



J. Math. and Its Appl.

ISSN: 1829-605X

Vol. 7, No. 2, November 2010, 57-69

OPTIMASI DALAM PENENTUAN DOSIS OPTIMAL PADA KEMOTERAPI TUMOR

Yopi Andry Lesnussa¹, Subchan²

¹Jurusan Matematika, FMIPA Universitas Pattimura Ambon

²Jurusan Matematika, FMIPA ITS Surabaya

¹yopi_lesnussa@yahoo.com, ²subchan@matematika.its.ac.id

Abstrak

Konstruksi model matematis dari suatu fenomena dalam bidang matematika biologi merupakan hal yang sangat penting. Salah satunya dapat diterapkan dalam proses kemoterapi tumor. Sebagai salah satu penyakit yang mematikan, pengobatan kemoterapi tumor perlu dioptimalkan untuk mencegah proliferasi sel yang tidak terkendali. Namun proses kemoterapi yang tidak tepat, dapat berakibat fatal bagi pasien penyakit tumor. Sehingga interval waktu dan dosis yang tepat dalam kemoterapi sangat efektif untuk mengurangi ukuran tumor. Permasalahan kemoterapi tumor dimodelkan sebagai permasalahan optimal dimana penentuan dosis obat optimum merupakan fungsi tujuannya. Permasalahan optimal selanjutnya ditransformasikan menjadi permasalahan pemrograman nonlinier (PNL), yang selanjutnya diselesaikan dengan software pemrograman nonlinier (PNL).

Katakunci: *Kendali optimum, kemoterapi tumor, dosis optimum.*

1. Pendahuluan

Tumor adalah segolongan penyakit paling berbahaya yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali. Sel-sel tersebut mampu menyerang jaringan biologis lainnya dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut menyebabkan mutasi di gen vital yang mengendalikan pembelahan sel. Beberapa mutasi dapat mengubah sel normal menjadi sel tumor. Penyakit tumor disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain : virus, kecanduan rokok, radiasi sinar ultraviolet, zat kimia, makanan berlemak, faktor keturunan, dan lain-lain [5], [1]. Penyakit tumor merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia, oleh karena itu perlu perawatan sejak awal. Beberapa jenis pengobatan penyakit tumor antara lain: bedah (operasi), radioterapi, kemoterapi, terapi hormon, imunoterapi, dan kombinasinya [8]. Kemoterapi adalah tindakan/terapi pemberian senyawa kimia (obat tumor) untuk mengurangi, menghilangkan atau menghambat pertumbuhan parasit atau mikroba di tubuh pasien (hospes). Obat-obatan yang sering digunakan dalam kemoterapi misalnya golongan siklofosamid, methotreksat, dan beberapa obat sitotoksik seperti amsacrine, cisplatin, cyclophosphamide, dan lain-lain. Kemoterapi dengan dosis obat yang berlebihan atau tidak tepat dapat membunuh atau merusak jaringan dan sel tubuh yang normal, serta menyebabkan efek samping bagi penderita penyakit tumor seperti lemas, mual dan muntah, gangguan pencernaan, rambut rontok, dan lain-lain. Obat tumor merupakan obat spesialisik sehingga hanya dibenarkan penggunaannya oleh dokter yang berpengalaman di bidang pengobatan ini. Karena itu durasi dan dosis obat yang tepat sangat penting dalam pengobatan tumor [3].

Di bidang matematika biologi, fenomena ini dapat diselesaikan dengan mengkonstruksi suatu model matematis dan menerapkan teori kendali optimal untuk menentukan kapan dan sejauh mana dosis yang tepat dalam proses kemoterapi tumor [9], [4]. Beberapa penelitian di bidang kendali optimum untuk kemoterapi tumor antara lain : [11] meneliti tentang interaksi teori kendali optimum dengan kemoterapi tumor yang meliputi 3 bidang yaitu melibatkan model kinetik pertumbuhan miscellaneous, model siklus sel dan klasifikasi model. [6] meneliti obat-obatan anti tumor yang ditujukan untuk meminimalkan ukuran tumor dimana secara anali-

tik gradien dari semua konstrain dikonstruksikan dan masalah diselesaikan secara umum dengan menggunakan persamaan Gompertz dan persamaan Bellman. [7] meneliti tentang teori kendali optimum untuk menganalisis bagaimana menghitung pengaruh negatif dan kendala dari tumor pada sel normal yang mempengaruhi penerapan obat optimum dalam kemoterapi tumor dan menentukan aturan optimum yang meminimalkan sel tumor pada akhir periode terapi dengan mempertahankan populasi sel normal. [2] meneliti tentang hubungan kendali optimal dengan terapi obat dan menguji atau membandingkan berbagai strategi pengendalian optimal termasuk kendali kuadrat, kendali linier dan ruang kendala. [8] meneliti tentang masalah kendali optimum yang dirumuskan dan diselesaikan untuk model sel cycle nonspesifik dan sel cycle spesifik sehingga mendapatkan jadwal kemoterapi yang efektif untuk meminimalkan ukuran tumor dan membatasi kerusakan pada sel normal. Simulasi model pertumbuhan tumor dilakukan untuk mengetahui pola pertumbuhan tumor dan aplikasinya untuk meningkatkan terapi tumor supaya dapat untuk memahami dinamika respon obat dalam tubuh. Kendali optimal kemoterapi sangat dibutuhkan untuk mengoptimalkan efek pemberian obat dengan cara mengatur dosis obat dan rentang waktu pemberian obat, sehingga dalam penelitian ini ditunjukkan untuk bagaimana menentukan interval waktu dan dosis optimal dalam kemoterapi tumor.

2. Hasil dan Pembahasan

2.1. Model matematika kemoterapi tumor

Model matematika yang dikembangkan dalam penelitian ini terdiri dari : tiga model populasi sel, diantaranya sel tumor, sel *effektor-immun* dan sel sirkulasi limposit serta satu model konsentrasi obat dalam peredaran darah. Komponen sistem kekebalan tubuh (*immun*), meliputi populasi sel effektor-immun yang secara aktif berfungsi membunuh sel tumor sedangkan populasi sel sirkulasi limposit berfungsi mengawasi atau menekan peningkatan kerusakan sel akibat efek samping kemoterapi. Model sirkulasi sel limposit mewakili ukuran kesehatan pasien sehingga digunakan sebagai pengganti populasi sel normal. Sistem dari persamaan differensial yang digunakan menggambarkan pertumbuhan, kematian, dan interaksi dari masing-masing

populasi dengan pengobatan kemoterapi yang diberikan oleh sistem berikut [2] :

$$\dot{T} = aT(1 - bT) - c_1NT - K_TMT \quad (1)$$

$$\dot{N} = \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_NMN \quad (2)$$

$$\dot{C} = \alpha_2 - \beta C - K_CMC \quad (3)$$

$$\dot{M} = \gamma M + V_M(t) \quad (4)$$

Dengan populasi sel tumor, populasi sel kekebalan dan konsentrasi obat dalam waktu t dinotasikan sebagai berikut :

- $T(t)$: Populasi sel tumor
- $N(t)$: Populasi sel *effektor-immun*
- $C(t)$: Populasi sirkulasi limposit
- $M(t)$: Konsentrasi kemoterapi obat

Setiap persamaan diatas memiliki kondisi awal secara umum, yaitu :

$$T(0) = T_0 \geq 0, N(0) = N_0 \geq 0, C(0) = C_0 \geq 0, \text{ dan } M(0) = M_0 \geq 0.$$

Pada persamaan (1) populasi sel tumor diasumsikan tumbuh secara logistik, walaupun sel tumor dibunuh oleh sel *effektor* melalui aksi masa dinamik. Persamaan (2) pada sel *effektor* memiliki laju konstanta sumber α_1 dan $-fN$ merupakan laju kematian seimbang. Sel *effektor* juga direkrut oleh sel tumor melalui persamaan *Michael-Menten* $g\frac{T}{h+T}$. Sirkulasi sel limposit pada persamaan (3) memiliki laju konstanta sumber α_2 dan $-\beta C$ merupakan bentuk kematian seimbang. Pada persamaan (4) $V_M(t)$ menotasikan dosis obat pada konsentrasi kemoterapi dan $-\gamma M$ merupakan kemunduran sistem secara seimbang untuk konsentrasi.

2.2. Analisis sistem dinamik

Analisis Sistem Dinamik Sistem dinamik dari persamaan (1)-(4) dapat dianggap sebagai suatu titik tetap dan dapat ditentukan karakteristik stabilitasnya. Jika $V_M(t)$ adalah suatu konstanta dengan nilai $V_M(t) = V_M$, maka persamaan (4) dapat menjadi :

$$M = \frac{V_M}{\gamma} \quad (5)$$

Tabel 1: Estimasi nilai parameter

Parameter	Unit	Deskripsi	Nilai Estimasi
a	hari ⁻¹	Laju pertumbuhan tumor	$4,31 \times 10^{-3}$
b	sel ⁻¹	$\frac{1}{b}$ adalah kapasitas tumor	$1,02 \times 10^{-14}$
c_1	sel ⁻¹ hari ⁻¹	Bagian sel tumor yang dibunuh oleh sel <i>effektor</i>	$3,41 \times 10^{-10}$
f	hari ⁻¹	Laju kematian sel <i>effektor</i>	$4,12 \times 10^{-2}$
g	hari ⁻¹	Laju rekrutment sel <i>effektor</i> maksimum	$1,50 \times 10^{-2}$
h	sel ²	Koefisien steepnes dari kurva rekrutment sel <i>effektor</i>	$2,02 \times 10^1$
K_C, K_N	hari ⁻¹	Bagian sel <i>effektor</i> dan sirkulasi limposit yang dibunuh oleh kemoterapi	$6,00 \times 10^{-1}$
K_T	sel ⁻¹	Bagian sel tumor yang dibunuh oleh kemoterapi	$8,00 \times 10^{-1}$
p	hari ⁻¹	Laju inaktivasi sel <i>effektor</i> oleh sel tumor	$2,00 \times 10^{-11}$
α_1	sel ⁻¹ hari ⁻¹	Konstanta sumber dari sel <i>effektor</i>	$1,20 \times 10^4$
α_2	sel ⁻¹ hari ⁻¹	Konstanta sumber dari sirkulasi limposit	$7,50 \times 10^8$
β	hari ⁻¹	Laju kematian dari sirkulasi limposit	$1,2 \times 10^{-2}$
γ	hari ⁻¹	Laju penurunan kemoterapi obat	$9,00 \times 10^{-1}$

Substitusi nilai M pada persamaan (5) ke persamaan (3) diperoleh :

$$C = \frac{\alpha_2 \gamma}{\gamma \beta + K_C V_M} \quad (6)$$

Juga untuk persamaan (1) didapat

$$0 = T[a(1 - bT) - c_1N - K_TM] \quad (7)$$

Untuk $T = 0$ terdapat suatu titik keseimbangan (*equilibrium*), sehingga jika disubstitusikan ke persamaan (2), diperoleh :

$$N = \frac{\alpha_1\gamma}{\gamma f + K_NV_M} \quad (8)$$

Untuk analisa kestabilan dari titik keseimbangan $T = 0$, dapat dibentuk matriks Jacobian dari persamaan (1)-(4), sebagai berikut :

$$J = \begin{pmatrix} \chi & -c_1T & 0 & -K_TT \\ -pN + gN\frac{h}{(h+T)^2} & \zeta & 0 & -K_NN \\ 0 & 0 & -\beta - K_CM & -K_CC \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

dengan $\chi = -2abT + a - c_1N - K_TM, \zeta = -f - pT - K_NM + g\frac{T}{(h+T)}$.

Dengan mensubstitusi nilai $T = 0$, dapat diperoleh matriks berikut :

$$J = \begin{pmatrix} a - c_1N - K_TM & 0 & 0 & 0 \\ -pN & -f - K_NM & 0 & -K_NN \\ 0 & 0 & -\beta - K_CM & -K_CC \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Matriks Jacobian diatas dipartisi ke dalam bentuk matriks ordo 2×2 , sebagai berikut :

$$J_{11} = \begin{pmatrix} a - c_1N - K_TM & 0 \\ -pN & -f - K_NM \end{pmatrix} \quad J_{12} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -K_NN \end{pmatrix}$$

$$J_{21} = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad J_{22} = \begin{pmatrix} -\beta - K_CM & -K_CC \\ 0 & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Setiap matriks hasil pertisi diatas diselesaikan dengan menggunakan

persamaan $J - eI = 0$, sehingga diperoleh nilai eigen sebagai berikut :

$$\begin{aligned} e_1 &= a - c_1 N - K_T M \\ e_2 &= -f - K_N M \\ e_3 &= -\beta - K_C M \\ e_4 &= -\gamma \end{aligned}$$

Substitusi nilai M , C dan N pada persamaan (5) - (8) pada nilai-nilai eigen diatas, diperoleh :

$$\begin{aligned} e_1 &= a - \frac{c_1 \alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M} - \frac{K_T V_M}{\gamma} \\ e_2 &= -f - \frac{K_N V_M}{\gamma} \\ e_3 &= -\beta - \frac{K_C V_m}{\gamma} \\ e_4 &= -\gamma \end{aligned}$$

dimana semua parameter positif e_2, e_3, e_4 bernilai negatif. Sehingga pada titik keseimbangan $T = 0$ berlaku stabil asimtotik lokal, dengan

$$a - \frac{c_1 \alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M} - \frac{K_T V_M}{\gamma} < 0 \quad (9)$$

Ketika $V_M = 0$ (tidak ada pengobatan), substitusi nilai $V_M = 0$ ke M , C , dan N persamaan (5) - (8), maka diperoleh :

$$T = 0, N = \frac{\alpha_1}{f}, C = \frac{\alpha_2}{\beta} \text{ dan } M = 0$$

Titik-titik ini dengan menggunakan nilai-nilai estimasi parameter yang diberikan pada tabel 1, hasilnya tidak akan memenuhi persamaan (9). Tetapi ketika $V_M = 1$ maka diperoleh :

$$T = 0, M = \frac{1}{\gamma}, N = \frac{\alpha_1}{f + \frac{K_N}{\gamma}} \text{ dan } C = \frac{\alpha_2}{\beta + \frac{K_C}{\gamma}}$$

Titik-titik T , M , N dan C , yang baru ini merupakan titik tetap stabil karena memenuhi persamaan (9). Ini mengindikasikan bahwa jika pengobatan diterapkan secara optimal pada waktu yang tepat maka keseimbangan tumor akan semakin stabil atau menuju ke titik keseimbangan nol ($T = 0$).

2.3. Masalah kendali optimum

Masalah kendali optimum yang akan dioptimalkan adalah dosis obat optimal yang bertujuan untuk meminimalkan ukuran populasi sel tumor. Bentuk kendali optimum yang akan diteliti dalam penelitian ini adalah bentuk kendali kuadratik, yang diterapkan pada suatu fungsi objektif untuk meminimalkan ukuran populasi sel tumor, sehingga dapat diperoleh dosis optimal yang tepat. Fungsi objektif (indeks performa) yang akan diminimalkan yaitu :

$$J(V_M) = \int_0^{t_f} \left(T(t) + \frac{\varepsilon}{2} V_M^2(t) \right) dt \quad (10)$$

2.4. Simulasi numerik dan analisa hasil simulasi

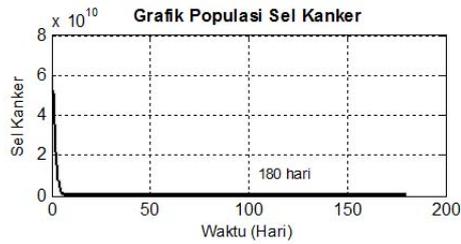
Simulasi dari model matematika untuk populasi sel tumor, sel *effektor-immun*, sel limposit dan konsentrasi obat, diselesaikan dengan menggunakan program DOTcvpSB versi R2010_E3 (Dynamic Optimization Trajectory Control Vector Parameterization System Biology). Hasil simulasi ini bertujuan untuk mendapatkan nilai optimasi secara numerik dari fungsi kendali kuadratik yang mengindikasikan dosis obat optimal, dengan menggunakan estimasi nilai parameter pada Tabel 1.

i. Simulasi secara numerik

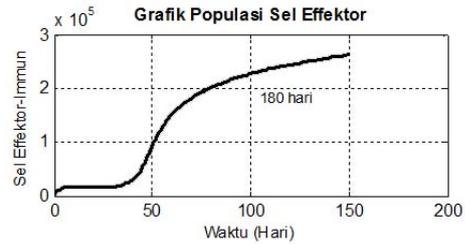
Proses simulasi sel tumor, sel kekebalan dan konsentrasi obat dilakukan dengan waktu awal $t_0 = 0$ dan waktu akhir $t_f = 180$ atau proses simulasi dilakukan selama 180 hari. nilai variabel kendali untuk dosis obat V_M berkisar antara $0 < V_M < 1$. Analisa proses simulasi dibagi dalam 4 kasus, sebagai berikut:

a. Kasus $T_0 > N_0$ dan $T_0 > C_0$.

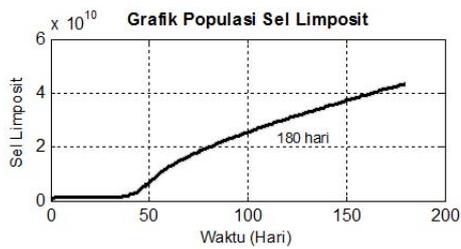
Untuk kondisi awal populasi sel tumor 6×10^{10} sel, populasi sel *effektor-immun* $3,5 \times 10^2$ sel, populasi awal sel limposit $6,25 \times 10^3$ sel. Dari Gambar (1)-(4) dapat dilihat bahwa pada saat populasi sel tumor turun menuju ke titik keseimbangan tumor nol pada awal pengobatan akibat pengaruh obat, sel effektor dan limposit akan tumbuh secara perlahan, sedangkan konsentrasi obat akan



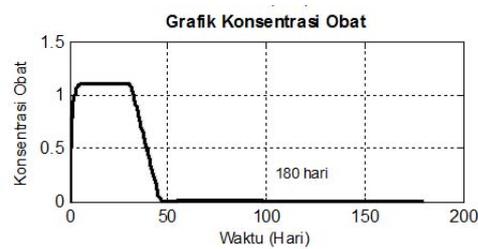
Gambar 1: Populasi sel tumor ($T_0 > N_0$ & $T_0 > C_0$)



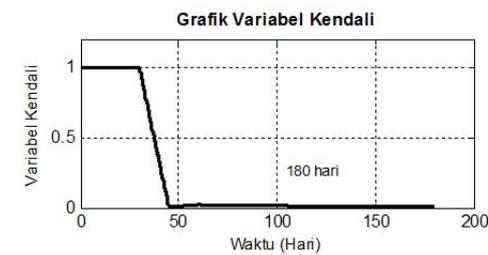
Gambar 2: Populasi sel *effektor* ($T_0 > N_0$ & $T_0 > C_0$)



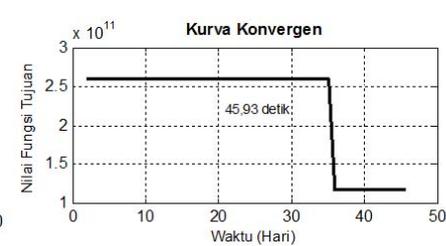
Gambar 3: Populasi sel limposit



Gambar 4: Konsentrasi Obat ($T_0 > N_0$ & $T_0 > C_0$)



Gambar 5: Variabel kendali ($T_0 > N_0$ & $T_0 > C_0$)



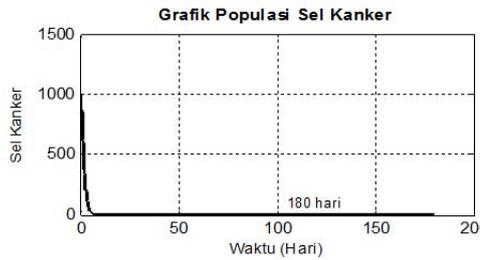
Gambar 6: Kurva konvergen ($T_0 > N_0$ & $T_0 > C_0$)

dikurangi seiring dengan berkurangnya populasi sel tumor. Sedangkan kurva konvergen menunjukkan bahwa fungsi tujuan akan semakin lama konvergen ke titik keseimbangan.

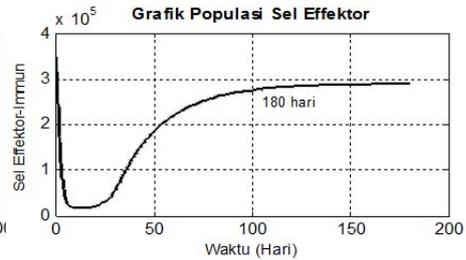
b. Kasus $T_0 < N_0$ dan $T_0 < C_0$.

Untuk kondisi awal populasi sel tumor 10^3 sel, populasi sel *effektor*-

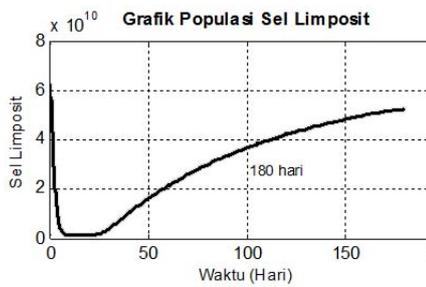
immun $3,5 \times 10^5$ sel, populasi awal sirkulasi limposit $6,25 \times 10^3$ sel.



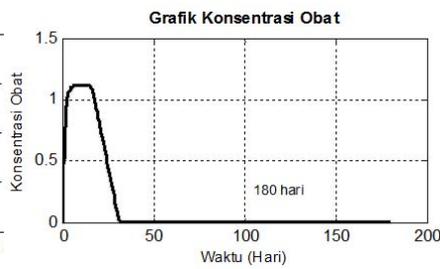
Gambar 7: Populasi sel tumor
($T_0 < N_0$ & $T_0 < C_0$)



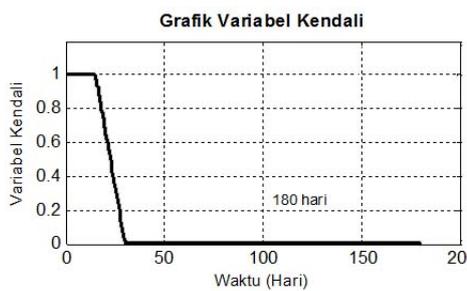
Gambar 8: Populasi sel *effektor*
($T_0 < N_0$ & $T_0 < C_0$)



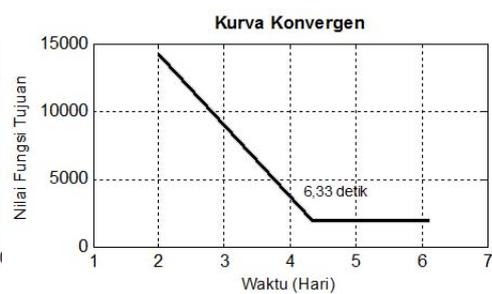
Gambar 9: Populasi sel limposit
($T_0 < N_0$ & $T_0 < C_0$)



Gambar 10: Konsentrasi Obat
($T_0 < N_0$ & $T_0 < C_0$)



Gambar 11: Variabel kendali
($T_0 < N_0$ & $T_0 < C_0$)



Gambar 12: Kurva konvergen
($T_0 < N_0$ & $T_0 < C_0$)

Dari Gambar (7)-(12) dapat dilihat bahwa pada saat populasi sel tumor turun menuju ke titik keseimbangan tumor nol, sel effektor dan limposit akan berkurang juga sampai mendekati titik minimum dan tumbuh secara perlahan, untuk konsentrasi obat akan dikurangi seiring dengan berkurangnya populasi sel tumor. Sedangkan kurva konvergen menunjukkan bahwa fungsi tujuan semakin cepat konvergen ke titik keseimbangan.

Tabel 2: Hasil simulasi numerik untuk dosis obat

No.	Simulasi untuk kasus	Dosis optimum $J(V_M)$
1	$T_0 > N_0$ dan $T_0 > C_0$	116229226840,05139
2	$T_0 < N_0$ dan $T_0 < C_0$	1946,92209964

ii. Analisa hasil simulasi

Dari hasil simulasi secara numerik dengan menggunakan DOTcvpSB diperoleh nilai numerik dari fungsi objektif yang diminimumkan terhadap ukuran populasi sel tumor untuk mendapatkan nilai dosis obat optimal sebagai variabel kendali. Tabel 2, menunjukkan bahwa pada saat populasi sel tumor jauh lebih kecil dari populasi sel kekebalan tubuh maka dosis obat yang dibutuhkan dalam proses kemoterapi lebih kecil dibandingkan dengan dosis obat yang diterapkan untuk populasi tumor yang lebih besar dari populasi sel kekebalan tubuh.

Ini merupakan dosis optimal yang dicapai dalam menekan ukuran populasi sel tumor seminimal mungkin. Proses ini menunjukkan bahwa penggunaan dosis obat dalam suatu periode pengobatan kemoterapi tumor akan dikurangi dosisnya seiring dengan berkurangnya ukuran populasi sel tumor dan meningkatnya populasi sel kekebalan tubuh. Selain itu, peranan sel *effektor-immun* dengan populasinya yang semakin besar juga sangat berpengaruh dalam membunuh dan menekan populasi sel tumor seminimal mungkin. Oleh karena itu, obat yang dipakai dalam proses kemoterapi, selain berfungsi membunuh dan menekan populasi sel tumor diharapkan dapat merangsang pertumbuhan populasi sel kekebalan tubuh. Sehingga pada saat populasi sel tumor mencapai titik keseimbangan nol dan reaksi dari proses pengobatan

kemoterapi berhenti, maka fungsi pertahanan dan kekebalan tubuh dapat digantikan oleh sel kekebalan tubuh.

3. Kesimpulan

Kondisi awal yang mewakili ukuran populasi sel tumor (T_0), populasi *effektor-immun* (N_0) dan populasi sel sirkulasi limposit (C_0) sangat berpengaruh terhadap dosis obat optimal (V_M) yang diterapkan dalam proses kemoterapi tumor. Semakin besar ukuran populasi sel tumor, maka semakin besar pula dosis obat optimal yang diterapkan. Titik keseimbangan (equilibrium) $T = 0$, merupakan titik stabil dan dapat dipenuhi ketika nilai variabel kendali $V_M = 1$ (pengobatan mencapai dosis optimal). Trajektori konsentrasi obat menurun drastis pada saat ukuran populasi tumor mencapai keseimbangan tumor nol, pada saat titik keseimbangan tumor nol maka populasi sel *effektor-immun* dan populasi sel sirkulasi limposit akan meningkat drastis.

Pustaka

- [1] AFENYA E., *Mathematical Model of Cancer and Their Relevant Insights*, *Mathematical Biology and Medicine* 9, 173-223, 1996.
- [2] DE PHILLIS L.G., GU W., FISTER K.R, HEAD T., MAPLES K., MURUGAN A., NEAL T., DAN YOSHIDA K., *Chemoterapy for Tumors : an Analysis of the Dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Control*, *Mathematical Biosciences* 29, 292-315, 2007.
- [3] HAROLD J.M., DAN PARKER R.S., *Clinically Relevant Cancer Chemoterapy Dose Scheduling via Mixed Integer Optimization*, *Computer and Chemical Engineering* 33, 2042-2054, 2009.
- [4] ITIK M., SALAMCI M.U. DAN BANKS, S.P., *Optimal Control of Drug Therapy in Cancer Treatment*, *Nonlinear Analysis* 71, e1473-e1486, 2009.

-
- [5] MACDONALD, F., FORD, C.H.J, DAN CASSON, A.G., *Molecular Biology of Cancer*, Second Edition, Garland Science/BIOS Scientific Publishers, London, 2005
- [6] MARTIN, R.B., *Optimal Control Drug Scheduling of Cancer Chemotherapy*, Pergamon Press Ltd, Automatica 28, 1113-1123, 1992
- [7] MATVEEV A.S., DAN SAVKIN A.V., *Application of Optimal Control Theory to Analysis of Cancer Chemotherapy Regimens*, Systems & Control Letters 46, 311-321, 2002
- [8] PINKY D., VIVEK D., DAN PISTIKOPOULOS, E.N., *Optimal Delivery of Chemotherapeutic Agents in Cancer*, Computers and Chemical Engineering 32, 99-107, 2008
- [9] PREZIOSI, L., *Cancer Modeling and Simulation*, Chapman & Hall/CRC Mathematical Biology and Medicine, New York, 2003.
- [10] SUBCHAN, S., DAN ZBIKOWSKI, R., *Computational Optimal Control Tools and Practise*, John Willey and Sons, Ltd, publication, United Kingdom, 2003.
- [11] SWAN, G.W., *Role of Optimal Control Theory in Cancer Chemotherapy*, Mathematical Biosciences 101, 237-284, 1990.