

Technische Universiteit Delft  
Faculteit Elektrotechniek, Wiskunde en Informatica  
Delft Institute of Applied Mathematics

Het gebruik van speltheorie om de behandeling van  
kanker te verbeteren

Using game theory to improve treatment of cancer

Verslag ten behoeve van het  
Delft Institute of Applied Mathematics  
als onderdeel ter verkrijging

van de graad van

**BACHELOR OF SCIENCE**  
in  
**TECHNISCHE WISKUNDE**

door

**Jette van Schoor**

**Delft, Nederland**  
**Januari 2021**



## BSc verslag TECHNISCHE WISKUNDE

Het gebruik van speltheorie om de behandeling van kanker te verbeteren

Using game theory to improve treatment of cancer

Jette van Schoor

Technische Universiteit Delft

**Begeleider**

Dr. J.L.A. Dubbeldam

**Overige commissieleden**

Dr. R.J. Fokkink

Januari, 2021

Delft



# 1 Abstract

In deze Bachelor thesis hebben we het gedrag bestudeerd van 3 typen kankercellen die een rol spelen bij prostaatkanker. Dit doen we met behulp van speltheorie met als spelers de dokter tegenover de kankercellen.

Met de replicator dynamica hebben we eerst gekeken naar de verdeling van cellen in een tumor zonder dat er medicijn was toegevoegd. We hebben de stabiliteit van de evenwichtspunten hiervan bepaald met behulp van de eigenwaardes, de trace en determinant van het gelineariseerde systeem en de Routh-Hurwitz methode.

Vervolgens hebben we de replicator dynamica omgeschreven tot Lotka-Volterra vergelijkingen en medicijn en resistentie toegevoegd aan de differentiaalvergelijkingen. Hiermee hebben we de dynamica van de cel populatie na therapie bekeken.

Tot slot hebben we geprobeerd een goede balans te vinden in de dosis medicijn om de tumorcellen zoveel mogelijk te doden, maar de levenskwaliteit van de patiënt zo goed mogelijk te houden. We hebben hierbij drie strategieën vergeleken; maximale getolereerde dosis medicijn (MTD), Nash strategie, Stackelberg strategie. De Stackelberg strategie bleek hierin het meest succesvol. De conclusie is dat er bij de Stackelberg strategie het minste medicijn nodig is om te kunnen leven met de tumor.

## Voorwoord

Deze scriptie is geschreven om af te studeren aan de Bachelor of Science van Applied Mathematics aan de Technische Universiteit Delft. De afgelopen maanden ben ik bezig geweest met een klein onderzoek naar het gedrag van 3 typen kankercellen die een rol spelen bij prostaatkanker. In september 2019 begon ik met mijn minor ‘Geneeskunde voor technische studenten’ in samenwerking met de Universiteit Leiden en de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hier heb ik een kijkje kunnen nemen in de medische wereld en door middel van een project mijn wiskundige kennis in de medische wereld kunnen toepassen. Dit project deed ik bij iemand in het ziekenhuis die zelf ook Technische Wiskunde had gestudeerd en het idee dat wiskundigen iets kunnen betekenen in de medische wereld vind ik heel mooi. Deze toepassing vond ik zo interessant dat ik graag een bachelor eindproject in de medische kant wilde doen. Toen ik over dit eindproject hoorde was ik dan ook meteen enthousiast.

Na wat inlezen was mijn interesse nog meer gewekt. Er wordt al veel onderzoek gedaan naar kankercellen en mogelijke therapieën, onder andere door Katerina Stankova. Naar aanleiding van haar paper uit september 2017 [3] ben ik begonnen met mijn onderzoek. Tot slot wil ik mijn begeleider Dr. J.L.A. Dubbeldam bedanken voor zijn tijd, goede ideeën en feedback. Ondanks dat de gesprekjes niet fysiek, maar via Skype plaatsvonden, heeft hij mij heel goed kunnen helpen. Daarnaast wil ik Dr. R.J. Fokkink bedanken voor het plaatsnemen in de beoordelingscommissie.

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Introductie</b>	<b>7</b>
2.1	Motivatie . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Evolutionaire dynamica</b>	<b>8</b>
3.1	Selectie tijdens reproductie . . . . .	8
3.2	Natuurlijke selectie door de replicator dynamica . . . . .	9
3.3	De speltheoretische interpretatie van de replicator dynamica . . . . .	11
<b>4</b>	<b>Numerieke analyse van de replicator dynamica</b>	<b>13</b>
4.1	Dynamica van cel populatie zonder medisch ingrijpen . . . . .	13
4.2	Analyse van de stabiliteit . . . . .	16
4.3	Aanpassen van de parameters . . . . .	20
4.3.1	Parameters wegdelen . . . . .	20
4.3.2	Oorsprong van de parameters . . . . .	21
4.3.3	Diagonaal van de pay-off matrix . . . . .	23
<b>5</b>	<b>Evolutionaire behandeling</b>	<b>24</b>
5.1	Resistentie en de kosten hiervan . . . . .	24
5.2	Dynamica van cel populatie na medisch ingrijpen . . . . .	27
5.3	Levenskwaliteit van de patiënt . . . . .	30
<b>6</b>	<b>Conclusie en discussie</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>Bijlage</b>	<b>37</b>
7.1	Ternary plots voor alle 22 gevallen uit Tabel 1: . . . . .	37
7.2	Ternary plots voor alle 18 gevallen uit Tabel 2 . . . . .	41
7.3	Faseplaatjes . . . . .	43
7.4	Code differentiaalvergelijkingen plot met medicijn met Python . . . . .	44

## 2 Introductie

### 2.1 Motivatie

Patiënten met prostaatkanker krijgen hormoontherapie, genaamd androgeen deprivatie therapie (adt). Androgenen zijn hormonen die zorgen voor de ontwikkelingen en het behoud van mannelijke eigenschappen. Testosteron is hier het bekendste voorbeeld van [2]. Prostaatkankercellen groeien door het mannelijke geslachtshormoon testosteron wat voornamelijk in de testikels wordt geproduceerd. Hormoontherapie beperkt de aanmaak van testosteron en hierdoor stopt de productie ervan of wordt zijn werking geremd [1]. Dit is ook wel bekend als chemische castratie.

Prostaatkanker zaait zich uit langs het bot en hierdoor kunnen er nog veel meer secundaire tumoren langs het bot van de patiënt ontstaan. Ondanks dat deze kankercellen zich niet meer in de primaire tumor bevinden, kunnen ze nog steeds androgeen receptoren bevatten en afhankelijk zijn van testosteron geproduceerd door normale cellen van de patiënt die door het bloed vervoerd worden. Dit soort kankercellen worden ook wel  $T^+$  cellen genoemd. Om tegen deze behoefte aan testosteron in te gaan, stopt adt de normale productie van testosteron in de patient, oftewel chemische castratie. Het probleem van deze therapie is dat kankercellen evolueren en hier resistent tegen kunnen worden. Dit gebeurt binnen een paar maanden tot jaren en de ziekte wordt dan castratie-resistent prostaatcarcinoom genoemd, ofwel mCRPC. Hierdoor ontstaan onder andere  $T^p$  cellen die hun eigen testosteron produceren. Deze cellen behouden hun androgeen receptoren. De  $T^p$  cellen voorzien dan vervolgens hun omgeving van testosteron waardoor  $T^+$  cellen hier ook weer aan kunnen komen. Er kunnen door androgeen therapie ook cellen ontstaan die helemaal onafhankelijk van testosteron zijn, namelijk  $T^-$  cellen. [3]

We kijken dus naar deze drie soorten cellen in een tumor, waarbij adt alleen werkt tegen de  $T^+$  cellen. Hoe meer van het medicijn (adt) wordt toegediend, hoe minder van dit soort cellen er over blijven. Maar hierdoor krijgen de andere soorten cellen in de tumor juist de kans om te groeien en wordt de tumor dus na verloop van tijd weer groter, alleen is hij dan van een andere samenstelling. Het lijkt dus in theorie zo te zijn dat je niet meteen zoveel mogelijk medicijn moet toevoegen, maar juist een kleine hoeveelheid per keer, zodat de andere soorten cellen nog wel iets van concurrentie hebben en hun groei niet uit de hand kan gaan lopen.

We kunnen dit probleem ook bekijken met behulp van speltheorie. Dit is een tak van de wiskunde waarbij het gaat om het nemen van beslissingen. Het gaat om de mogelijke strategieën voor de verschillende spelers. Met behulp van modellen willen we proberen te achterhalen waarom spelers bepaalde zetten doen in het spel. In ons geval hebben we dus de dokter tegenover de kankercellen als spelers. Het doel van de dokter is om de tumor zoveel mogelijk te verkleinen en dus de kankercellen te verminderen. Het doel van de kankercellen is juist om zich zoveel mogelijk te vermeerderen.



### 3 Evolutionaire dynamica

#### 3.1 Selectie tijdens reproductie

De theorie geschreven in Sectie 3.1 komt uit het boek 'Evolutionary Dynamics: Exploring the Equations of Life van' van Martin A. Nowak [4].

De drie verschillende soorten kankercellen hebben allemaal een verschillende reproductiesnelheid en daardoor vindt er selectie plaats. Deze reproductiesnelheid wordt ook wel de fitness genoemd. Stel dat de  $T^+$ ,  $T^p$  en  $T^-$  cellen zich respectievelijk reproducen met een snelheid  $a$ ,  $b$  en  $c$ . We noemen vervolgens  $x_1(t)$  het aantal van de  $T^+$  cellen op tijdstip  $t$ ,  $x_2(t)$  het aantal  $T^p$  cellen en  $x_3(t)$  het aantal  $T^-$  cellen. Op  $t = 0$  hebben we de beginwaarden  $x_1(0)$ ,  $x_2(0)$  en  $x_3(0)$ . De populaties van cellen zullen dan volgens de volgende differentiaalvergelijkingen groeien:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= ax_1 \\ \dot{x}_2 &= bx_2 \\ \dot{x}_3 &= cx_3 \end{aligned}$$

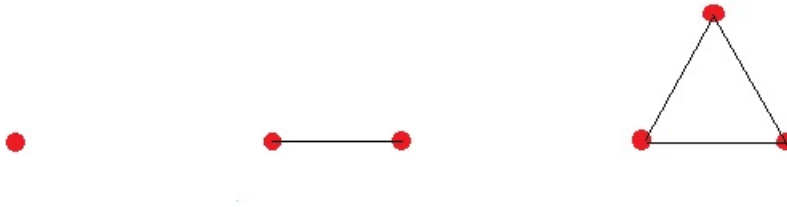
Dit is een systeem van drie gewone, lineaire differentiaalvergelijkingen. De oplossing is dan:

$$\begin{aligned} x_1(t) &= x_1(0)e^{at} \\ x_2(t) &= x_2(0)e^{bt} \\ x_3(t) &= x_3(0)e^{ct} \end{aligned}$$

Als we nu echter uitgaan van een situatie waarbij de totale omvang van de populatie (de tumor in ons geval) gelijk blijft krijgen we een iets aangepast systeem. Dit kan bijvoorbeeld voorkomen bij situaties waarbij een ecosysteem een constante maximale capaciteit heeft. We laten  $x_i$  met  $i = 1, 2$  of  $3$  weer voor de frequentie van de drie soorten cellen in de tumor staan. De samenstelling van de totale populatie is gegeven door de vector  $\vec{x} = (x_1, x_2, x_3)$ . We hebben weer voor elke type cel de fitness  $f_i$  en dit is een niet-negatief reëel getal. De totale populatie heeft ook een gemiddelde fitness, gegeven door  $\phi = \sum_{i=1}^n x_i f_i$ . Dus dan krijgen we voor de selectie of dynamica de formule:

$$\dot{x}_i = x_i(f_i - \phi) \text{ voor } i = 1, 2, 3. \tag{1}$$

Dan zijn  $\sum_{i=1}^n x_i = 1$  en  $\sum_{i=1}^n \dot{x}_i = 0$ , aangezien de totale populatie grootte constant is. De verzameling van alle punten die voldoen aan  $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ , heet ook wel de simplex  $S_n$ . Dit zijn dus alle punten waarvan de coördinaten niet negatief zijn en samen gelijk aan één zijn. De simplex  $S_n$  is een  $n - 1$  dimensionale Euclidische ruimte en heeft  $n$  faces. Bij de tumor bestaande uit de  $T^+$ ,  $T^p$  en  $T^-$  cellen gaat het dus om de simplex  $S_3$ .



Figuur 1: Respectievelijk simplex  $S_1$ : een punt,  $S_2$ : een lijn en  $S_3$ : een driehoek.

In het inwendige van de simplex  $S_3$  geldt voor alle  $i \in 1, 2$  en  $3$  dat  $x_i > 0$ , aangezien alle drie de soorten kankercellen aanwezig zijn. Op de faces van de simplex geldt dat  $x_i = 0$  voor minstens één  $i$ . Verder is er op de hoekpunten maar één celtype aanwezig en dus  $x_i = 1$  terwijl  $x_j = 0$  voor  $i \neq j$ .

### 3.2 Natuurlijke selectie door de replicator dynamica

We willen de verspreiding bekijken van de drie celtypes,  $T^+$ ,  $T^p$  en  $T^-$ , in een tumor. Hiervoor onderzoeken we de eco-evolutionaire dynamica van mCRPC en hieruit is vooral het percentage van  $T^+$  en  $T^p$  cellen belangrijk, aangezien deze twee cellen reageren op de adt. Tumoren met relatief veel  $T^-$  cellen hebben daarentegen chemotherapie nodig omdat adt niet gaat helpen de tumor te verkleinen.

We definiëren hiervoor  $T = \{T^+, T^p, T^-\}$ , de verzameling van de drie celtypes, waarbij  $x_i$  met  $i \in T$  het aantal van de cellen van type  $i \in T$  is in de populatie. Hieronder staat de zogenaamde pay-off matrix. Een pay-off matrix geeft in het algemeen alle mogelijke uitkomsten van een kansspel weer. In het geval van evolutie is de pay-off ook wel de fitness (voortplantingssucces) van een populatie. De celsoort die de beste interactie strategie heeft, heeft dus de hoogste fitness. Stel dat een focale cel, dus een cel die beperkt is tot één gebied, van type  $i \in T$  interactie heeft met een cel van type  $j \in T$ , dan staan de getallen in de matrix in ons geval voor de kans dat de focale cel  $i$  deelt en een nakomeling van type  $i$  maakt/krijgt. De reden dat op de diagonaal alleen maar nullen staan is dat interacties tussen dezelfde soort cel niet de snelheid van de proliferatie, het proces waarbij een cel groeit en zich deelt om twee dochtercellen te produceren, verhoogt [3].

$$A = \begin{array}{c} T^+ \\ T^p \\ T^- \end{array} \begin{array}{ccc} T^+ & T^p & T^- \\ \left[ \begin{array}{ccc} 0 & a & b \\ c & 0 & d \\ e & f & 0 \end{array} \right] \end{array}$$

Figuur 2: Pay-off matrix voor  $T^+$ ,  $T^p$  en  $T^-$  cellen met nullen op de diagonaal.

De getallen in deze matrix zijn berekend met verschillende ongelijkheden in samenwerking met oncologen [3]. Hierbij gelden twee belangrijke regels, namelijk dat de  $T^+$  cellen zonder testosteron het minst competitief zijn en dat het effect van de  $T^-$  cellen sterker is op de  $T^p$  cellen dan op de  $T^+$  cellen. Hieruit maken we de volgende zes ongelijkheden op, waarbij  $\alpha_{ij}$  staan voor de entries van matrix A:

- $\alpha_{31} < \alpha_{21}$
- $\alpha_{32} < \alpha_{12}$
- $\alpha_{13} < \alpha_{23}$
- $\alpha_{13} < \alpha_{12}$
- $\alpha_{23} < \alpha_{21}$
- $\alpha_{32} < \alpha_{31}$

In Sectie 4.3.2 volgt meer over deze parameters. Katerina Stankova heeft in haar paper laten zien dat er 22 verschillende matrices zijn die aan deze zes ongelijkheden voldoen [3][6]. Deze 22 matrices blijken voor drie verschillende uitkomsten te zorgen. Het gaat hier om de volgende drie gevallen:

1. dat er geen  $T^-$  cellen meer in de tumor zitten bij het stabiele evenwichtspunt,
2. dat er relatief weinig  $T^-$  cellen in de tumor zitten bij het stabiele evenwichtspunt,
3. dat er relatief veel  $T^-$  cellen in de tumor zitten bij het stabiele evenwichtspunt.

We weten dat  $T^-$  cellen niet reageren op adt en de informatie die we hier dus uit kunnen halen is hoe goed een tumor naar verwachting zal reageren op de therapie. Deze 22 gevallen staan in Tabel 1, met groep één voor de tumoren zonder  $T^-$  cellen, groep twee voor tumoren met relatief weinig  $T^-$  cellen en groep drie voor tumoren met relatief veel  $T^-$  cellen. De meest gevallen

blijken bij groep één te horen, namelijk twaalf van de 22 gevallen. Vier gevallen horen bij groep twee en zes bij groep drie. Hieruit kunnen we concluderen dat de  $T^-$  cellen meestal uitsterven en dat de meeste tumoren dus goed te behandelen zijn. In de derde kolom staat de ESS van elk geval, dit wordt verder uitgelegd in Sectie 4.1 [3]. Faseplaatjes van deze 22 gevallen zijn terug te vinden in Sectie 7.1.

Van soort één is het relatieve aantal in de populatie dan te schrijven als  $x_1$  en van soort  $i$  is het relatieve aantal  $x_i$  met  $i = 1, 2, 3$  in ons geval. De snelheid  $\frac{\dot{x}_i}{x_i}$  waarmee het relatieve aantal van een soort  $i$  verandert is een maat van zijn evolutionaire succes. Dit kan ook anders worden geformuleerd, namelijk als het verschil tussen de fitness  $f_i$  van soort  $i$  en de gemiddelde fitness  $\phi$  van de populatie. Ofwel:

$$\frac{\dot{x}_i}{x_i} = \text{fitness van } i - \text{gemiddelde fitness},$$

wat ook wel de replicator vergelijking wordt genoemd en dit bootst dus de natuurlijke selectie na. De replicator dynamica formule luidt dan in ons geval wiskundig als volgt:

$$\dot{x}_i = x_i(f_i(x) - \phi(x)), i = 1, 2, 3 \quad (2)$$

ofwel

$$\dot{x}_i = x_i(e_i A x^T - x A x^T), i \in T. \quad (3)$$

Met:

- $\dot{x}_i$  de verandering in samenstelling van de tumor, ofwel respectievelijk het percentage van  $T^+, T^p$  en  $T^-$  cellen.
- $x_i$  het relatieve aantal van de cellen van type  $i \in T$  in de populatie.
- $e_i$  de  $i$ -de rij van de 3x3 identiteitsmatrix.
- $A$  de pay-off matrix.
- $x^T$  de getransponeerde van  $x$ , waarbij  $x = (x_1, x_2, x_3)$ .

Hierbij staat  $f_i = e_i A x^T$  voor de fitness (de pay-off in dit geval) van respectievelijk de  $T^+, T^p$  en  $T^-$  cellen en  $\phi = x A x^T$  voor de gemiddelde fitness van de populatie. Dus je kijkt naar de fitness van één bepaalde speler ten opzichte van de gemiddelde fitness van de populatie. Hieruit blijkt dat de succesvollere strategieën/individuen sneller groeien. Verder is de simplex  $S_n$  invariant onder vergelijking 3.

#	(a,b,c,d,e,f)	ESS	Groep
1	(0.6,0.3,0.5,0.4,0.2,0.1)	$(\frac{6}{11}, \frac{5}{11}, 0)$	1
2	(0.6,0.2,0.5,0.3,0.4,0.1)	$(\frac{6}{11}, \frac{5}{11}, 0)$	1
3	(0.6,0.2,0.5,0.4,0.3,0.1)	$(\frac{6}{11}, \frac{5}{11}, 0)$	1
4	(0.5,0.3,0.6,0.4,0.2,0.1)	$(\frac{5}{11}, \frac{6}{11}, 0)$	1
5	(0.5,0.2,0.6,0.3,0.4,0.1)	$(\frac{5}{11}, \frac{6}{11}, 0)$	1
6	(0.5,0.2,0.6,0.4,0.3,0.1)	$(\frac{5}{11}, \frac{6}{11}, 0)$	1
7	(0.4,0.3,0.6,0.5,0.2,0.1)	$(\frac{2}{5}, \frac{3}{5}, 0)$	1
9	(0.4,0.2,0.6,0.5,0.3,0.1)	$(\frac{2}{5}, \frac{3}{5}, 0)$	1
11	(0.3,0.2,0.6,0.5,0.4,0.1)	$(\frac{1}{3}, \frac{2}{3}, 0)$	1
14	(0.6,0.1,0.5,0.4,0.3,0.2)	$(\frac{6}{11}, \frac{5}{11}, 0)$	1
17	(0.5,0.1,0.6,0.4,0.3,0.2)	$(\frac{5}{11}, \frac{6}{11}, 0)$	1
20	(0.4,0.1,0.6,0.5,0.3,0.2)	$(\frac{2}{5}, \frac{3}{5}, 0)$	1
8	(0.4,0.2,0.6,0.3,0.5,0.1)	$(\frac{11}{30}, \frac{17}{30}, \frac{2}{30})$	2
10	(0.3,0.2,0.6,0.4,0.5,0.1)	$(\frac{10}{35}, \frac{22}{35}, \frac{3}{35})$	2
12	(0.6,0.1,0.5,0.3,0.4,0.2)	$(\frac{13}{31}, \frac{13}{31}, \frac{4}{31})$	2
15	(0.5,0.1,0.6,0.3,0.4,0.2)	$(\frac{11}{27}, \frac{14}{27}, \frac{2}{27})$	2
13	(0.6,0.1,0.5,0.2,0.4,0.3)	$(\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3})$	3
16	(0.5,0.1,0.6,0.2,0.4,0.3)	$(\frac{7}{25}, \frac{10}{25}, \frac{8}{25})$	3
18	(0.4,0.1,0.6,0.3,0.5,0.2)	$(\frac{1}{4}, \frac{2}{4}, \frac{1}{4})$	3
19	(0.4,0.1,0.6,0.2,0.5,0.3)	$(\frac{5}{30}, \frac{11}{30}, \frac{14}{30})$	3
21	(0.3,0.1,0.6,0.4,0.5,0.2)	$(\frac{2}{12}, \frac{7}{12}, \frac{3}{12})$	3
22	(0.3,0.1,0.6,0.5,0.4,0.2)	$(\frac{1}{35}, \frac{22}{35}, \frac{6}{35})$	3

Tabel 1: Tabel met de waardes voor 22 verschillende matrices, die zorgen voor drie groepen uitkomsten.

### 3.3 De speltheoretische interpretatie van de replicator dynamica

Speltheorie is heel geschikt om tumoren mee te analyseren door het competitieve gedrag van de verschillende soorten cellen. Gecombineerd met gewone differentiaalvergelijkingen kan het worden gebruikt om competitie tussen strategieën te modelleren. Het speltheoretische deel van het probleem hangt dan af van de keuze voor de fitness functies,  $f_i$  voor de individuele fitness en  $\phi$  voor de gemiddelde fitness van een populatie. De fitness van de spelers hangt af van de relatieve aantallen van elke soort cel in de populatie. Evolutionaire speltheorie komt voor als de fitness van een individu niet constant is, maar afhangt van het relatieve aantal van anderen in de populatie [4]. De fitness van individuen hangt dan dus af van andere individuen.

Er zijn een paar belangrijke definities die in de speltheorie een rol spelen. Er is natuurlijk een spel met spelers, waarbij elke situatie afhangt van wat de andere spelers besluiten om te doen. De spelers hebben strategieën, keuzes die ze kunnen maken. De pay-off van een speler hangt af van de strategie die de speler kiest en die zijn tegenspeler kiest. Een strategie wordt als een punt in  $S_n$  afgebeeld [9]. Er zijn twee belangrijke soorten evenwichten in de speltheorie. Ten eerste het Nash evenwicht, een stationaire toestand waarbij de spelers geen hogere pay-off zouden kunnen krijgen door voor een andere strategie te kiezen. De wiskundige definitie hiervoor is:

**Definitie 3.1.** [9] Een punt  $x \in S_n$ , de simplex, is een (symmetrisch) Nash evenwicht als:  $xAx^T \geq yAx^T$ , voor alle  $y \in S_n$ .

Ten tweede het Stackelberg evenwicht, een stationaire toestand waarbij het gaat om een leider en zijn volgers. De leider gaat voor de hoogst mogelijke pay-off en de volgers maken het beste van die situatie die de leider hiermee heeft gecreëerd. De pay-off van de leider dus is altijd minstens net zo goed als zijn pay-off zou zijn bij een Nash evenwicht. [10]

In ons geval, waarbij het gaat om de dokter tegenover de cellen, heeft de dokter een voordeel. De dokter kan namelijk anticiperen op hoe de cellen zich gaan gedragen en op handige momenten het

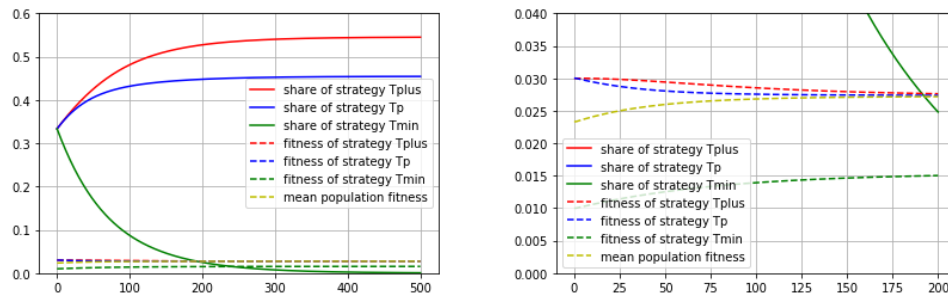
medicijn juist wel of niet toedienen. De cellen kunnen dan alleen maar reageren op wat de dokter heeft gedaan. Je kan dus zeggen dat de dokter het spel leidt en de cellen volgen, nadat de dokter zijn strategie heeft bepaald. Het gaat hier dus om een Stackelberg competitie/evenwicht.

## 4 Numerieke analyse van de replicator dynamica

### 4.1 Dynamica van cel populatie zonder medisch ingrijpen

In Figuur 3a is makkelijk te zien hoe de soorten cellen zich verhouden ten opzichte van elkaar in het eerste geval uit Tabel 1 [5]. Op de x-as van Figuur 3 is de tijd te zien en op de y-as de hoeveelheid van elk soort cel in procenten. In Figuur 3a is te zien dat met de pay-off matrix van geval één het aantal  $T^+$  cellen het meest groeit, namelijk naar een percentage van ongeveer 55%. Het aantal  $T^p$  cellen groeit ook, naar een percentage van ongeveer 45%. Het aantal  $T^-$  cellen daalt daarentegen naar nul. Na ongeveer 400 tijdstappen met  $dt$  is 0.1 komen we op een punt waar de percentages niet meer veranderen.

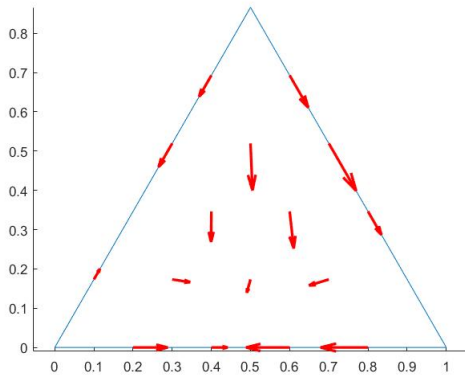
In Figuur 3b is er ingezoomd op lijnen voor de fitness in de eerste 200 tijdstappen. De fitness voor de  $T^+$  en  $T^p$  cellen blijven groter of gelijk aan de gemiddelde fitness van de tumor. Dit is dan ook een verklaring voor het feit dat de hoeveelheid  $T^+$  en  $T^p$  cellen groeit. De lijn voor de fitness van de  $T^-$  cellen blijft onder de lijn voor de gemiddelde fitness en daarom daalt het aantal  $T^-$  cellen ook.



(a) Verhoudingen in procenten van elk soort cel en de fitness van elk soort cel over de tijd op tijdstappen. de x-as.

Figuur 3: Verhoudingen in procenten van elk soort cel in de tumor met beginwaarden van geval 1 (v/d 22) uit Tabel 1 en de fitness van elk soort cel over de tijd op de x-as.

In de zogenaamde ternary plots in Figuur 4 is nog veel beter te zien waar de banen van de differentiaalvergelijking naar toe gaan en dus welke evenwichtspunten er zijn. Daarnaast is er snel te zien of er inwendige evenwichtspunten zijn. Op de linker as is het percentage  $T^+$  cellen te zien met van boven naar onder 0% tot 100%. Je leest dit aantal af door middel van lijnen parallel aan de rechter as. De onderste as staat voor de  $T^p$  cellen met van links naar rechts 0% tot 100%. Dit lees je door middel van lijnen parallel aan de linker as af. Op de rechter as staat het aantal  $T^-$  cellen met van onder naar boven 0% tot 100%. Dit lees je af door middel van horizontale lijnen.



Figuur 4: Differentiaalveld met beginwaarden van geval 1 (v/d 22) uit Tabel 1 met op de linker as de concentratie  $T^+$ , op de rechter as  $T^p$  en op de onderste as  $T^-$ .

In Figuur 4 zie je de plot met beginwaarde van geval 1 uit Tabel 1. We beginnen bij alle 22 de gevallen met  $x(0) = x_0 = (1/3, 1/3, 1/3)$ . In de plot is het richtingsveld aangegeven. Er zijn verschillende stationaire punten, punten waar de afgeleide gelijk is aan nul. Eén daarvan is de ESS, oftewel evolutionarily stable state. De pijlen gaan richting de ESS.

**Definitie 4.1.** [9] Een punt  $x \in S_n$ , de simplex, is een evolutionarily stable state als:  $xAy^T > xAx^T$ , voor alle  $y \neq x$  in een omgeving van  $x$ .

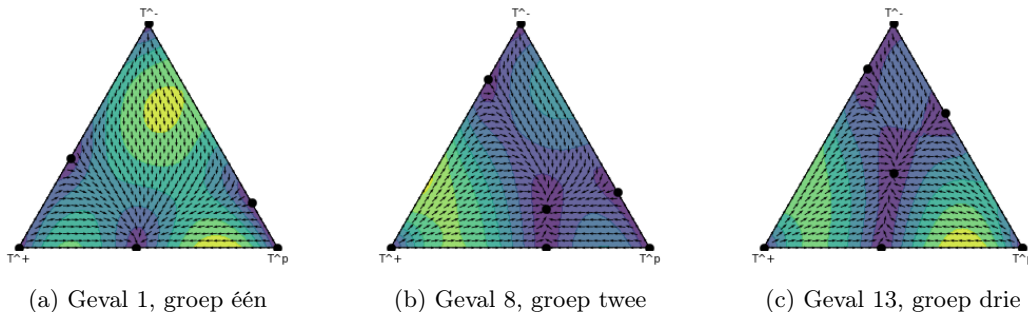
*Intuïtief:* Een cel kan geen hogere pay-off krijgen door een andere strategie aan te nemen.

Dit houdt in dat geen één cel in de tumor een hogere voortplantingssnelheid kan bereiken door een andere strategie te gebruiken. Omdat er drie strategiën ofwel soorten cellen zijn, is de fase-ruimte die hier bij hoort de simplex  $S_3$ , die kan worden weergegeven door een gelijkzijdige driehoek.

Aangezien de replicator dynamica formule niet-lineair is, is een exacte oplossing moeilijk te vinden. Daarom wordt vaak gekeken naar de stabiliteit van de evenwichtspunten in plaats van de oplossing van de vergelijking. Een evenwichtspunt kan worden berekend door differentiaalvergelijking van de replicator dynamica gelijk aan nul te stellen:  $\dot{x} = 0$ . Is er een evenwicht in het inwendige van de simplex, dan is dat punt een oplossing van het lineaire systeem:

$$f_1 = f_2 = f_3 \text{ en } x_1 + x_2 + x_3 = 1. \quad (4)$$

$f_i$  staat hierbij voor de verwachte fitness van respectievelijk de  $T^+$ ,  $T^p$  en  $T^-$  cellen. Dus  $f_i = e_i Ax^T$  met  $e_i$  de  $i$ -de rij van de identiteitsmatrix.  $x_i$  staat voor de frequentie waarmee een soort cel voorkomt.



Figuur 5: De faseplaatjes van geval 1, 8 en 13 uit Tabel 1 met evenwichtspunten. Waarbij de verschillen tussen de drie groepen te zien zijn. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage [7].

Als we dit systeem oplossen voor het eerste geval uit Tabel 1 krijgen we naast de drie hoekpunten de volgende drie evenwichtoplossingen:  $x = (0, 0.8, 0.2)$ ,  $x = (0.6, 0, 0.4)$  en  $x = (\frac{6}{11}, \frac{5}{11}, 0)$ , zoals te zien in Figuur 5a. Deze plotjes zijn gegenereert met een aangepaste versie van de code van M.A. Bötcher [7]. In Figuur 5 is ook de snelheid te zien van de verandering in samenstelling, met geel voor snelle verandering en blauw voor langzame. Rond de evenwichtpunten zijn de gebieden duidelijk donkerder. De volgende stellingen en definitie gebruiken we vervolgens om deze punten verder te analyseren:

**Stelling 4.1** (Hartman-Grobman). [18] *Laat  $x_0$  een evenwichtspunt zijn van  $g$ , en neem aan dat  $g$  en de eerste afgeleiden van  $g$  begrensd en continu zijn in een open bol rond  $x_0$ . Laat  $B$  de matrix zijn van afgeleiden van  $g$  met eigenwaarden  $\lambda_{1,2}$ . Als  $\operatorname{Re} \lambda_{1,2} \neq 0$ , dan is het fasevlak van  $x' = g(x)$  rond  $x_0$  equivalent met het fasevlak van  $x' = Ax$  rond de oorsprong.*

Bij een hyperbolisch evenwicht leiden kleine veranderingen niet tot veranderingen vlakbij de evenwichtpunten in het faseplaatje. Een faseplaatje van een hyperbolisch evenwicht van een niet-lineair systeem is equivalent aan dat van zijn linearisatie. Dit houdt in dat de oplossingsbanen overeenkomen in beide systemen [18]. Met de Hartman-Grobman stelling wordt dit beschreven.

**Stelling 4.2.** [20] *Voor het systeem  $\dot{x} = Ax$  geldt:*

- a** *Elke oplossing van  $\dot{x} = Ax$  is stabiel als alle eigenwaarden van matrix  $A$  negatief reëel deel hebben.*
- b** *Elke oplossing van  $\dot{x} = Ax$  is instabiel als minstens één eigenwaarde van matrix  $A$  een positief reëel deel heeft.*

**Definitie 4.2.** [20] *Een oplossing van  $\dot{x} = Ax$  is asymptotisch stabiel als het stabiel is en als elke oplossing die hier dichtbij genoeg ligt, de oplossing benadert als  $t$  naar oneindig gaat.*

We kunnen bovenstaande stellingen gebruiken om te stabiliteit van de evenwichtpunten uit Tabel 1 te berekenen. Dit doen we door te lineariseren rond de evenwichtpunten en vervolgens de eigenwaarden van de jacobi-matrix te bepalen.

Wat opvalt aan alle ESS van de eerste groep uit Tabel 1, is dat de tumor eindigt zonder  $T^-$  cellen en dat de drie celsoorten/strategiën dus niet samen overleven, te zien in Figuur 24. De ESS ligt in al deze gevallen op de rand van de simplex en er blijven uiteindelijk dus maar twee soorten cellen over in de tumor. We berekenen vervolgens de jacobi-matrix

$$\mathbf{J}(x_1, x_2, x_3) = \begin{bmatrix} \dot{x}_{1x_1} & \dot{x}_{1x_2} & \dot{x}_{1x_3} \\ \dot{x}_{2x_1} & \dot{x}_{2x_2} & \dot{x}_{2x_3} \\ \dot{x}_{3x_1} & \dot{x}_{3x_2} & \dot{x}_{3x_3} \end{bmatrix}$$

Figuur 6: De jacobi-matrix van vergelijking 3

Nu kunnen we de evenwichtpunten van het eerste geval invullen in de jacobi-matrix en de eigenwaarden hiervan berekenen. Voor de punten  $x = (0, 0.8, 0.2)$  en  $x = (0.6, 0, 0.4)$  krijgen we zowel positieve als negatieve waarden, dit zijn dus instabiele punten. Bij het punt  $x = (\frac{6}{11}, \frac{5}{11}, 0)$  krijg je drie negatieve eigenwaarden, en aangezien dit punt niet inwendig is, is het een lokaal asymptotisch stabiel evenwichtspunt. Alle ESS uit de eerste groep zijn lokaal asymptotisch stabiel, de banen convergeren naar deze punten.

In alle gevallen van groep twee, te zien in Figuur 25 is er een vierde, inwendig evenwichtspunt aanwezig. De evenwichtpunten op de faces van de simplex zijn zadelpunten en het inwendige punt is de ESS. De ESS zijn allemaal globaal asymptotisch stabiel, de banen convergeren wederom naar deze punten. Ook hier zijn de  $T^-$  cellen in de minderheid bij de ESS.

Voor groep drie geldt hetzelfde als groep 2, behalve dat de  $T^-$  cellen niet meer in de minderheid zijn.



## 4.2 Analyse van de stabiliteit

Zoals in Stelling 4.1 beschreven is de stabiliteit van een stationaire toestand van een niet-lineair systeem hetzelfde als de stabiliteit van de triviale stationaire toestand van het gelineariseerde systeem [13]. Zoals eerder uitgelegd staan de entries  $a$  tot en met  $f$  van de matrix voor de kans dat een cel een nakomeling krijgt na interactie met een ander soort cel. Het systeem is als volgt:

$$\dot{x} = x_1[ax_2 + bx_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2)x_3)] \quad (5)$$

$$\dot{y} = x_2[cx_1 + dx_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2)x_3)] \quad (6)$$

$$\dot{z} = x_3[ex_1 + fx_2 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2)x_3)]. \quad (7)$$

[8] De entries van de jacobimatrix zijn dan :

$$\mathbf{J}_{11} = ax_2 + bx_3 - (cx_2 + ex_3)x_1 - (ax_1 + fx_3)x_2 - (bx_1 + dx_2)x_3 + x_1(-cx_2 - ex_3 - ax_2 - bx_3),$$

$$\mathbf{J}_{12} = x_1(a - cx_1 - ax_1 - fx_3 - dx_3),$$

$$\mathbf{J}_{13} = x_1(b - ex_1 - fx_2 - bx_1 - dx_2),$$

$$\mathbf{J}_{21} = x_2(c - cx_2 - ex_3 - ax_2 - bx_3),$$

$$\mathbf{J}_{22} = cx_1 + dx_3 - (cx_2 + ex_3)x_1 - (ax_1 + fx_3)x_2 - (bx_1 + dx_2)x_3 + x_2(-cx_1 - ax_1 - fx_3 - dx_3),$$

$$\mathbf{J}_{23} = x_2(d - ex_1 - fx_2 - bx_1 - dx_2),$$

$$\mathbf{J}_{31} = x_3(e - cx_2 - ex_3 - ax_2 - bx_3),$$

$$\mathbf{J}_{32} = x_3(f - cx_1 - ax_1 - fx_3 - dx_3),$$

$$\mathbf{J}_{33} = ex_1 + fx_2 - (cx_2 + ex_3)x_1 - (ax_1 + fx_3)x_2 - (bx_1 + dx_2)x_3 + x_3(-ex_1 - fx_2 - bx_1 - dx_2).$$

We nemen aan dat  $a, b, c, d, e, f \geq 0$ . Dit mag aangezien  $a$  tot en met  $f$  staan voor de kansen dat de focale cel zich deelt en dochtercellen creëert. De mogelijke evenwichtspunten zijn dan:

### Evenwichtspunt 1:

Voor het eerste evenwichtspunt

$$E_1 : (x_1, x_2, x_3) = (0, \frac{d}{f+d}, \frac{f}{f+d}),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \left\{ \frac{-fd}{f+d}, \frac{-fd}{f+d}, \frac{ad+bf-df}{f+d} \right\}.$$

Dit punt is stabiel als

$$\{ad+bf < df\}$$

### Evenwichtspunt 2:

Voor het tweede evenwichtspunt

$$E_2 : (x_1, x_2, x_3) = \left( \frac{b}{b+e}, 0, \frac{e}{b+e} \right),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \left\{ \frac{-be}{b+e}, \frac{-be(b-e)}{(b+e)^2}, \frac{cb-be+de}{b+e} \right\}.$$

Dit punt is stabiel als

$$\{b-e > 0\} \cap \{cb+de < be\}$$

### Evenwichtspunt 3:

Voor het derde evenwichtspunt

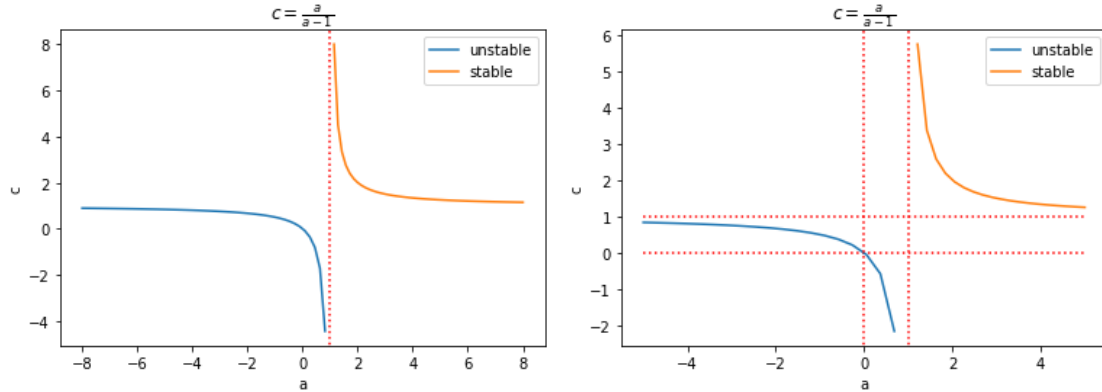
$$E_3 : (x_1, x_2, x_3) = \left( \frac{a}{c+a}, \frac{c}{c+a}, 0 \right),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \left\{ \frac{-ac}{a+c}, \frac{-ac}{a+c}, \frac{ea+fc-ac}{a+c} \right\}.$$

Dit punt is stabiel als

$$\{ea + fc < ac\}.$$



(a) Het  $ac$ -vlak met stabiele punten als  $c > \frac{a}{a-1}$  en (b) Het  $ac$ -vlak ingezoomd en met grenzen voor de instabiliteit als  $c < \frac{a}{a-1}$ . parameters  $a$  en  $c$ .

Figuur 7: Het  $ac$  vlak voor de stabiliteits voorwaarden van  $E_3$ :  $\{ea + fc < ac\}$  met  $e, f = 1$ .

In Figuur 7 zijn  $f, e$  gelijk aan één genomen in de voorwaarden voor stabiliteit van evenwichtspunt drie. Er is te zien dat er geen waarden voor  $a$  en  $c$  tussen nul en één zijn, waarvoor stabiliteit geldt.

#### Evenwichtspunt 4:

Voor het vierde evenwichtspunt

$$E_4 : (x_1, x_2, x_3) = (1, 0, 0),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \{0, e, c\}.$$

Dit punt is dus nooit stabiel.

#### Evenwichtspunt 5:

Voor het vijfde evenwichtspunt

$$E_5 : (x_1, x_2, x_3) = (0, 1, 0),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \{0, f, a\}.$$

Dit punt is dus nooit stabiel.

#### Evenwichtspunt 6:

Voor het zesde evenwichtspunt

$$E_6 : (x_1, x_2, x_3) = (0, 0, 1),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \{0, d, b\}.$$

Dit punt is dus nooit stabiel.

### Evenwichtspunt 7:

Voor het zevende evenwichtspunt

$$E_7 : (x_1, x_2, x_3) = \left( -\frac{ad + bf - fd}{ac - ad - ae - bc + be - bf - cd - de + fd}, -\frac{bc - be + de}{ac - ad - ae - bc + be - bf - cd - de + fd}, \frac{ac - ae - cf}{ac - ad - ae - bc + be - bf - cd - de + fd} \right),$$

In dit geval is het uitrekenen van de eigenwaarden veel werk en proberen we op een andere manier iets over de stabiliteit te zeggen. We splitsen de jacobi-matrix van de vergelijkingen 5, 6 en 7 op in een diagonaalmatrix  $N$  en de jacobi-matrix  $J$  van de vergelijkingen 5, 6 en 7 gedeeld door  $x_i$ . Dit kan aangezien vergelijkingen 5, 6 en 7 gelijk aan nul zijn voor de evenwichtspunten en  $x_1$ . We krijgen dan de diagonaalmatrix  $N$ :

$$N = \begin{bmatrix} x_1 & 0 & 0 \\ 0 & x_2 & 0 \\ 0 & 0 & x_3 \end{bmatrix}$$

Figuur 8: De diagonaalmatrix met  $x_i$  op de diagonaal.

En voor  $J$ :

$$J = \begin{bmatrix} -cx_2 - ex_3 - ax_2 - bx_3 & a - cx_1 - ax_1 - fx_3 - dx_3 & b - ex_1 - fx_2 - bx_1 - dx_2 \\ c - cx_2 - ex_3 - ax_2 - bx_3 & -cx_2 - ax_1 - fx_3 - dx_3 & d - ex_1 - fx_2 - bx_1 - dx_2 \\ e - cx_2 - ex_3 - ax_2 - bx_3 & f - cx_1 - ax_1 - fx_3 - dx_3 & -ex_1 - fx_2 - bx_1 - dx_2 \end{bmatrix}$$

Figuur 9: De jacobi-matrix  $J$  van de vergelijkingen 5, 6 en 7 gedeeld door  $x_i$ .

Zoals in Stelling 4.2 wordt beschreven is een oplossing stabiel als alle eigenwaarden negatief reëel deel hebben. De volgende propositie helpt ons om iets over de stabiliteit te zeggen zonder de eigenwaarden precies te kennen.

**Propositie 4.1.** *Als  $A$  een vierkante  $n$  bij  $n$  matrix is met eigenwaarde  $\lambda_i, i = 1, \dots, n$ , dan geldt: [11]*

**a**  $tr(A) = \sum_{i=1}^n \lambda_i$  en,

**b**  $det(A) = \prod_{i=1}^n \lambda_i$ .

Dit is een voldoende voorwaarde voor stabiliteit, maar niet noodzakelijk. Als alle eigenwaarden negatief moeten zijn, dan moet de trace ook negatief zijn. Daarnaast moet de determinant bij negatieve eigenwaarden en een oneven  $n$  negatief zijn. We kijken dus naar de trace van de matrix  $NJ$ , om te kijken of de som van de entries op de diagonaal positief of negatief is:

$$\begin{aligned} &(-ax_2 - bx_3 - cx_2 - ex_3)x_1 + \\ &(-ax_1 - cx_1 - dx_3 - fx_3)x_2 + \\ &(-bx_1 - dx_2 - ex_1 - fx_2)x_3 \end{aligned}$$

En dit is duidelijk altijd negatief, aangezien  $a$  tot en met  $f$  positief zijn en  $x_1, x_2$  en  $x_3$  ook. Vervolgens kijken we naar de determinant. Aangezien  $x_1, x_2$  en  $x_3$  positief zijn, kunnen we de matrix  $N$  los nemen en alleen naar de determinant van  $J$  kijken. De determinant van  $J$  is:

$$\begin{aligned} &-a^2dx_2 - abdx_3 - abfx_2 + acex_1 + acfx_2 - adex_1 - adex_2 - \\ &adex_3 + adfx_2 - ae^2x_1 - aefx_2 - b^2fx_3 - bc^2x_1 - bcdx_3 + \\ &bce x_1 - bcf x_1 - bcf x_2 - bcf x_3 + bde x_3 + bdf x_3 - cde x_1 - cef x_1 \\ &\quad - cf^2x_2 - d^2ex_3 + ade + bcf \end{aligned}$$

En dit is natuurlijk negatief als:

$$\begin{aligned}
& (acex_1 + acfx_2 + adfx_2 + bce x_1 + bde x_3 + bdfx_3 + ade + bcf) - \\
& (a^2dx_2 + abdx_3 + abfx_2 + adex_1 + adex_2 + adex_3 + ae^2x_1 + \\
& aefx_2 + b^2fx_3 + bc^2x_1 + bcdx_3 + bcfx_1 + bcfx_2 + bcfx_3 + cde x_1 + cefx_1 + \\
& cf^2x_2 + d^2ex_3) < 0 \tag{8}
\end{aligned}$$

Helaas is het nog steeds een ingewikkelde voorwaarde.

Een andere stelling die zou kunnen helpen is Routh-hurwitz. Noodzakelijk om aan de Routh-Hurwitz voorwaarden te voldoen voor stabiliteit is dat de coëfficiënten van het karakteristieke polynoom allemaal positief zijn. Hier volgt uit dat alle eigenwaardes negatief reëel deel hebben [17]. Het karakteristieke polynoom is als volgt:

$$\begin{aligned}
& \lambda^3 \\
& -(-ax_1 - ax_2 - bx_1 - bx_3 - cx_1 - cx_2 - dx_2 - dx_3 - ex_1 - ex_3 - fx_2 - fx_3)\lambda^2 \\
& -(-a^2x_2 - abx_2 - abx_3 - acx_1 - acx_2 - adx_1 - aex_3 - b^2x_3 - bcx_2 - bex_1 - bex_3 - bfx_1 - c^2x_1 \\
& -cdx_1 - cdx_3 - cfx_3 - d^2x_3 - dex_2 - dfx_2 - dfx_3 - e^2x - efx_1 - efx_2 - f^2x_2 + ac + be + df)\lambda \\
& + (abdx_3 + abfx_2 + adex_1 + adex_2 + adex_3 + aefx_2 + bcdx_3 + bcfx_1 + bcfx_2 + bcfx_3 + cde x_1 \\
& + cefx_1 - acex_1 - acfx_2 - adfx_2 - bce x_1 - bde x_3 - bdfx_3 + a^2dx_2 + ae^2x_1 + b^2fx_3 + bc^2x_1 \\
& + cf^2x_2 + d^2ex_3 - ade - bcf). \tag{9}
\end{aligned}$$

De coëfficiënten voor  $\lambda^3$  en  $\lambda^2$  zijn sowieso positief. Of de andere coëfficiënten positief zijn is niet met zekerheid te zeggen. Je krijgt dus weer nieuwe voorwaarden voor de stabiliteit:

$$\begin{aligned}
& -a^2x_2 - abx_2 - abx_3 - acx_1 - acx_2 - adx_1 - aex_3 - b^2x_3 - bcx_2 - bex_1 - bex_3 - bfx_1 - c^2x_1 \\
& -cdx_1 - cdx_3 - cfx_3 - d^2x_3 - dex_2 - dfx_2 - dfx_3 - e^2x - efx_1 - efx_2 - f^2x_2 + ac + be + df < 0, \tag{10}
\end{aligned}$$

en

$$\begin{aligned}
& abdx_3 + abfx_2 + adex_1 + adex_2 + adex_3 + aefx_2 + bcdx_3 + bcfx_1 + bcfx_2 + bcfx_3 + cde x_1 \\
& + cefx_1 - acex_1 - acfx_2 - adfx_2 - bce x_1 - bde x_3 - bdfx_3 + a^2dx_2 + ae^2x_1 + b^2fx_3 + bc^2x_1 \\
& + cf^2x_2 + d^2ex_3 - ade - bcf > 0. \tag{11}
\end{aligned}$$

Concluderend,  $E_7$  kan stabiel zijn.

Samenvattend,  $E_1$  is stabiel als  $\{ad + bf < df\}$ ,  $E_2$  als  $\{b - e > 0\} \cap \{cb + de < be\}$ ,  $E_3$  als  $\{ea + fc < ac\}$  en  $E_7$  kan stabiel zijn als vergelijking 8 geldt of als 10 en 11 gelden.

### 4.3 Aanpassen van de parameters

#### 4.3.1 Parameters wegdelen

Idealiter zouden we zo min mogelijk parameters willen hebben om duidelijke conclusies over de stabiliteit te trekken.

Kies daarom  $a, b$  en  $d$  vast. Het systeem van de vergelijkingen 5, 6 en 7 wordt dan:

$$\dot{x} = x_1[x_2 + x_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (x_1 + fx_3)x_2 + (x_1 + x_2)x_3)] \quad (12)$$

$$\dot{y} = x_2[cx_1 + x_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (x_1 + fx_3)x_2 + (x_1 + x_2)x_3)] \quad (13)$$

$$\dot{z} = x_3[ex_1 + fx_2 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (x_1 + fx_3)x_2 + (x_1 + x_2)x_3)]. \quad (14)$$

De entrees van de jacobimatrix zijn dan :

$$\mathbf{J}_{11} = x_2 + x_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (x_1 + fx_3)x_2 + (x_1 + x_2)x_3) + x_1(-cx_2 + ex_3) - x_2 - x_3,$$

$$\mathbf{J}_{12} = x_1(1 - cx_1 - (x_1 + fx_3) - x_3),$$

$$\mathbf{J}_{13} = x_1(1 - ex_1 - fx_2 - (x_1 + x_2)),$$

$$\mathbf{J}_{21} = x_2(c - (cx_2 + ex_3) - x_2 - x_3),$$

$$\mathbf{J}_{22} = cx_1 + x_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (x_1 + fx_3)x_2 + (x_1 + x_2)x_3) + x_2(-cx_1 - (x_1 + fx_3) - x_3),$$

$$\mathbf{J}_{23} = x_2(1 - ex_1 - fx_2 - (x_1 + x_2)),$$

$$\mathbf{J}_{31} = x_3(e - (cx_2 + ex_3) - x_2 - x_3),$$

$$\mathbf{J}_{32} = x_3(f - cx_1 - (x_1 + fx_3) - x_3),$$

$$\mathbf{J}_{33} = ex_1 + fx_2 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (x_1 + fx_3)x_2 + (x_1 + x_2)x_3) + x_3(-ex_1 - fx_2 - (x_1 + x_2)).$$

Er zijn twee punten die stabiel kunnen zijn:

Voor het eerste evenwichtspunt:

$$E_1 : (x_1, x_2, x_3) = \left(\frac{1}{c+1}, \frac{c}{c+1}, 0\right),$$

krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \left\{\frac{cf - c + e}{c+1}, -\frac{c}{c+1}, -\frac{c}{c+1}\right\}.$$

Dit punt is stabiel als  $\{cf - c + e < 0\}$ .

Voor het tweede evenwichtspunt:

$$E_2 : (x_1, x_2, x_3) = \left(-\frac{1}{cf + e + 1}, -\frac{c}{cf + e + 1}, \frac{cf - c + e}{cf + e + 1}\right),$$

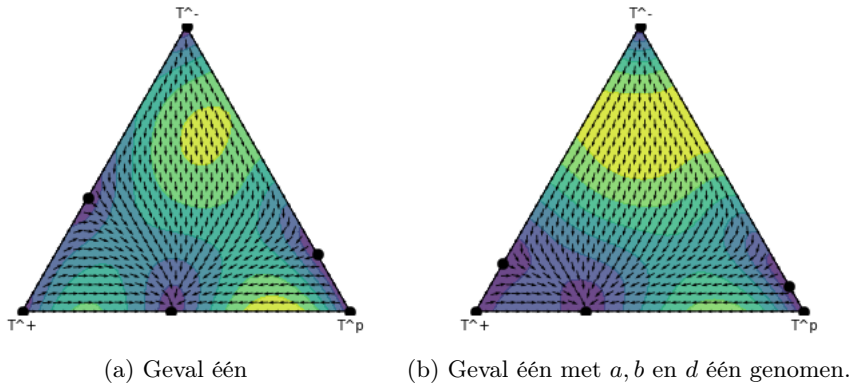
krijgen we de volgende eigenwaarden:

$$\{\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3\} = \{te\ lang\}.$$

De determinant is  $\frac{-c(c^2f^2 - c^2f + 2cef - ce + e^2)}{(cf + e + 1)^3}$ . Omdat  $E_2$  een inwendig evenwichtspunt is hoeven we alleen maar te kijken naar wanneer de determinant van  $J$  gelijk is aan nul. Oftewel:

$$-c(c^2f^2 - c^2f + 2cef - ce + e^2) = 0. \quad (15)$$

Door  $a$  en  $b$  gelijk aan één te nemen, hebben de  $T^+$  cellen het heel gunstig zoals aan de pay-off matrix te zien. Na interactie met elke cel van een andere soort krijgen zij sowieso  $T^+$  cellen als nakomeling. Zoals in Figuur 10 ook te zien, ligt het stabiele evenwicht met de vaste parameters meer naar rechts. Een hoger percentage  $T^+$  cellen dus. Het stabiele evenwichtspunt is  $\{\frac{2}{3}, \frac{1}{3}, 0\}$  en voldoet aan de voorwaarden van punt  $E_1$ :  $\{cf - c + e < 0\}$ .



Figuur 10: De faseplaatjes van geval 1 uit Tabel 1 met evenwichtspunten. Rechts zijn  $a, b$  en  $d$  vast genomen zodat er maar twee parameters zijn. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage. [7]

### 4.3.2 Oorsprong van de parameters

De parameters zijn met name bepaald door twee algemene regels. [6] :

- 1  $T^+$  cellen zonder exogeen testosteron zijn over het algemeen het minst competitief.
- 2 Het competitieve effect van  $T^-$  cellen werkt sterker op de  $T^p$  cellen dan op de  $T^+$  cellen.

$$A = \begin{matrix} & T^+ & T^p & T^- \\ \begin{matrix} T^+ \\ T^p \\ T^- \end{matrix} & \begin{bmatrix} 0 & a & b \\ c & 0 & d \\ e & f & 0 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Figuur 11: Pay-off matrix voor  $T^+, T^p$  en  $T^-$  cellen met nullen op de diagonaal.

De volgende zes vergelijkingen komen hier uit [3]:

- $a > f$ :  $T^+$  cellen hebben meer profijt van interactie met  $T^p$  cellen dan  $T^-$  cellen. Dit komt omdat de  $T^p$  cellen testosteron produceren waardoor de  $T^+$  cellen een hogere proliferatie snelheid hebben dan de  $T^-$  cellen.
- $c > e$ :  $T^p$  cellen hebben voordeel aan de cellulaire structuur die de  $T^+$  cellen maken en de  $T^-$  cellen niet.
- $b < d$ :  $T^+$  cellen krijgen geen testosteron van  $T^-$  cellen en hebben dus geen voordeel aan de interactie, maar  $T^p$  cellen zouden ervan kunnen profiteren door minder competitie om voedingsstoffen.
- $a > b$ :  $T^+$  cellen hebben een grotere kans op proliferatie na interactie met een  $T^p$  cel dan met een  $T^-$  cel, aangezien  $T^p$  cellen testosteron produceren.
- $c > d$ : Omdat  $T^p$  cellen voordeel hebben aan de cellulaire structuur die  $T^+$  cellen maken, hebben  $T^p$  cellen meer profijt aan interactie met  $T^+$  cellen dan met  $T^-$  cellen.
- $e > f$ :  $T^-$  cellen hebben meer aan interactie met  $T^+$  cellen, weer door de structuur die de  $T^+$  cellen maken. Echter hebben de  $T^-$  cellen niks aan de testosteron geproduceerd door de  $T^p$  cellen.

Alle parameters hebben we dus tot nu toe verschillend genomen. Maar zoals hierboven te lezen hoeft  $b$  bijvoorbeeld niet kleiner te zijn dan  $d$ . De  $T^p$  cellen zouden kunnen profiteren maar dit

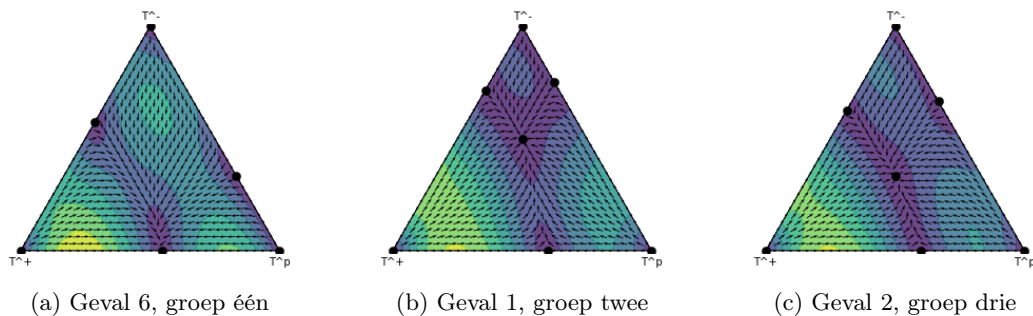
hoeft natuurlijk niet het geval te zijn. We kunnen dus kijken wat er gebeurt als we  $b = d$  nemen of zelfs  $b > d$ .

#	(a,b,c,d,e,f)	ESS	Groep
6	(0.5,0.3,0.6,0.2,0.4,0.1)	(0.455, 0.545, 0)	1
7	(0.5,0.4,0.6,0.1,0.3,0.2)	(0.455, 0.545, 0)	1
8	(0.5,0.4,0.6,0.2,0.3,0.1)	(0.455, 0.545, 0)	1
9	(0.5,0.4,0.6,0.3,0.2,0.1)	(0.455, 0.545, 0)	1
12	(0.6,0.3,0.5,0.2,0.4,0.1)	(0.545, 0.455, 0)	1
13	(0.6,0.4,0.5,0.1,0.3,0.2)	(0.545, 0.455, 0)	1
14	(0.6,0.4,0.5,0.2,0.3,0.1)	(0.545, 0.455, 0)	1
15	(0.6,0.4,0.5,0.3,0.2,0.1)	(0.545, 0.455, 0)	1
17	(0.6,0.5,0.4,0.2,0.3,0.1)	(0.600, 0.400, 0)	1
18	(0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.1)	(0.600, 0.400, 0)	1
3	(0.4,0.3,0.6,0.2,0.5,0.1)	(0.375, 0.542, 0.083)	2
5	(0.5,0.3,0.6,0.1,0.4,0.2)	(0.429, 0.476, 0.095)	2
16	(0.6,0.5,0.4,0.1,0.3,0.2)	(0.583, 0.333, 0.083)	2
1	(0.4,0.2,0.6,0.1,0.5,0.3)	(0.250, 0.250, 0.500)	3
2	(0.4,0.3,0.6,0.1,0.5,0.2)	(0.333, 0.333, 0.333)	3
4	(0.5,0.2,0.6,0.1,0.4,0.3)	(0.333, 0.333, 0.333)	3
10	(0.6,0.2,0.5,0.1,0.4,0.3)	(0.375, 0.250, 0.375)	3
11	(0.6,0.3,0.5,0.1,0.4,0.2)	(0.476, 0.333, 0.190)	3

Tabel 2: Tabel met de waarden voor 18 verschillende matrices, die zorgen voor drie groepen uitkomsten.

Net als in Tabel 1 zijn er in Tabel 2 ook drie gevallen te onderscheiden. Wederom is groep één het grootst, de groep waar er geen  $T^-$  cellen meer in de tumor aanwezig zijn bij het stabiele evenwicht. Nog steeds is het merendeel van de mogelijke tumoren dus goed te behandelen.

Het veranderen van  $b < d$  naar  $b > d$  zorgt ervoor dat de kans dat een  $T^+$  proliferereert na interactie met een  $T^-$  cel nu groter is dan de kans dat een  $T^p$  cel proliferereert na interactie met een  $T^-$  cel.



Figuur 12: De faseplaatjes van geval 1, 8 en 13 uit Tabel 1 met evenwichtspunten. Waarbij de verschillen tussen de drie groepen te zien zijn. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage. [7]

In Figuur 12a is er geen inwendig evenwichtspunt te zien. Het stabiele evenwichtspunt is  $(0.455, 0.545, 0)$ . In Figuur 12b en 12c zijn wel inwendige stabiele evenwichtspunten, respectievelijk  $(0.250, 0.250, 0.500)$  en  $(0.333, 0.333, 0.333)$ .

### 4.3.3 Diagonaal van de pay-off matrix

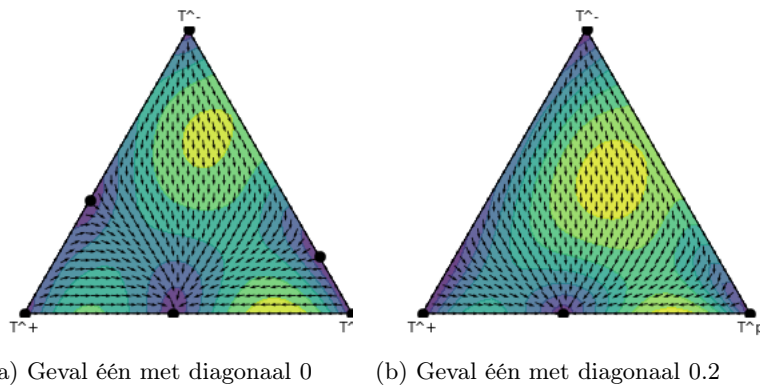
Stel dat we bij de diagonaal van de matrix in Figuur 2 een aantal  $s$  optellen zodat de diagonaal niet meer uit nullen bestaat, dan krijgen het volgende systeem van vergelijkingen:

$$\dot{x} = x_1[sx_1 + ax_2 + bx_3 - ((sx_1 + cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + sx_2 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2 + sx_3)x_3)] \quad (16)$$

$$\dot{y} = x_2[cx_1 + sx_2 + dx_3 - ((sx_1 + cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + sx_2 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2 + sx_3)x_3)] \quad (17)$$

$$\dot{z} = x_3[ex_1 + fx_2 + sx_3 - ((sx_1 + cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + sx_2 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2 + sx_3)x_3)]. \quad (18)$$

Wat we zien als we de evenwichtspunten hiervan bekijken, is dat het stabiele evenwichtspunt iets is verschoven van  $(\frac{a}{c+a}, \frac{c}{c+a}, 0)$  naar  $(\frac{a-s}{a+c-2s}, \frac{c-s}{a+c-2s}, 0)$  voor geval één uit Tabel 1 met een diagonaal van  $s = 0.2$ . Bij beide gevallen eindigt het stabiele evenwicht zonder  $T^-$  cellen zoals te zien in Figuur 13. In Figuur 13b is  $s = 0.2$  genomen, hierdoor vallen twee evenwichtspunten weg [3].



Figuur 13: Links de ternary plot voor geval één uit Tabel 1. Rechts de ternary plot voor geval één uit Tabel 1 met 0.2 opgeteld bij de diagonaal van de matrix, waardoor de diagonaal 0.2 wordt in plaats van nul. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage. [7]



## 5 Evolutionaire behandeling

### 5.1 Resistentie en de kosten hiervan

Sectie 5 is gebaseerd op methodes en theorie uit een nog niet gepubliceerde paper van onder andere Johan Dubbeldam [19]. De gebruikelijke behandeling voor uitgezaaide prostaatkanker op dit moment, is om maximaal medicijn toe te dienen. Hiermee bereik je een snelle, maar eenmalige daling van het aantal  $T^+$  cellen. Hierna worden cellen resistent tegen het medicijn en groeit de tumor gewoon weer door tot grotere omvang dan voorheen. Dit heet ook wel 'competitive release'. Verschillende soorten cellen in de tumor concurreren voor dezelfde testosteron. Wanneer er dus minder van de  $T^+$  cellen aanwezig zijn, hebben de  $T^p$  cellen meer testosteron voor zichzelf. De tumor wordt dus zoveel mogelijk geremd, maar verdwijnt niet [6]. Evolutionaire therapie zou hier een oplossing voor kunnen zijn, aangezien er dan rekening kan worden gehouden met de resistentie van cellen. Het doel is dan om een stabiele tumor te behouden en daarbij ook een deel van de voor het medicijn gevoelige  $T^+$  cellen. Er wordt hierbij vanuit gegaan dat de gevoelige  $T^+$  cellen het winnen van de resistente cellen op de momenten dat er geen medicijn wordt toegediend [22]. De verklaring hiervoor is dat het resistent zijn ook energie kost.

Voor dit model passen we de differentiaalvergelijkingen 3 aan. Het blijkt makkelijker om de Lotka-Volterra vergelijking te gebruiken om therapie te bestuderen. De Lotka-Volterra vergelijking voor ecologische systemen is equivalent aan de replicator vergelijking:

$$\frac{\partial y_i}{\partial \tau} = y_i \left( r + \sum_{j=1}^3 A_{ij} y_j \right), \quad i = 1, \dots, 3 \quad (19)$$

waarbij  $y_i = y_i(\tau)$ ,  $\frac{\partial t}{\partial \tau} = Y(\tau)$  en  $Y(\tau) = y_1(\tau) + y_2(\tau) + y_3(\tau)$  [21].

Het voordeel van Lotka-Volterra is dat je iets over de aantallen van de cellen kan zeggen in plaats van over het relatieve aantal cellen per soort.

We voegen een medicijn toe,  $m \in [0, 1]$  bij de  $T^+$  cellen. Waarbij  $m = 1$  correspondeert met de maximale dosis die meestal bij een patiënt wordt toegediend. Bij  $m = 0$  is er geen behandeling. Als gevolg van het medicijn kunnen de  $T^+$  cellen resistent worden. De resistentie wordt door  $u \in [0, 1]$  weergegeven, waarbij  $u = 1$  correspondeert met volledig resistent zijn en  $u = 0$  met volledig gevoelig zijn voor het medicijn. Verder is er een functie voor het groeipercentage per cel van de populatie,  $r(u)(1 - \frac{y_1}{K(u)})$  en voor de sterfte veroorzaakt door het medicijn,  $\mu(m, u) = m(1 - bu)$ . Hierin staat  $r$  voor de proliferatie snelheid,  $K(u)$  voor hoeveel de kankercellen kunnen verdragen aan medicijn en  $b$  beschrijft in welke mate de effectiviteit van het medicijn wordt gereduceerd door resistentie. We krijgen dan de Lotka-Volterra differentiaalvergelijkingen:

$$\dot{y}_1 = y_1 \left( r_1(u) \left( 1 - \frac{y_1}{K_1(u)} \right) + \sum_{j=2}^3 A_{1j} y_j - \mu(m, u) \right), \quad (20)$$

$$\dot{y}_2 = y_2 \left( r + \sum_{j=1}^3 A_{2j} y_j \right), \quad (21)$$

$$\dot{y}_3 = y_3 \left( r + \sum_{j=1}^3 A_{3j} y_j \right), \quad (22)$$

waarbij  $r$  constant moet zijn en gelijk aan  $r = r_1(0)(1 - \frac{y_1}{K_1(0)})$  is genomen.

We noemen

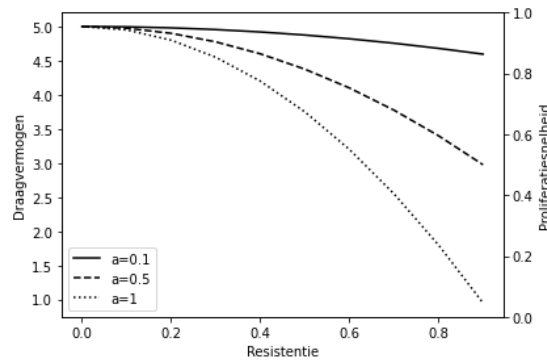
$$G(m, u, x_1) = r_1(u) \left( 1 - \frac{y_1}{K_1(u)} \right) + \sum_{j=2}^3 A_{1j} y_j - \mu(m, u), \quad (23)$$

de  $G$  functie. Dit is ook wel de fitness genererende functie en hiermee kunnen we natuurlijke selectie nabootsen in een populatie [12].

Het komt voor dat kankercellen al resistent zijn voordat er medicijn is toegediend [14] [15]. Het kost deze cellen wel energie om resistent te zijn. Hierdoor is er minder energie over voor proliferatie en zijn de resistente cellen minder 'fit' dan de niet-resistente cellen op het moment dat er geen medicijn aanwezig is. Het is dan ook niet gek dat resistente cellen in niet behandelde tumoren zeldzaam zijn en meer voorkomen in tumoren onder behandeling. Het kost dus wel iets om resistent te zijn [16]. Het resistent zijn komt dus met een nadeel voor de proliferatie snelheid  $r(u)$  en het draagvermogen  $K(u)$  van de cel. Dus deze modelleren we als dalende functies van  $u$ , zoals te zien in Figuur 14:

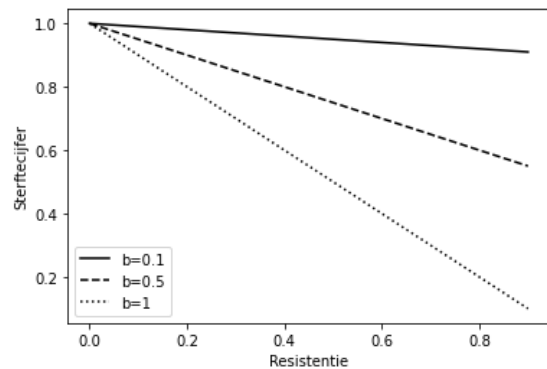
$$r(u) = r_{max}(1 - au^2), \quad (24)$$

$$K(u) = K_{max}(1 - au^2). \quad (25)$$



Figuur 14: De kosten van resistentie voor verschillende waarden van  $a$ . Het draagvermogen en de proliferatie snelheid van de kankercellen nemen af naarmate de kankercellen resistentie opbouwen tegen het medicijn.

Hierin staat  $a$  voor de impact die de resistentie heeft. In Figuur 14 is op de x-as de resistentie  $u$  te zien, op de eerste y-as het draagvermogen  $K(u)$  en op de tweede y-as de proliferatie snelheid  $r(u)$ . Cellen zonder resistentie, ofwel  $u = 0$ , hebben een draagvermogen  $K(u)$  gelijk aan 5 en een proliferatie snelheid  $r(u)$  gelijk aan 1. Hoe snel  $K(u)$  en  $r$  dalen hangt af van  $a$ . Van boven naar beneden is er respectievelijk gekozen voor  $a = 0.1, 0.5$  en 1, waarbij de lijn steeds steiler wordt. Het is ook logisch dat met een hogere  $a$ , impact van resistentie, het draagvermogen en de proliferatie snelheid kleiner zijn.



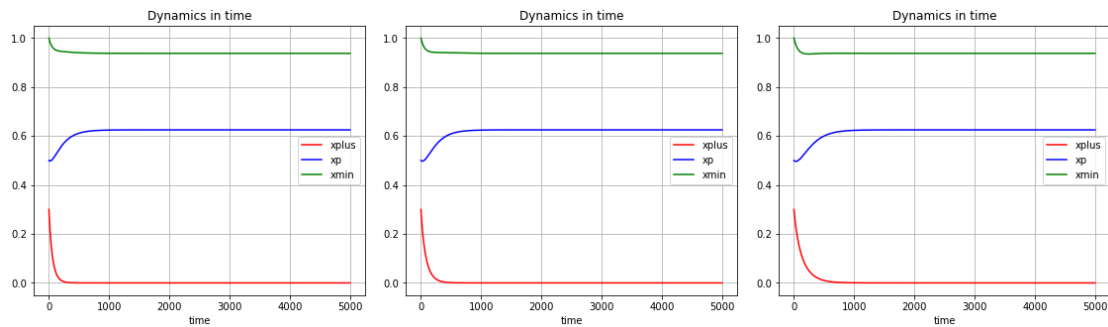
Figuur 15: De sterfte van kankercellen door medicijn voor verschillende waarden van  $b$ . Het sterftcijfer daalt lineair met de dalende resistentie van de cellen. Hierbij is  $m = 0.5$  genomen.

Hierin staat  $b$  voor hoe voordelig het is om resistent te zijn. In Figuur 15 is op de x-as de resistentie  $u$  te zien, en op de y-as het sterftcijfer  $\mu$ . Er is gekozen voor een  $m$  van 0.5. Cellen

zonder resistentie, ofwel  $u = 0$ , hebben een sterftcijfer gelijk aan 0.5. Hoe snel  $\mu$  daalt hangt af van  $b$ . Van boven naar beneden is er respectievelijk gekozen voor  $b = 0.1, 0.5$  en  $1$ , waarbij de lijn steeds steiler wordt. Het is ook logisch dat met een hogere  $b$ , hoe voordelig het is om resistent te zijn, het sterftcijfer lager is. In het vervolg is gekozen voor een  $a$  en  $b$  van  $1$ .

## 5.2 Dynamica van cel populatie na medisch ingrijpen

De onderstaande figuren zijn met de Lotka-Volterra vergelijkingen gemaakt. In Figuur 16a, 16b en 16c is de evenwichtstoestand voor de vergelijkingen 20, 21 en 22 met parameters van geval één uit Tabel 1. Hiervoor zijn de beginwaarden  $(0.3, 0.5, 1)$  gekozen en ongeacht de waarde van  $m$  is het evenwicht  $(0.0, 0.625, 0.9375)$ . Er is te zien dat hoe lager  $m$  wordt, hoe later de  $T^+$  cellen uitsterven. Dit is ook te verwachten, aangezien de  $T^+$  cellen meer kans maken met minder medicijn. Dus bij een hoge resistentie van de  $T^+$  cellen maakt de hoeveelheid toegevoegde medicijn weinig verschil.



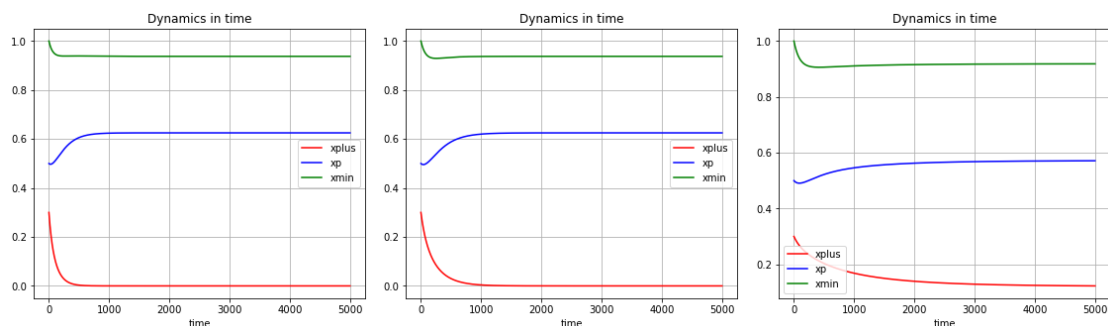
(a) Met  $u$  hoog,  $m$  hoog.

(b) Met  $u$  hoog,  $m$  middel.

(c) Met  $u$  hoog,  $m$  laag.

Figuur 16: Plots van de Lotka-Volterra vergelijkingen voor verschillende waarden van  $u$  en  $m$ . Met als hoge waarde 0.99, middelhoge waarde 0.5 en lage waarde 0.01. In deze plots zijn  $a$ ,  $r_{max}$  en  $K_{max}$  gelijk aan één genomen en  $b = 0.01$ .

In de Figuren 17a, 17b en 17c is de resistentie middelhoog en zijn de evenwichtspunten respectievelijk  $(0.0, 0.625, 0.9375)$ ,  $(0.0, 0.625, 0.9375)$  en  $(0.1213, 0.5719, 0.9186)$ . Wat opvalt is dat bij een lage dosis medicijn het evenwicht eindigt met  $T^+$  cellen. Dit was bij een hoge resistentie zoals in de Figuren 16a, 16b en 16c nergens het geval. Dit is voordelig omdat de tumor hiermee stabiel kan worden gehouden zoals in Sectie 5.1 uitgelegd. De voor het medicijn gevoelige  $T^+$  cellen blijven over en die zijn bij een volgende therapie dus goed te behandelen. Bij een middelhoge resistentie is een lage dosis medicijn dus effectiever. Er is wel te zien dat de tumor in totaal de meeste cellen heeft bij een lage dosis medicijn.



(a) Met  $u$  middel,  $m$  hoog.

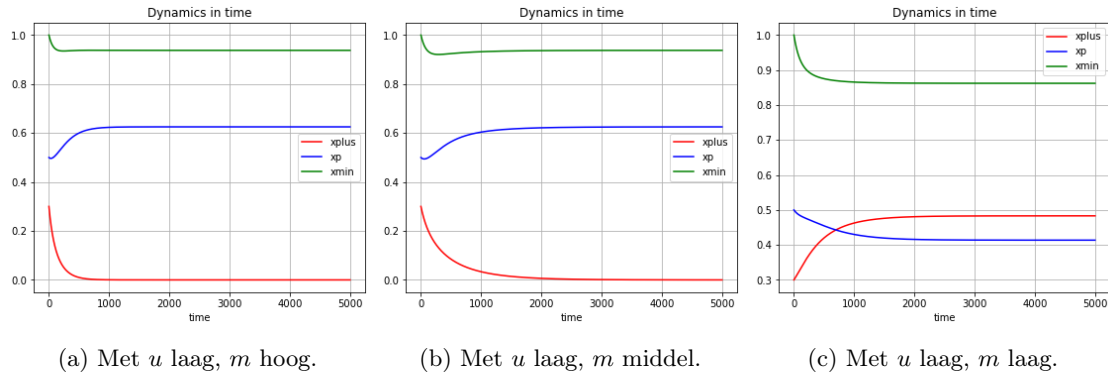
(b) Met  $u$  middel,  $m$  middel.

(c) Met  $u$  middel,  $m$  laag.

Figuur 17: Plots van de Lotka-Volterra vergelijkingen voor verschillende waarden van  $u$  en  $m$ . Met als hoge waarde 0.99, middelhoge waarde 0.5 en lage waarde 0.01. In deze plots zijn  $a$ ,  $r_{max}$  en  $K_{max}$  gelijk aan één genomen en  $b = 0.01$ .

In de Figuren 18a, 18b en 18c is de  $u$  het laagst. Voor de eerste twee figuren is het evenwichtspunt wederom  $(0.0, 0.625, 0.9375)$ . Voor de derde figuur is het evenwichtspunt  $(0.4831, 0.4136, 0.8620)$ . Bij een lage dosis medicijn en lage resistentie groeit het aantal  $T^+$  cellen voor het eerst. Als

gevolg daalt het aantal  $T^p$  cellen die concurrentie aan de  $T^+$  cellen ervaren. Ook hier is de tumor dus stabiel en kan er een tweede keer medicijn toegediend worden. Wederom bevat de tumor bij een lage dosis meer cellen dan bij een hoge en middelhoge dosis medicijn.

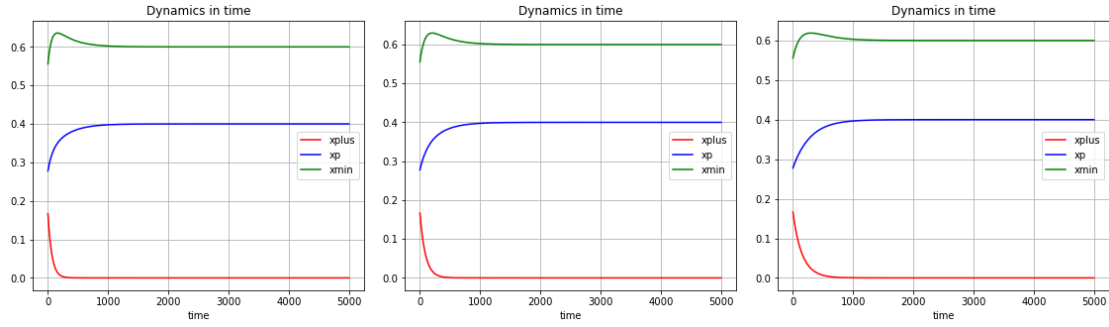


Figuur 18: Plots van de Lotka-Volterra vergelijkingen voor verschillende waarden van  $u$  en  $m$ . Met als hoge waarde 0.99, middelhoge waarde 0.5 en lage waarde 0.01. In deze plots zijn  $a$ ,  $r_{max}$  en  $K_{max}$  gelijk aan één genomen en  $b = 0.01$ .

Van links naar rechts is in de Figures 16, 17 en 18 te zien dat hoe lager de dosis medicijn, hoe meer kans de  $T^+$  cellen krijgen. Daarnaast blijkt bij zowel een middelhoge als lage resistentie een lage dosis medicijn optimaal te zijn. Bij een lage dosis medicijn blijkt de tumor het meest stabiel. Een hoge dosis medicijn zorgt voor een snellere evenwichtstoestand dan een middelhoge dosis zonder  $T^+$  cellen, waardoor de  $T^p$  cellen al sneller geen concurrentie meer hebben. De tumor zal dus weer snel gaan groeien en het heeft dan geen zin meer om dit medicijn toe te dienen, aangezien alleen de  $T^+$  cellen hier gevoelig voor waren.

Door de  $y$ 'tjes te schalen en  $x_1 = \frac{y_1}{Y}, \frac{y_2}{Y}, \frac{y_3}{Y}$  te nemen met  $Y = y_1 + y_2 + y_3$  kunnen we de vergelijkingen 20, 21 en 22 weer om schrijven naar replicator vergelijkingen en zo beter naar de verhoudingen van de concentraties kijken [21].

In Figuur 19 is de evenwichtstoestand voor de replicator vergelijking met parameters van geval één uit Tabel 1 en hoge resistentie. Hiervoor zijn de beginwaarden (0.3, 0.5, 1) gekozen. Er is te zien dat hoe lager  $m$  wordt, hoe later de  $T^+$  cellen uitsterven in het evenwicht. Maar wederom maakt de hoeveelheid toegevoegde medicijn weinig verschil bij een hoge resistentie van de  $T^+$  cellen.



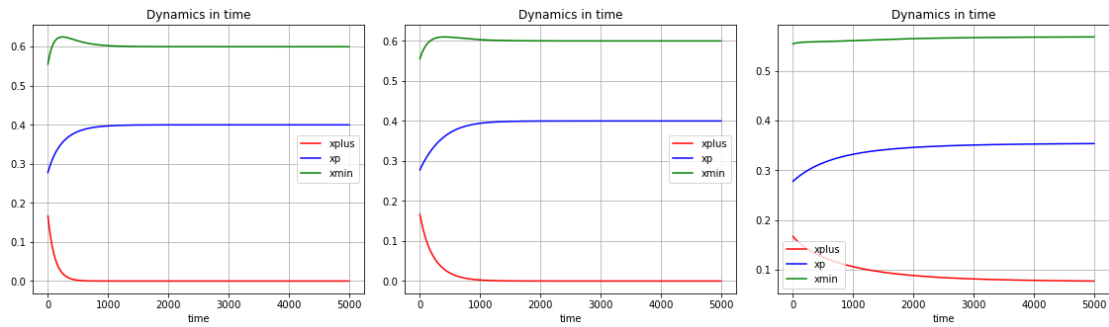
(a) Met  $u$  hoog,  $m$  hoog.

(b) Met  $u$  hoog,  $m$  middel.

(c) Met  $u$  hoog,  $m$  laag.

Figuur 19: Plots van de replicator vergelijking voor verschillende waarden van  $u$  en  $m$ . Met als hoge waarde 0.99, middelhoge waarde 0.5 en lage waarde 0.01. In deze plots zijn  $a$ ,  $r_{max}$  en  $K_{max}$  gelijk aan één genomen en  $b = 0.01$ .

Ook in Figuur 20 met middelhoge resistentie is te zien dat het evenwicht bij een middelhoge dosis medicijn iets later komt dan bij een hoge dosis medicijn, maar het evenwicht blijft wel hetzelfde. Bij een lage dosis medicijn zitten er echter nog  $T^+$  cellen in het evenwicht. Bij een volgende therapie zou je dus weer medicijn kunnen toevoegen tegen de  $T^+$  cellen.



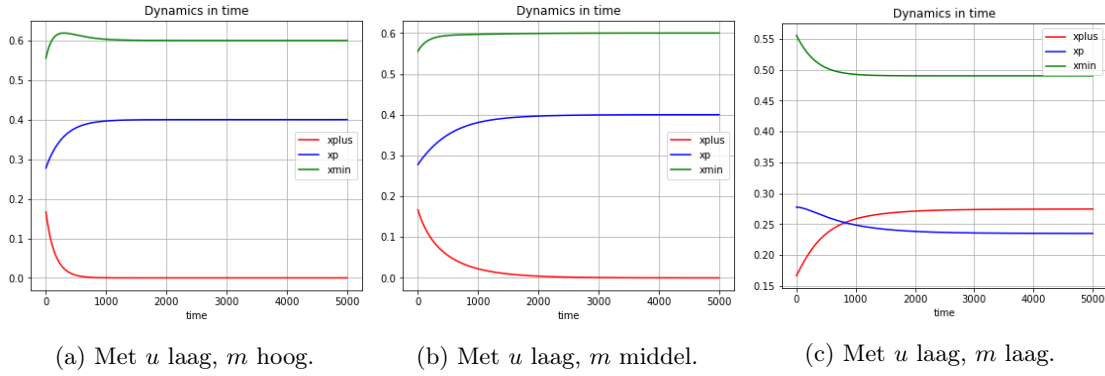
(a) Met  $u$  middel,  $m$  hoog.

(b) Met  $u$  middel,  $m$  middel.

(c) Met  $u$  middel,  $m$  laag.

Figuur 20: Plots van de replicator vergelijking voor verschillende waarden van  $u$  en  $m$ . Met als hoge waarde 0.99, middelhoge waarde 0.5 en lage waarde 0.01. In deze plots zijn  $a$ ,  $r_{max}$  en  $K_{max}$  gelijk aan één genomen en  $b = 0.01$ .

In figuur 21 met lage resistentie zijn de eerste twee evenwichten weer gelijk. Bij een lage dosis medicijn komen er echter respectievelijk meer  $T^+$  cellen.



Figuur 21: Plots van de replicator vergelijking voor verschillende waarden van  $u$  en  $m$ . Met als hoge waarde 0.99, middelhoge waarde 0.5 en lage waarde 0.01. In deze plots zijn  $a$ ,  $r_{max}$  en  $K_{max}$  gelijk aan één genomen en  $b = 0.01$ .

Als je deze plotjes vergelijkt met Figuur 3, zie je dat door het toevoegen van medicijn en resistentie juist de  $T^+$  cellen in de minderheid zijn en de  $T^-$  cellen in de meerderheid over het algemeen. Dit is te verklaren door het feit dat alleen de  $T^+$  cellen gevoelig zijn voor het medicijn en de  $T^-$  cellen hierdoor minder concurrentie hebben. Het is wel een groot nadeel dat de  $T^-$  cellen niet meer naar nul gaan, aangezien die zelfvoorzienend zijn en niet op een nieuwe dosis medicijn zullen reageren.

### 5.3 Levenskwaliteit van de patiënt

Er is sprake van een heus dilemma, als er te weinig medicijn wordt toegediend, kan de patiënt overlijden aan de tumor. Als echter te veel medicijn wordt toegediend, lijdt de patiënt onder de giftigheid en de bijwerkingen van het medicijn. Daarbovenop zullen de kankercellen bij te veel medicijn ook resistentie opbouwen, waardoor latere therapie moeilijker wordt gemaakt. Het gevolg is dat mensen moeten wennen aan het leven met een tumor. Daarom is het van belang dat de levenskwaliteit van de patiënt zo goed mogelijk is. Hier past een model bij met leiders en volgers. De Stackelberg leider is de dokter die de optimale dosis van het medicijn kan kiezen zodat de situatie uiteindelijk zo gunstig mogelijk is voor de patiënt. De volgers zijn de kankercellen, die reageren op de keuzes van de dokter en worden gedreven door natuurlijke selectie. Daarnaast kunnen ook de interacties tussen de kankercellen en hoe de tumor op therapie reageert worden voorspeld. De grootte van de populatie  $y^*$  tijdens het evenwicht wordt gegeven door:

$$y_1 = 0 \iff y_1(r(u) \left(1 - \frac{y_1}{K(u)}\right) - 0.6y_2 - 0.3y_3 - \mu(m, u)) = 0 \quad (26)$$

$$\iff y_1^*(m, u) = 0 \text{ of } y_1^*(m, u) = -\frac{K_{max}(r_{max}u^2 + 0.6y_2 + 0.3y_3 - r_{max} + \mu)}{r_{max}}. \quad (27)$$

En voor  $y_2^*$  en  $y_3^*$ :

$$y_2 = 0 \iff y_2^*(y_1, y_3) = 0 \text{ of } y_2^*(y_1, y_3) = -\frac{K_{max}(0.5y_1 + 0.4y_3 - r_{max})}{r_{max}}, \quad (28)$$

$$y_3 = 0 \iff y_3^*(y_1, y_2) = 0 \text{ of } y_3^*(y_1, y_2) = -\frac{K_{max}(0.2y_1 + 0.1y_2 - r_{max})}{r_{max}}, \quad (29)$$

voor geval één uit Tabel 1.

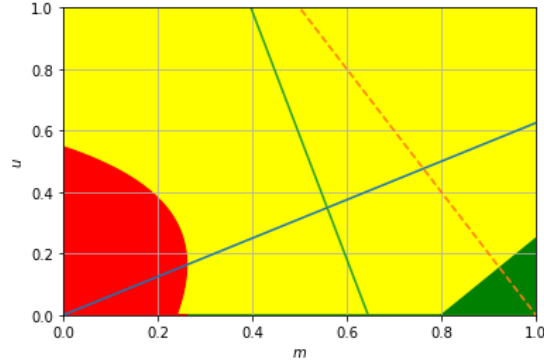
We nemen eerst  $y_2, y_3 = 0$ , alsof alleen de  $T^+$  cellen bestaan in de tumor. Vervolgens bekijken we voor welke waarden voor  $(m, u) \in [0, 1] \times [0, 1]$  de populatie tijdens het evenwicht eindigt met of zonder  $T^+$  cellen.

- De  $(m, u)$  paren waarvoor de tumor eindigt zonder  $T^+$  cellen:  $y_1^*$  niet positief.

$$G = (m, u) \in [0, 1] \times [0, 1] : y_1^*(m, u) \leq 0 \quad (30)$$

- De  $(m, u)$  paren waarvoor de tumor eindigt met  $T^+$  cellen.

$$G = (m, u) \in [0, 1] \times [0, 1] : y_1^*(m, u) \geq \delta K \quad (31)$$



Figuur 22: Plot met alleen  $T^+$  cellen, dus  $y_2, y_3 = 0$ . Hier is  $r_{max} = 0.8$ ,  $K_{max} = 5$  en  $a, b = 1$  genomen.

In het groene gebied van Figuur 22 verdwijnt de tumor helemaal en wint de dokter dus, ongeacht de strategie. In het rode gebied winnen de kankercellen juist en is er niet meer te leven met de tumor. Als de tumor niet weg te halen is, is het belangrijk dat de levenskwaliteit van de patiënt in ieder geval zo goed mogelijk is. De dingen die dan een grote rol spelen zijn hoe effectief het medicijn is, de bijwerkingen van het medicijn en de resistentie van de kankercellen. Een mogelijke functie voor de levenskwaliteit is:

$$Q(m, u) = m(1 - u) - (m - m_{eff})^2 - u^2, \quad (32)$$

voor  $(m, u)$  in het gele gebied van Figuur 22. In vergelijking 32 staat  $m(1 - u)$  voor het effect van het medicijn. Als er geen resistentie is bij de kankercellen heeft het medicijn maximaal effect en als de resistentie maximaal is, heeft het medicijn geen effect meer. De term  $(m - m_{eff})^2$  staat voor de nadelen van het medicijn. Hierbij is  $m_{eff}$  de minimale effectieve dosis, de laagste dosis medicijn wat toch een klinisch significant verschil geeft. Tot slot staat  $u^2$  voor de impact van de resistentie op de patiënt.

Aangezien  $G$  strikt convex is, de tweede afgeleide van  $G$  naar  $u$  is strikt positief, is  $G$  makkelijk te maximaliseren. De blauwe lijn in Figuur 22 staat voor de ESS resistentie  $u^*$  bij verschillende waarden van  $m$ . Volgens het ESS maximum principe is die als volgt te vinden [12]:

$$\left. \frac{\partial G}{\partial u} \right|_{u^*(m)} = 0 \iff u^*(m) = \frac{m}{2r_{max}}. \quad (33)$$

Deze lijn staat dus voor de beste responsie curve.

De dokter wil natuurlijk de levenskwaliteit van de patiënt zo hoog mogelijk houden en moet hier dus de optimale hoeveelheid medicijn voor kiezen. Er zijn drie strategieën waar de dokter dan voor kan kiezen:

1. Maximale getolereerde dosis medicijn (MTD)
2. Nash strategie
3. Stackelberg strategie.

Voor de MTD strategie is het evenwichtspunt op de beste responsie curve bij  $m = 1$ , de maximale hoeveelheid medicijn en dit kost ook een hoge resistentie. Voor het Nash evenwicht kiezen de



cellen hun beste strategie en de dokter doet dat ook, maar onafhankelijk van elkaar. Hierbij is  $u$  constant. Dit is als volgt te berekenen:

$$\frac{\partial Q}{\partial m} \Big|_{m=m^*(u)} = 0 \iff m^*(u) = m_{eff} - \frac{u-1}{2}. \quad (34)$$

Hiermee is de stippellijn in Figuur 22 gemaakt. Het snijpunt van de stippellijn met de blauwe lijn staat voor de Nash strategie. De strategie van maximale dosis medicijn is het punt op deze lijn bij  $m = 1$ . Voor de Stackelberg strategie anticiperen we op wat de cellen doen en vullen we  $u^*$  van vergelijking 33 in in  $Q$  en differentiëren we naar  $m$ . Dus  $u$  is niet meer constant zoals bij de Nash strategie:

$$\frac{\partial Q}{\partial m} \Big|_{u=u^*(m)} = 0 \iff m^*(u) = \frac{2(1 + 2m_{eff})r_{max}^2}{4r_{max}^2 + 2r_{max} + 1}. \quad (35)$$

Het Stackelberg evenwicht wordt weergegeven door het snijpunt van de blauwe lijn en de groene lijn in Figuur 22.

Het evenwichtspunt voor MTD is  $(1, \frac{5}{8})$ , voor Nash  $(\frac{16}{21}, \frac{10}{21})$  en voor Stackelberg  $(\frac{416}{745}, \frac{52}{149})$ . Het wordt dus duidelijk uit Figuur 22 dat bij de Stackelberg strategie de beste responsie curve bij een lagere  $m$  al wordt bereikt en er dus minder medicijn nodig is. Dit is natuurlijk heel voordelig voor de patiënt, aangezien er minder vergif wordt toegediend en er minder bijwerkingen zullen zijn. Daarnaast blijft de resistentie ook het laagst bij de Stackelberg strategie, waardoor de  $T^+$  cellen nog goed op een nieuwe dosis medicijn zouden reageren.

Dit is voor een tumor met één soort kankercel. Als we echter kijken naar de drie soorten kankercellen waar we telkens vanuit zijn gegaan, zouden we de vector  $F(y_1, y_2, y_3) = (y_1, y_2, y_3)$  hebben met  $y_i$  zoals in de vergelijkingen 20, 21 en 22. We willen kijken wanneer elk type cel optimaal groeit en hiervoor moeten we de afgeleiden gelijk aan nul stellen. Om dit maximum te vinden moeten we de gradiënt dus gelijk aan nul stellen. Aangezien alleen  $y_1$  van  $u$  en  $m$  afhangt maken we een nieuwe  $G$  die afhangt van alle drie de soorten cellen en nemen we de afgeleide hiervan. De grootte van de populatie  $y_1^*$  tijdens het evenwicht wordt gegeven door vergelijking 27. En de stationaire waarden voor  $y_2$  en  $y_3$  uitgedrukt in  $y_1$  zijn:

$$y_2 = 0 \iff y_2^*(y_1, y_3) = 0 \text{ of } y_2^*(y_1) = -\frac{K_{max}(0.4 \cdot 0.2K_{max}y_1 - 0.4K_{max}r_{max} - 0.5r_{max}y_1 + r_{max}^2)}{0.4 \cdot 0.1K_{max}^2 - r_{max}^2}, \quad (36)$$

$$y_3 = 0 \iff y_3^*(y_1, y_2) = 0 \text{ of } y_3^*(y_1, y_2) = -\frac{K_{max}(0.5 \cdot 0.1K_{max}y_1 - 0.1K_{max}r_{max} - 0.2r_{max}y_1 + r_{max}^2)}{0.4 \cdot 0.1K_{max}^2 - r_{max}^2}. \quad (37)$$

Deze  $y_2^*$  en  $y_3^*$  kunnen we invullen in vergelijking 23 voor een nieuwe G-functie die afhangt van alle drie de soorten cellen:

$$\begin{aligned} G_{nieuw} &= r_{max}(1 - u^2) \left( 1 - \frac{y_1}{K_{max}(1 - u^2)} \right) \\ &- 0.6 \left( -\frac{K_{max}(0.4 \cdot 0.2K_{max}y_1 - 0.4K_{max}r_{max} - 0.5r_{max}y_1 + r_{max}^2)}{0.4 \cdot 0.1K_{max}^2 - r_{max}^2} \right) \\ &- 0.3 \left( -\frac{K_{max}(0.5 \cdot 0.1K_{max}y_1 - 0.1K_{max}r_{max} - 0.2r_{max}y_1 + r_{max}^2)}{0.4 \cdot 0.1K_{max}^2 - r_{max}^2} \right) \\ &- m(1 - u). \end{aligned} \quad (38)$$

De nieuwe bijbehorende  $y_1^*$ , de grootte van de populatie  $y_1^*$  tijdens het evenwicht is  $y_2^*(y_1, y_3) = 0$  of:

$$y_2^*(y_1) = \frac{-10K_{max}(4K_{max}^2mu - 4K_{max}^2r_{max}u^2 - 100mr_{max}^2u + 100r_{max}^3u^2 - 4K_{max}^2m - 23K_{max}^2r_{max})}{(63K_{max}^3 - 400K_{max}^2r_{max} + 1000r_{max}^3)} + \frac{-10K_{max}(90K_{max}r_{max}^2 + 100mr_{max}^2 - 100r_{max}^3)}{(63K_{max}^3 - 400K_{max}^2r_{max} + 1000r_{max}^3)}. \quad (39)$$

Deze G-functie kunnen we weer differentiëren naar  $u$  voor de beste responsie curve. Hier komt dezelfde functie uit als vergelijking 33 en de beste responsie curve blijft dus hetzelfde als we de drie soorten cellen in de tumor bekijken.

## 6 Conclusie en discussie

In deze Bachelor thesis hebben we het gedrag bestudeerd van 3 typen kankercellen die een rol spelen bij prostaatkanker. We hebben daartoe 22 mogelijke pay-off matrices bekeken, te vinden in Tabel 1. Deze waren in drie groepen te verdelen op basis van hoe behandelbaar de tumoren waren. Groep één staat voor de tumoren zonder  $T^-$  cellen, groep twee voor tumoren met relatief weinig  $T^-$  cellen en groep drie voor tumoren met relatief veel  $T^-$  cellen. Veruit de meeste gevallen blijken bij groep één te horen, namelijk twaalf gevallen. Vier gevallen horen bij groep twee en zes bij groep drie. Hieruit kunnen we concluderen dat de  $T^-$  cellen meestal uitsterven en dat de meeste tumoren goed te behandelen zijn.

Met twee verschillende soorten plotjes hebben we de replicator dynamica van een prostaatkanker tumor bekeken. In de ternary plot zoals in Figuur 5 staan alle evenwichtspunten weergegeven en is door de richting van de pijlen ook snel het stabiele evenwichtspunt te zien. Daarnaast is het meteen duidelijk of er een inwendig evenwichtspunt is op niet. In de verhoudingen plot zoals in Figuur 3 is snel te zien wat het stabiele evenwichtspunt is en hoe die wordt bereikt.

Aangezien de replicator dynamica formule niet-lineair is, is een exacte oplossing moeilijk te vinden. Daarom hebben we gekeken naar de stabiliteit van de evenwichtspunten in plaats van naar de oplossing van de vergelijking. Door te lineariseren en de Hartman-Grobman stelling te gebruiken kwamen we er achter dat er zeven mogelijke evenwichtspunten bestaan voor het systeem:

$$\dot{x} = x_1[ax_2 + bx_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2)x_3)] \quad (40)$$

$$\dot{y} = x_2[cx_1 + dx_3 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2)x_3)] \quad (41)$$

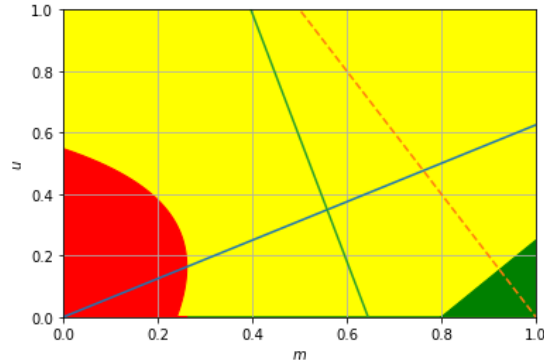
$$\dot{z} = x_3[ex_1 + fx_2 - ((cx_2 + ex_3)x_1 + (ax_1 + fx_3)x_2 + (bx_1 + dx_2)x_3)]. \quad (42)$$

Één hiervan is een inwendig evenwichtspunt en vier punten kunnen stabiel zijn onder bepaalde voorwaarden. De stabiliteitsvoorwaarden zijn als volgt:  $E_1$  is stabiel als  $\{ad + bf < df\}$ ,  $E_2$  als  $\{b - e > 0\} \cap \{cb + de < be\}$ ,  $E_3$  als  $\{ea + fc < ac\}$ . Met de trace en determinant van het gelineariseerde systeem en de Routh-Hurwitz stelling hebben we voorwaarden voor de stabiliteit van  $E_7$  gevonden:  $E_7$  kan stabiel zijn als vergelijking 8 geldt of als 10 en 11 gelden.

Door de differentiaalvergelijkingen voor de replicator dynamica om te schrijven naar Lotka-Volterra vergelijkingen konden we vervolgens de dynamica van de cellen bestuderen met therapie. Dit deden we door rekening te houden met een dosis medicijn en de resistentie van de  $T^+$  cellen hiervoor. Om dit te bereiken hebben we een functie toegevoegd voor het groeipercentage per cel van de populatie die afhangt van de resistentie en een functie voor de sterfte veroorzaakt door het medicijn die afhangt van zowel de hoeveelheid medicijn als de resistentie. In plaats van een maximale hoeveelheid medicijn toe te voegen met als gevolg dat de patiënt hier ziek van is, hebben we geprobeerd een balans hierin te vinden. Bij hoge resistentie bleek de dosis medicijn niet veel uit te maken voor de samenstelling van de tumor. Hoe minder medicijn er echter werd toegediend, hoe later de verdeling tot een evenwicht kwam. Ook bleek dat een lage dosis medicijn bij een middelhoge en lage resistentie voor een stabielere tumor zorgt die een tweede keer zou kunnen worden behandeld.

Om een beter idee van de verdeling per celsoort te krijgen hebben we de Lotka-Volterra vergelijkingen met therapie weer omgeschreven naar de replicator vergelijkingen door ze te schalen. Bij een hoge resistentie bleef het evenwichtspunt van de tumor wederom hetzelfde ongeacht de hoeveelheid toegediende medicijn. Bij een middelhoge resistentie bleek er nauwelijks verschil tussen hoge en middelhoge dosis medicijn, maar bij een lage dosis medicijn bleven er  $T^+$  cellen over in het evenwicht. Bij een lage resistentie was er weer weinig verschil tussen een hoge en middelhoge dosis medicijn, maar zaten er relatief meer  $T^+$  cellen dan  $T^p$  cellen in het evenwicht.

Vervolgens hebben we naar een tumor populatie van enkel  $T^+$  cellen gekeken. We hebben hierbij drie situaties onderscheiden. De situatie dat de tumor dodelijk is voor de patiënt, het rode gebied. De situatie dat de tumor geheel verdwijnt, het groene gebied. En de situatie dat er te leven is met de tumor, het gele gebied. In dit geval is het doel om de levenskwaliteit van de patiënt zo goed mogelijk te houden. Dus de functie voor de levenskwaliteit wilden we maximaliseren. De blauwe lijn staat voor de beste responsie curve voor de kankercellen.



Figuur 23: Plot met alleen  $T^+$  cellen, dus  $y_2, y_3 = 0$ . Hier is  $r_{max} = 0.8$ ,  $K_{max} = 5$  en  $a, b = 1$  genomen

Als er te leven is met de tumor zijn er drie mogelijke strategieën. Hier kwam uit dat er met de Stackelberg strategie (snijpunt blauwe en groene lijn) het minste medicijn nodig is en ook de resistentie het laagst blijft. Met de Nash strategie (snijpunt blauwe en oranje lijn) was weliswaar minder medicijn nodig dan bij de MTD (snijpunt blauwe lijn en  $m=1$ ), maar nog een stuk meer dan bij de Stackelberg strategie. Het blijkt dus inderdaad het meest effectief als de dokter kan anticiperen op wat de kankercellen doen in plaats van dat de dokter en de cellen onafhankelijk van elkaar hun strategie kiezen. De MTD methode lijkt al helemaal ongunstig voor de patiënt, aangezien de resistentie van de  $T^+$  cellen heel hoog is.

Op dezelfde wijze hebben we gekeken naar een populatie van de drie soorten cellen. Hieruit bleek dat de evenwichtspunten voor de drie strategieën hetzelfde blijven en de Stackelberg strategie dus ook voor deze tumor populatie het meest effectief is.

Voor een realistischer resultaat zou je de  $T^p$  en  $T^-$  cellen ook van  $u$  en  $m$  af kunnen laten hangen. Dan kan je uitgaan van de vector  $F(y_1, y_2, y_3) = (\dot{y}_1, \dot{y}_2, \dot{y}_3)$  met  $\dot{y}_i$  zoals in de vergelijkingen 20, 21 en 22. Om hier de optimale groei voor te vinden zou je de gradiënt gelijk aan nul stellen.

Verder is het in de praktijk zo dat kankercellen met vertraging reageren op het medicijn en dus pas later evolueren. Het kan dus lijken alsof een tumor stabiel is, maar uiteindelijk kunnen uitkomsten in het gele gebied toch ergens anders eindigen. Het gele gebied is echter een groot gebied met veel mogelijke stabiele uitkomsten dus zelfs als het Stackelberg evenwichtspunt nog niet is bereikt, kunnen we nog steeds concluderen dat er met minder medicijn dan MTD en Nash een stabiele tumor kan worden bereikt en de Stackelberg strategie het meest effectief blijft [19].

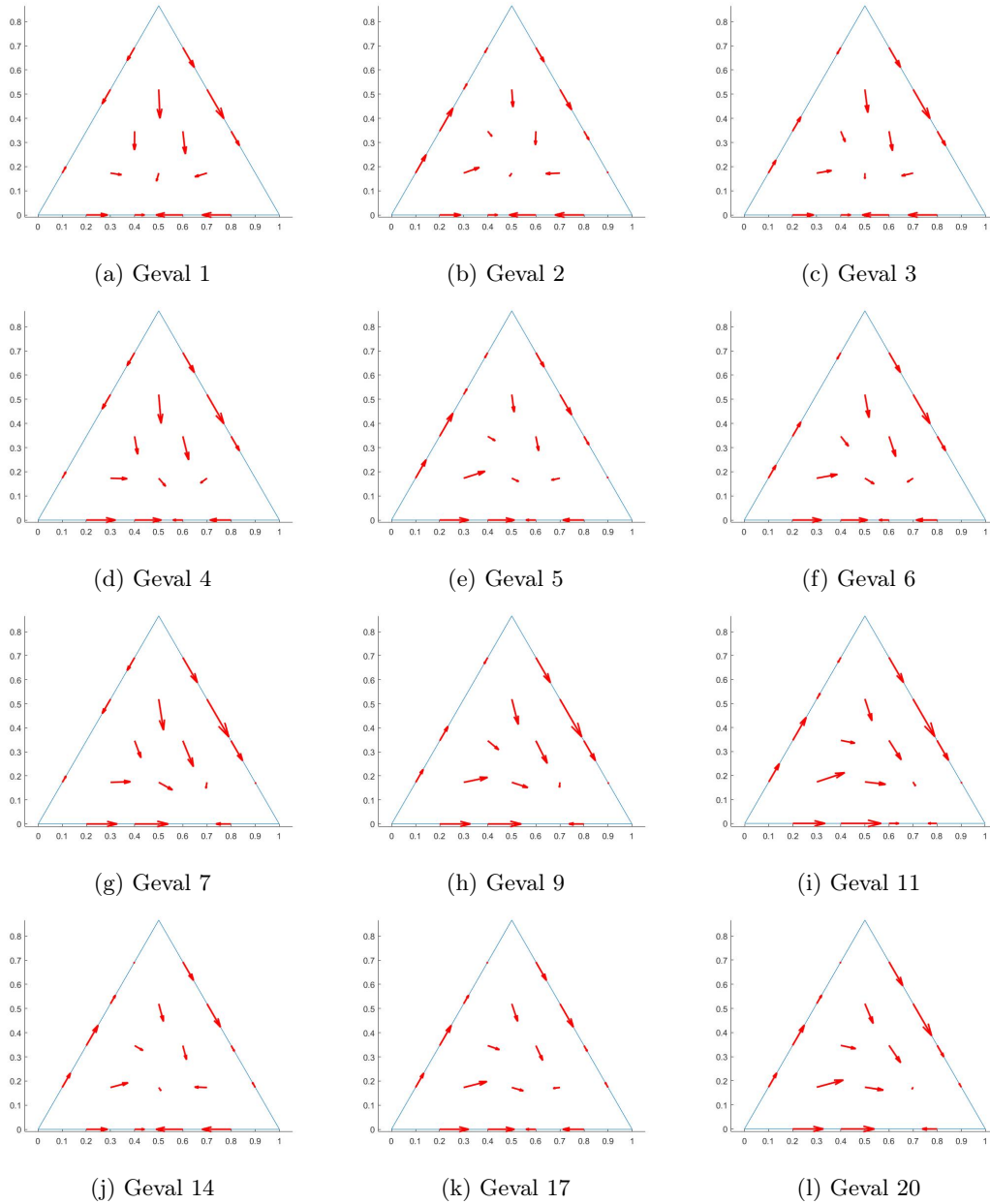
Aangezien we ook hebben gekeken naar hoe goed een tumor te behandelen is op basis van de hoeveelheid  $T^+$  cellen in het evenwicht, zou het ook interessant zijn om te kijken hoe de tumorcellen zouden reageren op een tweede dosis medicijn. We zijn er vanuit gegaan dat de gevoelige  $T^+$  cellen het winnen van de resistente cellen na het toedienen van medicijn [22]. We verwachten dan dus ook dat een tumor die eindigt met  $T^+$  cellen genoeg gevoelige cellen bevat die goed op nieuw medicijn zouden reageren. Nog een stap verder zou zijn om te kijken wanneer dan een goed moment is om een tweede dosis medicijn toe te voegen. Dit zou je kunnen doen

door te kijken wanneer de zogenaamde PSA-waarde (prostaat-specifiek antigeen) weer boven een bepaald aantal stijgt [6].

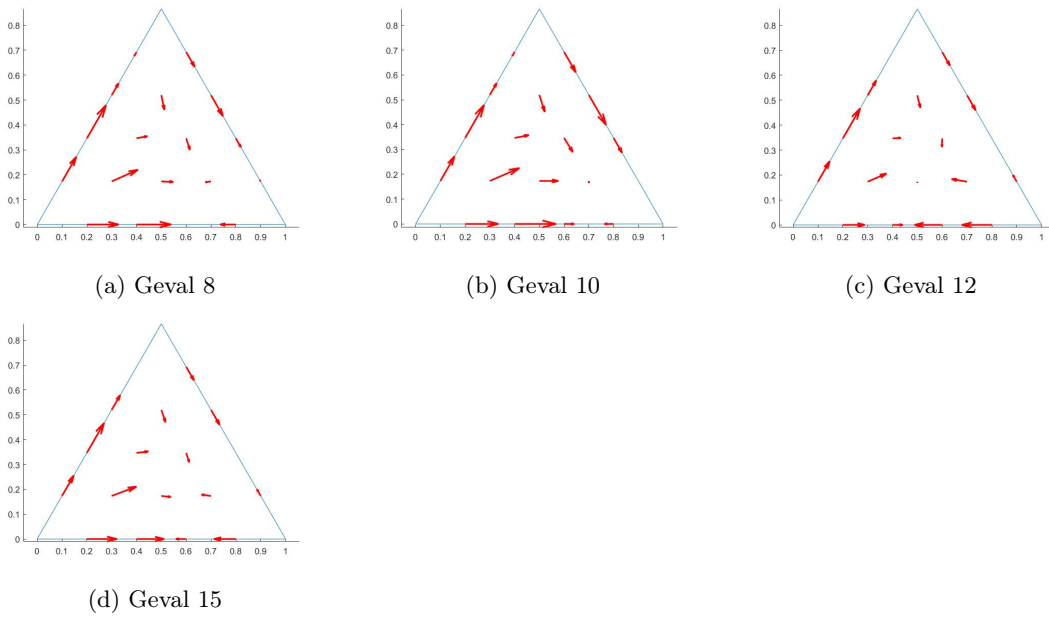
Tot slot zou het interessant zijn om de functie voor de levenskwaliteit aan te passen. Deze hangt af van hoe effectief het medicijn is, de bijwerkingen van het medicijn en de resistentie van de kankercellen, maar dit zou met meer kennis over de biologie realistischer kunnen worden beschreven.

## 7 Bijlage

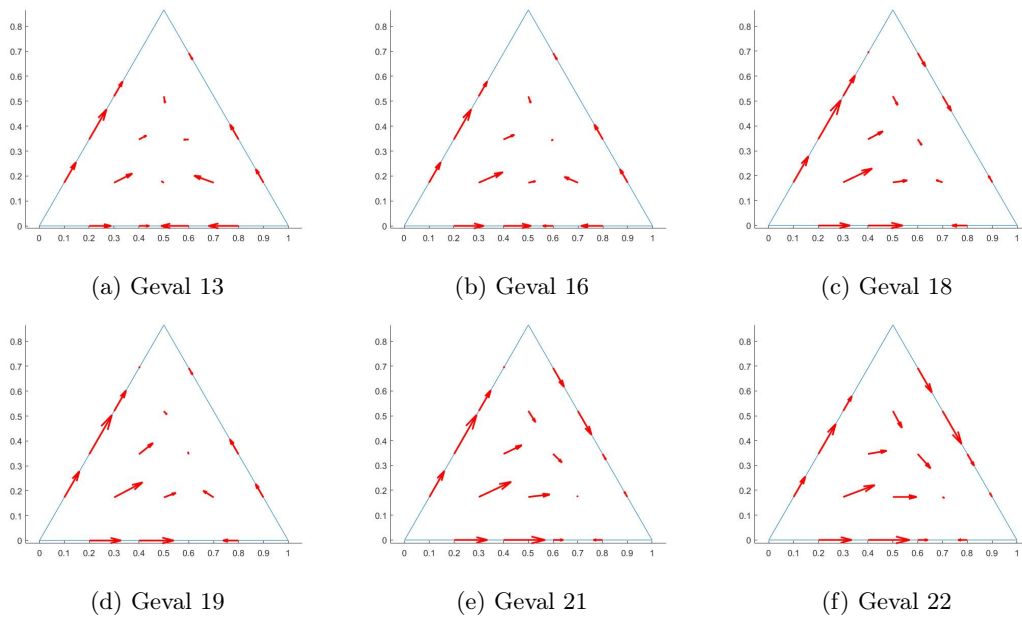
### 7.1 Ternary plots voor alle 22 gevallen uit Tabel 1:



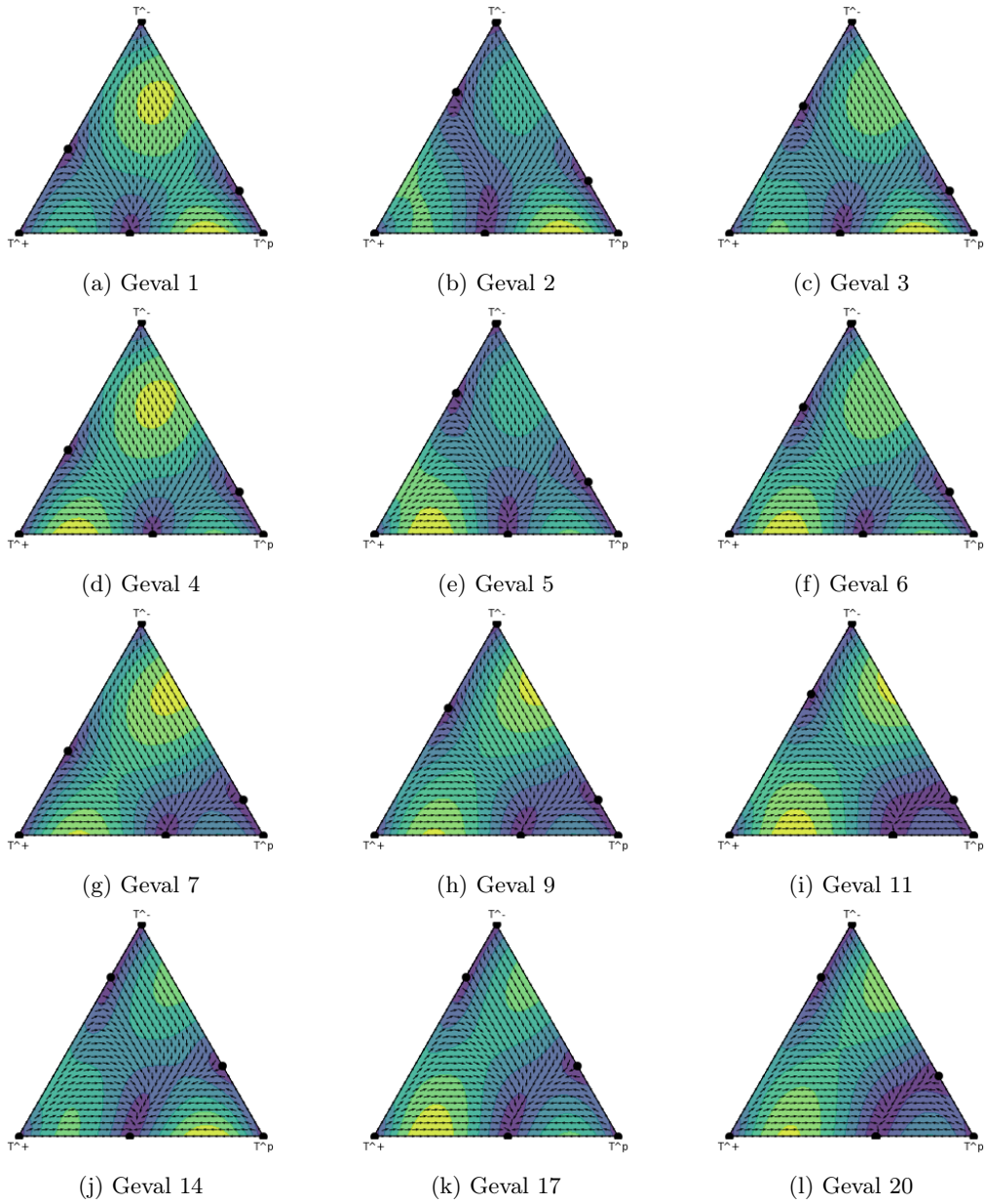
Figuur 24: Alle ternary plots van de 22 verschillende matrices van groep één, de groep die geen  $T^-$  cellen bevat en dus goed behandelbaar is met  $adt$ . De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 1.



Figuur 25: Alle ternary plots van de 22 verschillende matrices van groep twee, de groep die weinig  $T^-$  cellen bevat en dus redelijk behandelbaar is met  $adt$ . De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 1.

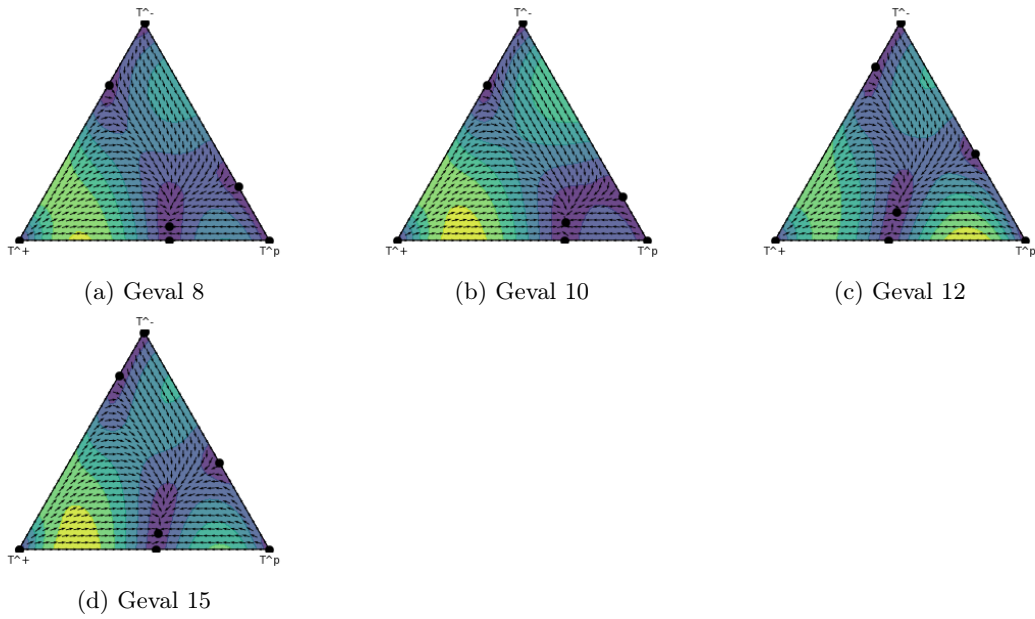


Figuur 26: Alle ternary plots van de 22 verschillende matrices van groep drie, de groep die veel  $T^-$  cellen bevat en dus slecht behandelbaar is met  $adt$ . De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 1.

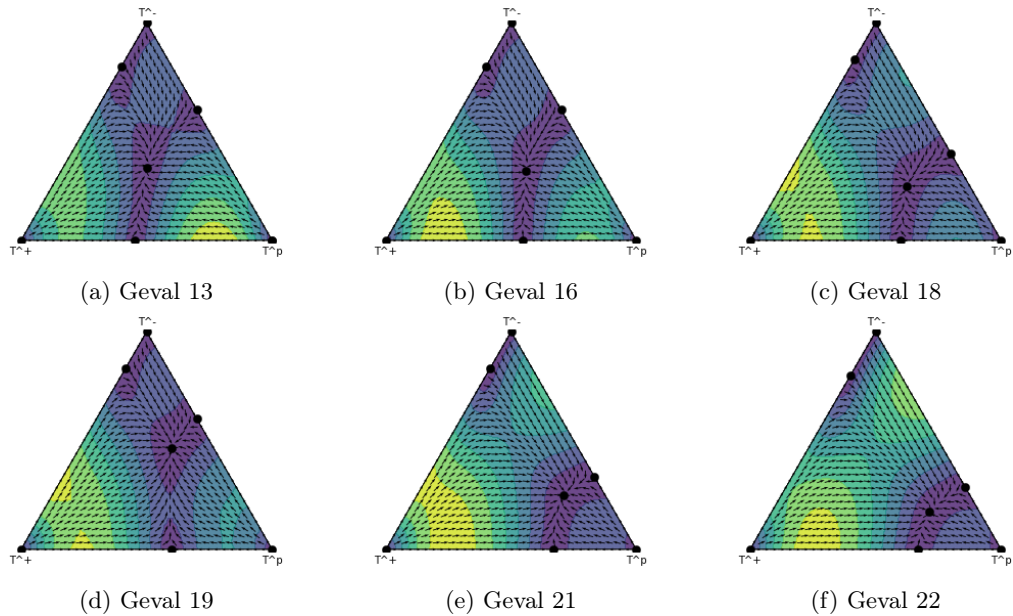


Figuur 27: Alle ternary plots van de 22 verschillende matrices van groep één met kleuraanduidingen en de evenwichtspunten. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage. De groep die geen  $T^-$  cellen bevat en dus goed behandelbaar is met  $adt$ . De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 1.



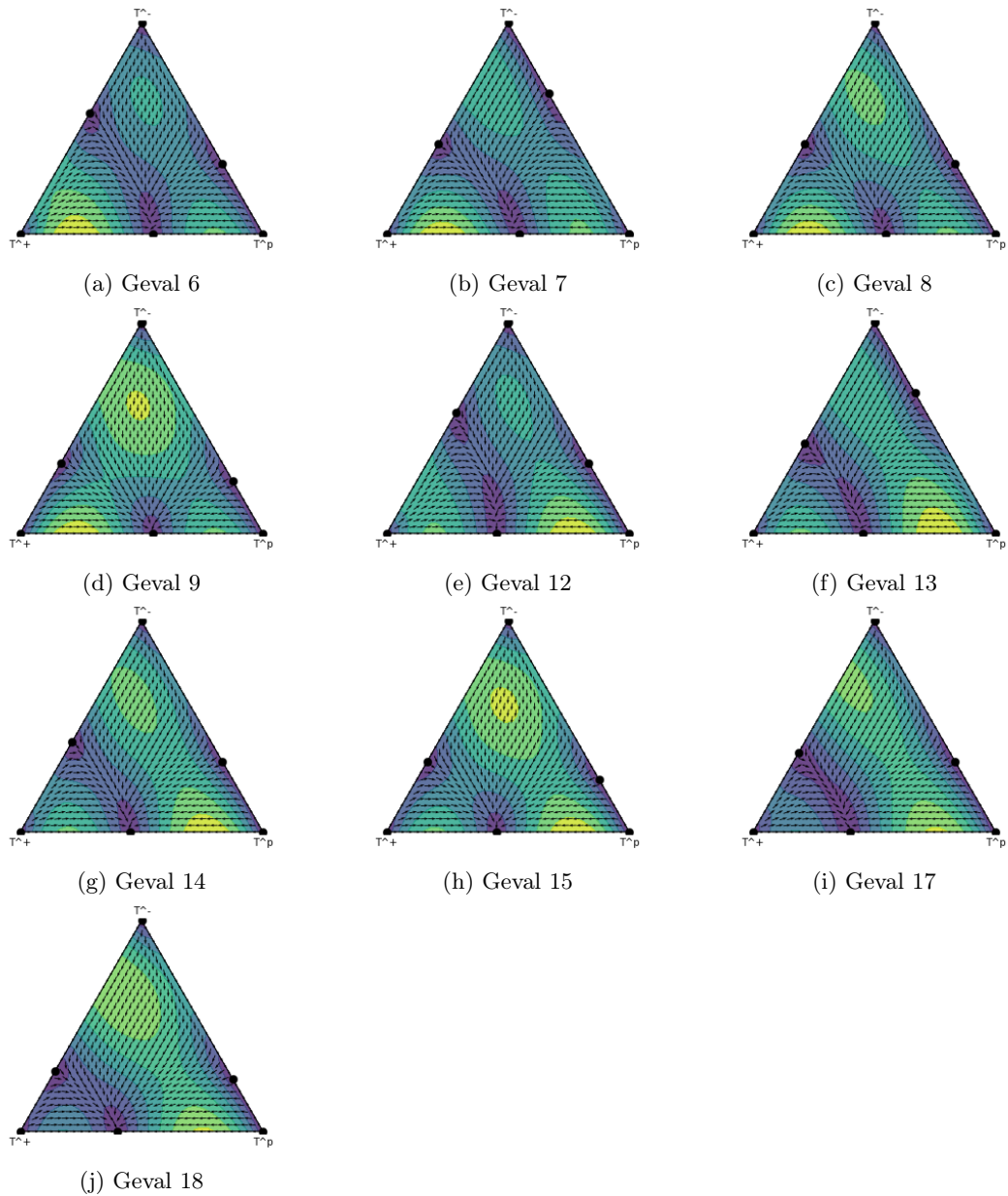


Figuur 28: Alle ternary plots van de 22 verschillende matrices van groep twee met kleuraanduidingen en de evenwichtspunten. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage. De groep die weinig  $T^-$  cellen bevat en dus redelijk behandelbaar is met adt. De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 1.

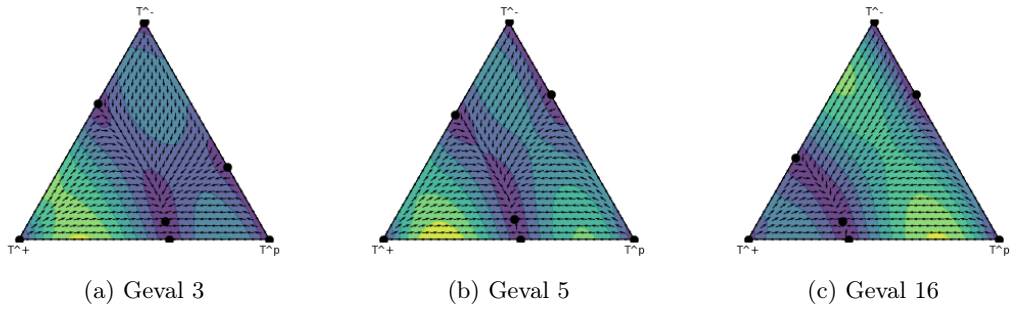


Figuur 29: Alle ternary plots van de 22 verschillende matrices van groep drie met kleuraanduidingen en de evenwichtspunten. Geel staat voor een hoge snelheid en blauw voor een lage. De groep die veel  $T^-$  cellen bevat en dus slecht behandelbaar is met adt. De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 1.

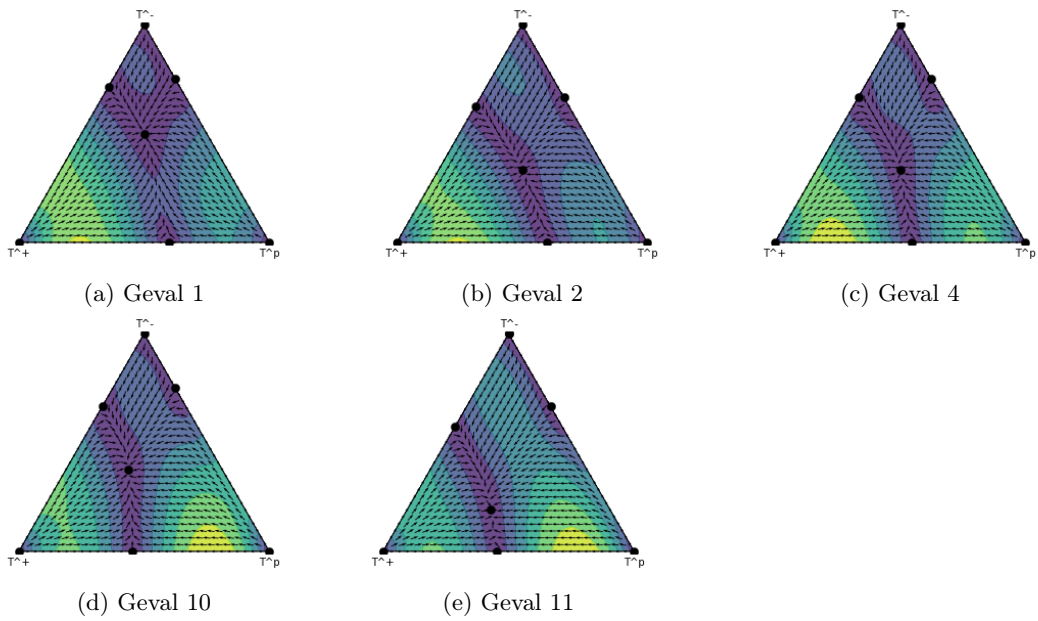
## 7.2 Ternary plots voor alle 18 gevallen uit Tabel 2



Figuur 30: Alle ternary plots van de 18 verschillende matrices van groep één, de groep die geen  $T^-$  cellen bevat en dus goed behandelbaar is met  $adt$ . De waardes voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 2.

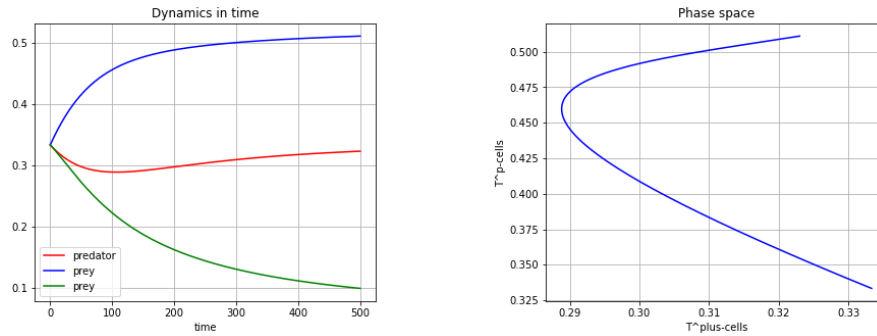


Figuur 31: Alle ternary plots van de 18 verschillende matrices van groep twee, de groep die weinig  $T^-$  cellen bevat en dus redelijk behandelbaar is met adt. De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 2.

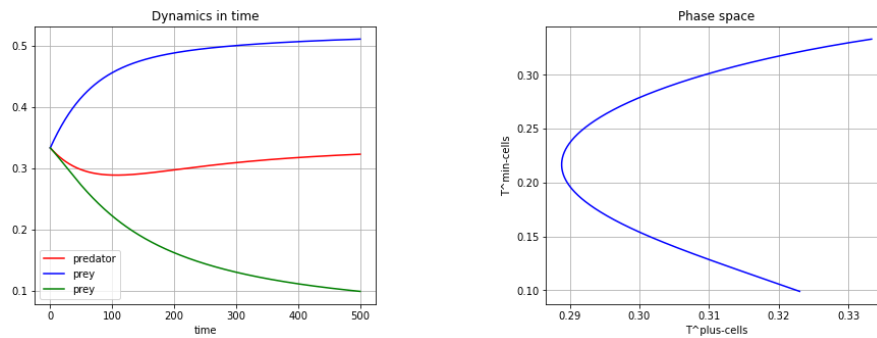


Figuur 32: Alle ternary plots van de 18 verschillende matrices van groep drie, de groep die veel  $T^-$  cellen bevat en dus slecht behandelbaar is met adt. De waarden voor deze matrices zijn te vinden in de Tabel 2.

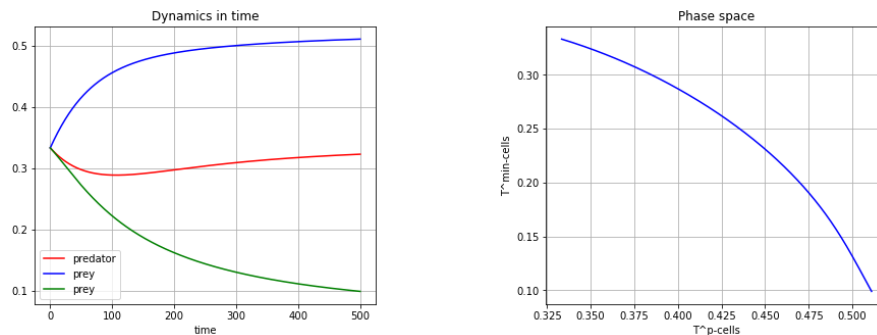
### 7.3 Faseplaatjes



(a) Rechts het faseportret van de  $T^+$  cellen op de x-as en de  $T^p$  cellen op de y-as voor het achtste geval uit Tabel 1.



(b) Rechts het faseportret van de  $T^+$  cellen op de x-as en de  $T^-$  cellen op de y-as voor het achtste geval uit Tabel 1.



(c) Rechts het faseportret van de  $T^p$  cellen op de x-as en de  $T^-$  cellen op de y-as voor het achtste geval uit Tabel 1.

Figuur 33: De soorten cellen tegen elkaar uitgezet op de assen voor geval één uit tabel 1.

In de linkerplaatjes van Figuur 33 is mooi te zien op welke punten bifurcatie plaats vind. In Figuur 33a is te zien dat het aantal  $T^+$  cellen op een minimum is als het aantal  $T^p$  cellen tussen de 0.450 en 0.475 ligt. Het minimum van de  $T^+$  cellen ten op zichte van de  $T^-$  cellen ligt tussen 0.20 en 0.25 in Figuur 33b. Echter is er geen omslagpunt te zien in Figuur 33c tussen de  $T^p$  en de  $T^-$  cellen. Verder is op de linkerplaatjes te zien dat er op een gegeven moment geen oplossingen meer bestaan, er zijn dan geen kleinere stationaire waarden meer te verkrijgen.

## 7.4 Code differentiaalvergelijkingen plot met medicijn met Python

```
import matplotlib.pyplot as plt
import sympy as sm

r_max = 1          # maximum growth rate of the cancer cells
K_max = 1          # maximum carrying capacity
u = 0.01          # resistance rate
m = 0.99          # treatment dose

a=0.6
b=0.3
c=0.5
d=0.4
e1=0.2
f1=0.1

b2=0.01

def foo(x, y):
    return 0 if y == 0 else x / y

def Y(y1,y2,y3):
    return y1+y2+y3

def f(y1,y2,y3):
    return y1*((r_max*(1-u*u)*(1-foo(y1,(K_max*(1-u*u))))-a*y2-b*y3-m*(1-b2*u)))
def g(y1,y2,y3):
    return y2*((r_max*(1)*(1-foo(y2,(K_max*(1))))-c*y1-d*y3)/Y(y1,y2,y3)
def h(y1,y2,y3):
    return y3*((r_max*(1)*(1-foo(y3,(K_max*(1))))-e1*y1-f1*y2)/Y(y1,y2,y3)

# initialize lists containing values
y1 = []
y2 = []
y3 = []

x1 = []
x2 = []
x3 = []

#iv1, iv2 = initial values, dt = timestep, time = range
def sys(iv1, iv2, iv3, dt, time):
    # initial values:
    y1.append(iv1)
    y2.append(iv2)
    y3.append(iv3)
    iv_total=(iv1+iv2+iv3)
    x1.append(iv1/iv_total)
    x2.append(iv2/iv_total)
    x3.append(iv3/iv_total)
    # compute and fill lists
```

```

for i in range(time):
    y1.append(y1[i] + (f(y1[i],y2[i],y3[i])) * dt)
    y2.append(y2[i] + (g(y1[i],y2[i],y3[i])) * dt)
    y3.append(y3[i] + (h(y1[i],y2[i],y3[i])) * dt)
    Y_total=y1[-1]+y2[-1]+y3[-1]
    x1.append(y1[-1]/Y_total)
    x2.append(y2[-1]/Y_total)
    x3.append(y3[-1]/Y_total)
return y1, y2, y3, x1, x2, x3

sys(0.3, 0.5, 1, 0.01, 5000)

#plot
fig = plt.figure(figsize=(15,5))
fig.subplots_adjust(wspace = 0.5, hspace = 0.3)
ax1 = fig.add_subplot(1,2,1)

#ax1.plot(x1+x2+x3,'r')
ax1.plot(x1, 'r-', label='xplus')
ax1.plot(x2, 'b-', label='xp')
ax1.plot(x3, 'g-', label='xmin')
ax1.set_title("Dynamics in time")
ax1.set_xlabel("time")
ax1.grid()
ax1.legend(loc='best')

```

## Referenties

- [1] Onbekend, (2019), Kankersoorten/prostaatcancer/behandeling-en-bijwerkingen/hormonale-therapie-bij-prostaatcancer van kanker.nl
- [2] Onbekend, het-brein/begrippenlijst/androgenen van hersentinstituut.nl
- [3] You, L., Brown, J.S., Thuijsman, F., Cunningham, J.J., Gatenby, R.A., J. Zhang, K. Stankova (2017), Spatial vs. non-spatial; eco-evolutionary dynamics in a tumor growth model, in *Journal of Theoretical Biology* 435 (2017) (pp.78-97)
- [4] A. Nowak, Martin, (2006), *evolutionary dynamics, exploring the equations of life*, (pp. 45-70)
- [5] M. Füllsack, (Onbekend), *Replicator dynamics*, systems-sciences.uni-graz, e-textbook
- [6] J. Zhang, J.J. Cunningham, J.S. Brown, R.A. Gatenby, (2017), Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer, *nature communications*
- [7] M. A. Böttcher, (2016), simplex plot with python and matplotlib
- [8] Ikjyot Singh Kohli, Michael C. Haslam, "An Analysis of the Replicator Dynamics for an Asymmetric Hawk-Dove Game", *International Journal of Differential Equations*, vol. 2017, Article ID 8781570, 7 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8781570>
- [9] J. Hofbauer, K. Sigmund, (1998), *Evolutionary Games and Population Dynamics*
- [10] K. Stankova, J.S. Brown, W.S. Dalton, R.A. Gatenby, (2018), Optimizing Cancer Treatment Using Game Theory, *JAMA Oncology*
- [11] G.lebanon, (2012), *Probability: The Analysis of Data, Volume 1*
- [12] T.L. Vincent, J.S. Brown, (2005), *Evolutionary game theory, natural selection, and Darwinian dynamics* Cambridge University Press
- [13] C.Ç. Karaaslanli, (2012), *Bifurcation Analysis and Its Applications*, IntechOpen
- [14] P.M. Enriquez-Navas, Y. Kam, T. Das, S. Hassank, A. Silva, P. Foroutan, E. Ruiz, G. Martinez, S. Minton, R.J. Gillies, R.A. Gatenby, (2016), Exploiting evolutionary principles to prolong tumor control in preclinical models of breast cancer, *Science translational medicine*
- [15] R.A. Gatenby, J. Brown, (2018), *The evolution and ecology of resistance in cancer therapy*, Cold Spring Harbor perspectives in medicine
- [16] A.S. Silva, Y. Kam, Z.P. Khin, S.E. Minton, R.J. Gillies, R.A. Gatenby, (2012), Evolutionary approaches to prolong progression-free survival in breast cancer, *Cancer research*
- [17] M. Gopal, (2006), *Control Systems Principles and Design*
- [18] C.J. van Duijn, M.A. Peletier, (2004), *Mathematische modellen in de fysiologie (2DX00)*
- [19] M. Salvioli, J. Dubbeldam, J.S. Brown, K. Stankova, (Nog ongepubliceerd), *Evolutionary treatment of metastatic cancer*
- [20] W.A. Adkins, M.G. Davidson, (2010), *Ordinary Differential Equations*
- [21] J. Hofbauer, (1980), On the occurrence of limit cycles in the volterra-lotka equation
- [22] J.J. Cunningham, J.S. Brown, R.A. Gatenby, K. Stankova, (2018), Optimal control to develop therapeutic strategies for metastatic castrate resistant prostate cancer, *Journal of Theoretical Biology*