5] mg / m^2。多目标粒子群优化过程运行100代，以

同时满足两个目标。表1展示了第IV节数学模型中使用的参数值。这些参数是根据文献[1, 28-31]中报告的数值进行初始化的。

表1：数学模型中使用的参数值

参数	值	参数	值
K_{12}	0.14	η	0.477
K_{21}	0.06	β	0.05
K_{10}	1.14	γ	0.17
V_c	6	斜率	0.126
K_{tr}	0.7680	X_p	0
$Circ_0$	$5*10^9$	X_2	$8*10^{11}$
X_c	0	α	0.5
X_1	$2*10^{11}$	μ	0.218
K_1	0.03		

图 8 展示了实验结束时非支配解的分布情况。横轴表示肿瘤细胞的数量，纵轴表示中性粒细胞计数。从图中可以看出，非支配解分布良好。根据图 8，对于身体状况较好的患者，可以采用区域 1 的给药方案来杀死更多肿瘤细胞，但另一方面，这些方案会使患者体内产生更多毒性。此外，该区域的白细胞数量大幅减少（治愈），在某些情况下，白细胞数量甚至低于设定的阈值。区域 3 的给药方案适用于姑息性化疗，可提高患者的生活质量，因为这些方案给身体带来的毒性很小，同时杀死的肿瘤细胞较少（姑息治疗）。区域 2 的给药方案则代表了抗癌药物疗效与副作用之间的平衡（控制）。事实上，可以得出结论，治疗方案是根据X_0 的量制定的，该数值代表为患者开具的药物量；如果药物剂量较低，抗肿瘤作用也较弱，而药物剂量过高则会同时减少白细胞和肿瘤细胞。

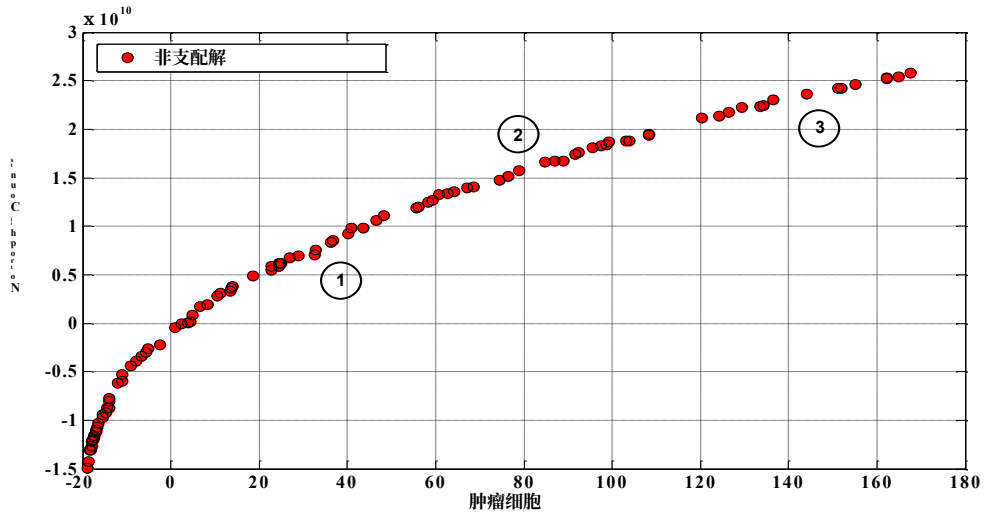

图8：所提出的方法中非支配解的分布

为了验证使用所提出的方法得到的化疗方案的有效性，我们对一些具有代表性的解进行了深入评估。为此，从帕累托前沿中选取了三个解，每个区域各选一个区域。Sol-1选自区域1，Sol-2和Sol-3分别选自区域2和区域3。图9展示了根据三个选定方案注射到患者体内的药物剂量。表2展示了使用三个选定方案杀灭肿瘤细胞时注射药物的平均用量、浓度以及白细胞的平均数量。图10显示了治疗21天期间肿瘤细胞数量的变化。为了更清楚地呈现肿瘤细胞的数量，该图仅显示第10天至第21天的肿瘤细胞数量。

如表2以及图9和图10所示，治疗周期结束时，Sol-1在杀灭肿瘤细胞方面比另外两种方案更有效；因此，预计其平均药物剂量会高于其他方案。而Sol-3则是进入患者体内的药物剂量较少、残留肿瘤细胞数量较多的方案。

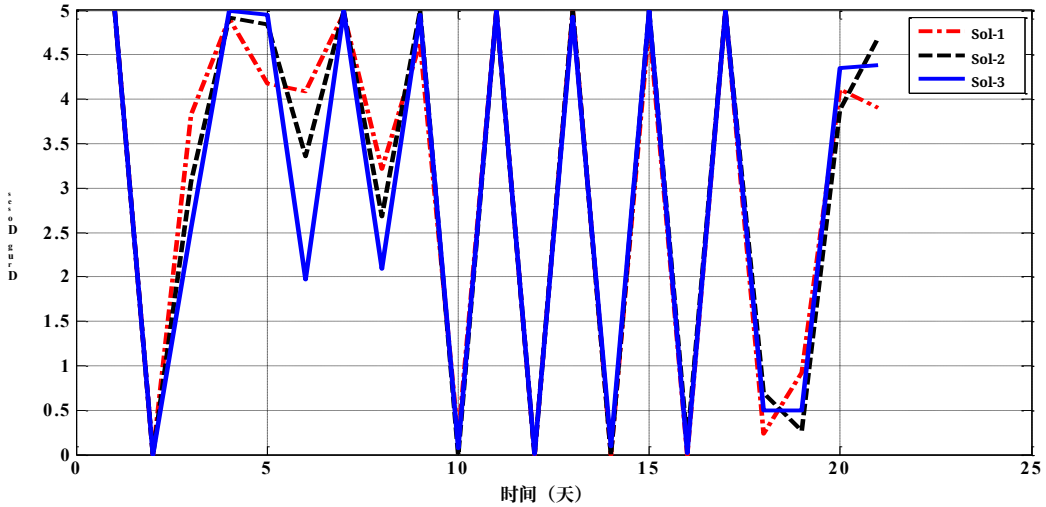

图9：三种选定方案在21天内输入患者体内的药物剂量

表2：21天结束时选定方案的测量性能。

已选解	药物剂量	药物浓度	中性粒细胞计数	癌细胞减少 细胞	
	Avg	Avg	Avg	细胞剩余	% 减少
Sol-1	3.0480	4.3201	7.6436e+08	48	≈100
Sol-2	3.0250	4.4131	1.0763e+09	96	≈100
Sol-3	2.9216	4.5043	1.3995e+09	165	≈100

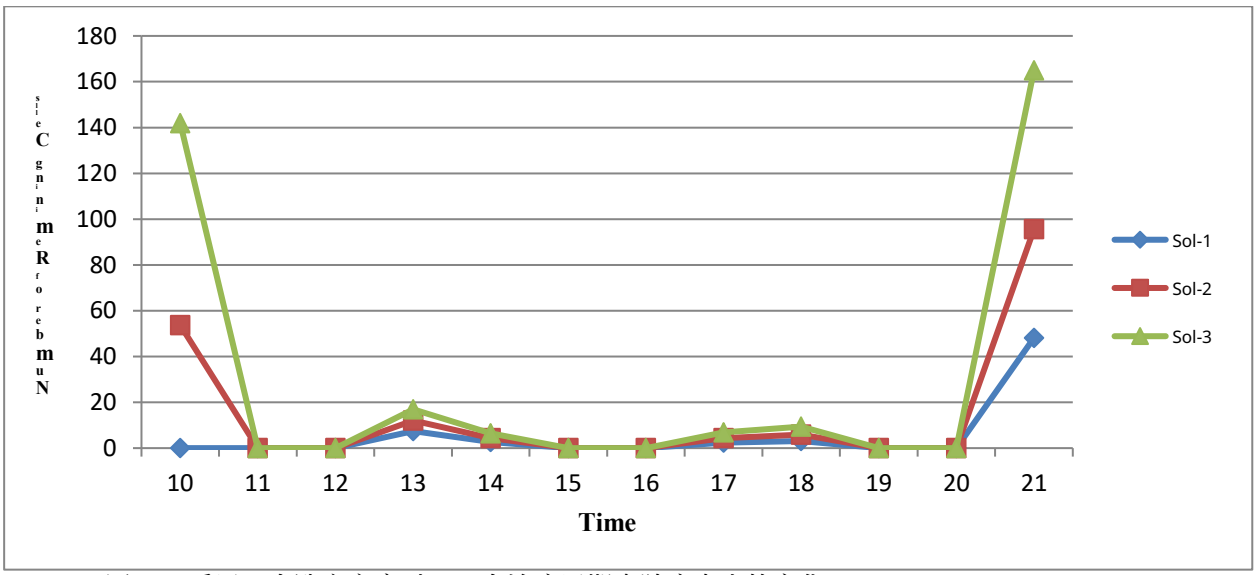

图10：采用三个选定方案时，一个治疗周期内肿瘤大小的变化

为研究所提出的方法相较于其他方法的疗效，我们将所提出的技术与[1]中提出的方法进行了比较。如图8所示，通过改变注入患者体内的剂量，所提出的方法中肿瘤细胞数量的变化范围为[0,180] 。相比之下，[1] 中的肿瘤细胞数量在$5.5*10^{11}$ 至$10*10^{11}$ 之间变化，这表明与[1]相比，所提出的方法几乎使肿瘤大小缩小了100%。[1] 中的白细胞数量变化至$5.5*10^{9}$，而所提出的方法中该数值变化至$3*10^{10}$，这表明进入体内的毒性较低。此外，我们还将该方法与其他方法进行了比较；这些方法均在化疗84天后计算肿瘤细胞数量。比较结果见表3。

表3——所提出的方法在21天结束时与其他六种方法在84天结束时的比较。

技术	剩余细胞数量
Martin[33]	$4.878*10^4$
Bojkov[34]	$3.31*10^4$
Luus[35]	$2.57*10^4$
Carrasco 和 Banga[36]	$1.534*10^4$
Tan 等人[37]	$1.534*10^4$
Liang等人[38]	$1.760*10^3$
所提出的方法	0-180

VI.结论

本文提出了一种用于优化化疗规划的多目标模型，旨在经过特定疗程后，以最小的副作用减少癌细胞。在所提出的方法中，优化过程开始前会定义两个目标和若干约束条件，输出则是一系列优质解。这些解既能减少癌细胞，也能减轻副作用。所提出的方法提供了多种选择，可根据患者的生理状况进行调整。实验结果表明，与其他方法相比，这些解中的大多数都能大幅减少癌细胞。此外，平均毒性和药物剂量均处于较低水平。

参考文献

1. Zhu, J., 等，《基于骨髓抑制半机制模型的化疗药物方案优化》。《生物医学信息学杂志》，*2015*年，*57*：第*20-27*页。*2. Cox, M.M*，《莱宁格生物化学原理》。*2013*年：*Freeman*。*3. Martin, R.*，《癌症化疗药物给药时序的最优控制》。《自动化》，*1992*年，*28(6)*：第*1113-1123*页。*4. Abrahams, E.* 和 *M. Silver*，《个性化医疗的理由》。《糖尿病科学与技术杂志》，*2009*年，*3(4)*：第*680-684*页。*5. Ginsburg, G.S.* 和 *H.F. Willard*，《基因组学与个性化医疗：基础与应用》。《转化研究》，*2009*年，*154(6)*：第*277-287*页。*6. Wong, H.R.,* 等，《制定临床可行的儿童脓毒性休克个性化医疗方法》。《美国呼吸与重症医学杂志》，*2015*年，*191(3)*：第*309-315*页。*7. Siddiqui, K.* 和 *S. Tyagi*，《*2*型糖尿病的遗传学、基因组学与个性化医疗：阿拉伯地区的观点》。《个性化医疗》，*2015*年，*12(4)*：第*417-431*页。*8. Kidd, B.A.,* 等，《个性化癌症医疗的整合网络建模方法》。《个性化医疗》，*2015*年，*12(3)*：第*245-257*页。*9. Fraser, M.,* 等，《基因组、病理和临床异质性如何推动前列腺癌个性化医疗》。载于《泌尿肿瘤学：研讨会与原创研究》。*2015*年。爱思唯尔。*10. Petrovski, A., J. McCall* 和 *B. Sudha*。《利用群体智能进行癌症化疗的多目标优化》。载于 *AISB 2009*自适应与涌现行为及复杂系统研讨会。*11. Shmulevich, I.* 和 *E.R. Dougherty*，《基因组信号处理》。*2014*年：普林斯顿大学出版社。*12. Layek, R.,* 等，《基于通路逻辑的癌症治疗设计》。《生物信息学》，*2011*年，*27(4)*：第*548-555*页。*13. Liang, Y., K.-S. Leung* 和 *T.S.K. Mok*，《一种新型癌症化疗进化药物给药时序模型》。《*IEEE*生物医学信息技术汇刊》，*2006*年，*10(2)*：第*237-245*页。*14. Ochoa, G.* 和 *M. Villasana*，《基于种群的细胞抑制剂/细胞毒性药物联合癌症化疗优化》。《软计算》，*2013*年，*17(6)*：第*913-924*页。*15. Tse, S.-M.,* 等，《用于多药癌症化疗方案优化的模因算法》。《*IEEE*系统、人类与控制论：*B*辑：控制论汇刊》，*2007*年，*37(1)*：第*84-91*页。*16. Al Moubayed, N., A. Petrovski* 和 *J. McCall*。《基于分解的智能粒子群优化在癌症化疗多目标优化中的应用》。载于《多准则决策中的计算智能》（*MDCM*），*2011*年*IEEE*研讨会。*2011*年。*IEEE*。*17. Shi, J.,* 等，《癌症化疗治疗规划优化模型综述》。《运筹学年刊》，*2014*年，*221(1)*：第*331-356*页。*18. Sbeity, H.* 和 *R. Younes*，《癌症化疗治疗规划优化方法综述》。《计算机科学、系统与生物学杂志》，*2015*年，*8*：第*074-095*页。*19. Petrovski, A.* 和 *J. McCall*。《利用进化算法进行癌症化疗的多目标优化》。载于《进化多准则优化》。*2001*年。施普林格。

20. Petrovski, A., B. Sudha 和 J. McCall。利用粒子群优化和遗传算法优化癌症化疗。载于自然界并行问题求解—*PPSN VIII*。2004年。施普林格。21. Alam, M.S., 等，用于细胞周期特异性癌症治疗的多目标多药物调度方案。《计算机与化学工程》，2013年。**58**：第14-32页。22. Eberhart, R.C. 和 J. Kennedy。一种基于粒子群理论的新型优化器。载于第六届微型机器与人类科学国际研讨会论文集。1995年。纽约州纽约市。23. Reyes-Sierra, M. 和 C.C. Coello，多目标粒子群优化器：最新进展综述。《国际计算智能研究杂志》，2006年。**2**(3)：第287-308页。24. Ghamisi, P. 和 J.A. Benediktsson，基于遗传算法与粒子群优化混合的特征选择。《IEEE地球科学与遥感快报》，2015年。**12**(2)：第309-313页。25. Cheshmehgaz, H.R., H. Haron 和 A. Sharifi，多重进化搜索与多目标进化算法综述。《人工智能评论》，2015年。**43**(3)：第311-343页。26. Coello, C.A.C., G.T. Pulido 和 M.S. Lechuga, 利用粒子群优化处理多个目标。《IEEE进化计算汇刊》，2004年。**8**(3)：第256-279页。27. Kennedy, J., 等，群体智能。2001年：Morgan Kaufmann。28. Toffoli, G., 等，口服依托泊苷的群体药代动力学与药效学。《英国临床药理学杂志》，2001年。**52**(5)：第511-519页。29. Dua, P., V. Dua 和 E.N. Pistikopoulos，癌症化疗药物的最优给药。《计算机与化学工程》，2008年。**32**(1)：第99-107页。30. Friberg, L.E., 等，化疗诱导的骨髓抑制模型：不同药物间的参数一致性。《临床肿瘤学杂志》，2002年。**20**(24)：第4713-4721页。31. Panetta, J.C. 和 J. Adam，周期特异性化疗的数学模型。《数学与计算机建模》，1995年。**22**(2)：第67-82页。32. Algoul, S., 等，癌症治疗的多目标最优化疗控制模型。《医学与生物工程及计算》，2011年。**49**(1)：第51-65页。33. Martin, R. 和 K. Teo，化疗中药物给药与肿瘤生长的最优控制。世界科技出版公司，1994年。34. Bojkov, B., R. Hansel 和 R. Luus，直接搜索优化在最优控制问题中的应用。《匈牙利工业化学杂志》，1993年。**21**(3)：第177-185页。35. Luus, R., F. Hartig 和 F.J. Keil，癌症化疗的最优药物调度。《Periodica Polytechnica化学工程》，1994年。**38**(1-2)：第105-109页。36. Carrasco, E.F. 和 J.R. Banga，利用自适应随机算法对间歇反应器进行动态优化。《工业与工程化学研究》，1997年。**36**(6)：第2252-2261页。37. Tan, K.C., 等，通过进化计算实现癌症化疗药物给药时序安排的自动化。《医学中的人工智能》，2002年。**25**(2)：第169-185页。38. Liang, Y., K.-S. Leung 和 T.S.K. Mok，考虑不同毒性代谢的癌症化疗进化药物调度模型。《应用软计算》，2008年。**8**(1)：第140-149页。