

УДК (UDC) 004.89

**Тюрдьо
Іван Миколайович**

аспірант факультету математики і інформатики, кафедра
прикладної математики
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан
Свободи, 4, м. Харків, 61022
e-mail: ivan.turdio@karazin.ua
<https://orcid.org/0009-0001-7315-3628>

**Кізілова
Наталія Миколаївна**

доктор фізико-математичних наук, професор кафедри прикладної
математики
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан
Свободи, 4, м. Харків, 61022
e-mail: kizilova@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9981-7616>

Використання методів машинного навчання в сучасній математичній онкології

Мета роботи: виконати аналіз сучасних підходів до оцінки ефективності та безпеки препаратів антиракової терапії із застосуванням методів машинного навчання, а також визначити перспективи їхнього використання у сучасній математичній онкології, в онкологічних дослідженнях, які широко використовують математичне моделювання та комп'ютерні симуляції.

Методи дослідження: пошук та аналіз сучасних наукових публікацій, які стосуються тематики використання машинного навчання в онкології.

В **результаті** дослідження було зроблено систематичний огляд літератури за тематикою використання машинного навчання в онкології. Було виконано аналіз використання основних методів машинного навчання, таких як метод контрольованого навчання (Supervised Learning, SL), метод неконтрольованого навчання (Unsupervised Learning, UL) та метод навчання з підкріпленням (Reinforcement Learning, RL) у сучасній онкології. Наведено приклади використання різноманітних алгоритмів машинного навчання у дослідженнях, які пов'язані з антираковою терапією та онкологією взагалі. Проаналізовані переваги та недоліки використаних алгоритмів машинного навчання в залежності від задач, які потрібно вирішити.

Висновки: Методи машинного навчання вже досить широко використовуються в медичних дослідженнях в сфері онкології. Вони успішно застосовувались для вирішення багатьох питань та показували гарні результати, але існує ще багато напрямків в онкології в яких використання методів машинного навчання може принести значний вклад в покращення медичних досліджень та медичної допомоги при лікуванні онкологічних захворювань. Наприклад, дуже перспективним виглядає використання алгоритмів, які засновані на навчанні з підкріпленням в персоналізованій прецензійній медицині, методи якої займають значну роль в персоналізованому лікуванні онкологічних захворювань.

Ключові слова: машинне навчання, контрольоване навчання, неконтрольоване навчання, навчання з підкріпленням, онкологія, математична онкологія, прецизійна медицина, персоналізована терапія, медичні дослідження.

Як цитувати: Тюрдьо І. М., Кізілова Н. М. Використання методів машинного навчання в сучасній математичній онкології. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, серія Математичне моделювання. Інформаційні технології. Автоматизовані системи управління*. 2025. вип. 68. С.98-112. <https://doi.org/10.26565/2304-6201-2025-68-10>

How to quote: I. Turdo and N. Kizilova "The use of machine learning methods in modern mathematical oncology", *Bulletin of V. N. Karazin Kharkiv National University, series Mathematical modelling. Information technology. Automated control systems*, vol. 68, pp. 98-112, 2025. <https://doi.org/10.26565/2304-6201-2025-68-10> [in Ukrainian]

Вступ

Онкологічні захворювання залишаються однією з головних причин смертності у світі, попри значний прогрес у діагностиці та лікуванні. Рак класифікується як генетичне захворювання, яке розвивається внаслідок змін у генах, що контролюють функції клітин, особливо їхній ріст і поділ. У 2022 році в усьому світі було зафіксовано близько 20 мільйонів нових випадків онкологічних захворювань, а кількість смертей від раку сягнула 9,7 мільйона. За оцінками, 53,5 мільйона людей

залишалися живими через п'ять років після встановлення діагнозу [1]. Протягом життя приблизно кожна п'ята людина стикається з онкологічним захворюванням, при цьому кожен дев'ятий чоловік і кожна дванадцята жінка помирають від раку [2]. Через недостатність точних та неінвазивних маркерів виявлення раку часто є упередженим і не завжди правильним [3]. Незважаючи на величезні зусилля, витрачені на розробку хіміотерапії раку, часто ці методи лікування ефективні лише у відносно невеликій частині онкологічних пацієнтів. Хоча давно визнано, що ефективність протипухлинних препаратів може значно відрізнятись у окремих пацієнтів, одні й ті ж протоколи часто застосовуються без урахування різних характеристик ракових клітин кожного пацієнта, незважаючи на можливість того, що лікування може бути невідповідним [4].

Створення безпечних і ефективних ліків — це складний, затратний і тривалий процес. Згідно з даними Tufts Center of the Study of Drug Development, повний цикл розробки нового препарату триває понад десять років і коштує більше ніж 2,6 мільярда доларів [5]. Цей процес включає етапи відкриття, доклінічних досліджень і чотири фази клінічних випробувань, що завершуються затвердженням препарату регуляторними органами.

Однією з ключових проблем у сфері охорони здоров'я є своєчасне виявлення та мінімізація побічних реакцій на лікарські засоби (Adverse Drug Reactions, ADR) і медикаментозної токсичності. Попри жорстке регулювання та багаторівневі клінічні дослідження, ADR і токсичні ефекти препаратів залишаються провідними чинниками захворюваності й смертності, призводячи до госпіталізацій і високих витрат на медичне обслуговування [6]. Традиційні підходи до виявлення ризиків, як-от постмаркетинговий нагляд і фіксація побічних явищ, зазвичай є реактивними і не завжди дозволяють своєчасно виявити загрозові для здоров'я ефекти до того, як вони позначаються на великій кількості пацієнтів [7].

Пацієнти з онкологічними захворюваннями часто проходять лікування із застосуванням декількох лікарських засобів одночасно, що значно підвищує ризик розвитку побічних реакцій (ADR). Основною причиною цього є підвищена ймовірність лікарських взаємодій. Зокрема, ретроспективне дослідження показало, що зі 100 пацієнтів з онкологією, які були госпіталізовані до стаціонару, близько двох третин отримували щонайменше одну потенційно небезпечну комбінацію препаратів [8].

Наслідки ADR мають широкий спектр проявів. У клінічному аспекті вони можуть призвести до суттєвого погіршення стану здоров'я пацієнта, а в деяких випадках — навіть до смерті. Економічно це тягне за собою суттєве зростання витрат на медичне обслуговування, які пов'язані із додатковими госпіталізаціями, подальшим лікуванням і втратою працездатності [9].

Крім того, незаплановане звернення за медичною допомогою через ADR може негативно впливати як на фізичний, так і на психоемоційний стан пацієнтів. Це, у свою чергу, створює додаткове навантаження на систему охорони здоров'я, що може знижувати якість надання медичних послуг.

Тому пошук ефективних підходів до раннього виявлення та зниження ризиків ADR і медикаментозної токсичності є пріоритетом як у фармацевтичних дослідженнях, так і в системі охорони здоров'я. Покращення процесів виявлення небажаних реакцій на ранніх етапах може суттєво зменшити шкоду для пацієнтів, підвищити рівень їх безпеки, оптимізувати витрати на лікування і сприяти більш ефективній розробці нових лікарських засобів [7]. Для вирішення таких задач використовують бази даних доклінічних зразків, таких як клітинні лінії, органіди та ксенотрансплантати мишей, які дають детальні молекулярні профілі («оміки») мутованих генів даного пацієнта, так і реакції клітин пухлини на різні препарати. Крім того, використовуються зображення пухлини у динаміці за допомогою МРТ або КТ візуалізації [10].

Для обробки таких великих різноманітних масивів даних методи машинного навчання (Machine Learning, ML) відкривають нові перспективи для вирішення цих проблем в сфері математичної онкології, тобто в онкологічних дослідженнях які широко використовують математичне моделювання та симуляції [11]. Використання штучного інтелекту (ШІ) та аналізу великих даних дозволяє виявляти приховані закономірності, прогнозувати результати лікування та визначати фактори, що впливають на ефективність терапії. Ці методи демонструють високий потенціал у покращенні процесу розробки лікарських засобів і оптимізації їх застосування в клінічній практиці. Хоча огляд математичних методів і чисельних алгоритмів був темою низки публікацій [12, 13], стрімка динаміка розроблення і оновлення як баз даних вимірювань, так і

нових знань розвинення онкологічних захворювань і математичних методів розпізнавання і класифікації, викликає необхідність більш детального систематичного аналізу.

Метою даної статті є аналіз сучасних підходів до оцінки ефективності та безпеки препаратів антиракової терапії із застосуванням методів машинного навчання, а також визначення перспектив їхнього використання.

1. Підходи машинного навчання в сучасній онкології

Існують два ключові підходи до прогнозування ADR, які базуються на даних про пацієнта та його історію лікування: це методи статистичного аналізу виживання та моделі контрольованого машинного навчання. Для прогнозування виживання пацієнта часто застосовуються такі методи, як оцінка кривих виживаності за Капланом–Мейєром, а також модель пропорційних ризиків Кокса, яка дозволяє проводити часовий аналіз ймовірності виникнення побічних ефектів [14]. Попри широке використання, модель Кокса має низку обмежень, оскільки базується на низці жорстких припущень: лінійність, незалежність змінних, пропорційність ризиків тощо, – які не завжди дотримуються у реальних клінічних даних. Крім того, ця модель не може ефективно працювати з різномірними типами даних, такими як медичні зображення та генетична інформація.

Методи глибокого навчання (Deep Learning, DL) використовувались для комп'ютерної розробки ліків [15], для прогнозування протипухлинних пептидів на основі багатовидової екстракції ознак [16, 17], для раннього виявлення побічних реакцій на ліки та ступеню їх токсичності [7, 18], для передбачення антипухлинної дії обраного препарату [6, 19] або комбінацій препаратів [13, 20, 21, 22, 23] і їх синергетичної взаємодії [24] та можливого часу початку побічної реакції [25]. Особливо ефективними є моделі контрольованого машинного навчання, зокрема методи випадкових лісів (Random Forest), опорних векторних машин (Support Vector Machines, SVM) і штучних нейронних мереж (Artificial Neural Networks, ANN). Вони здатні аналізувати складні залежності та адаптуватися до гетерогенних даних завдяки використанню різних алгоритмічних підходів [26].

Моделі SVM ефективно навчаються та можуть використовувати нелінійні ядра (нелінійні функції перетворення). SVM успішно використовували для класифікації зразків тканин пухлин на чутливі до хіміотерапії або стійкі. SVM-регресія також використовувалася для пріоритизації ліків та прогнозування реакції пухлини [27]. Вибір функції ядра та інтерпретація SVM зазвичай не є простими задачами.

Одними з простих та інтуїтивно зрозумілих методів класифікації та регресії є методи найближчих сусідів. У методі k найближчих сусідів (k -Nearest Neighbors, KNN) вихідні дані для кожного нового запису з бази даних вимірювань базуються на вихідних даних меншої кількості k молекулярних профілів, які найбільш схожі на профіль нового зразка [28]. Метод KNN використовувався для розв'язання задач передбачення реакції на ліки (Drug Response Prediction, DRP), де чутливість нового зразка до ліків розраховувалася як середнє значення спостережуваних значень чутливості його найближчих сусідів [29]. Був досліджений вплив 453 препаратів хіміотерапії, а результати моделювання були застосовані до ~17 000 зразків РНК-секвенування з Атласу геному раку (The Cancer Genome Atlas) та бази даних експресії генотипу та тканин (Genotype-Tissue Expression). За допомогою методу KNN були виявлені багато відомих взаємодій між препаратами та генами, а також кілька потенційно нових асоціацій між ними. Однак методи найближчих сусідів часто проявляють ненавмисну та, як правило, невідому присутність багатьох нерелевантних ознак даних, а також вони є обчислювально ресурсоємними [12].

Загалом усі методи машинного навчання можна умовно поділити на три великі категорії: контрольоване навчання (Supervised Learning, SL), неконтрольоване навчання (Unsupervised Learning, UL) та навчання з підкріпленням (Reinforcement Learning, RL) (рис. 1) [30, 44]. Контрольоване навчання передбачає використання навчального набору з відомими вихідними значеннями для побудови предиктивної моделі, яка може бути застосована до нових, невідомих даних. Неконтрольоване навчання, у свою чергу, працює з немаркованими даними для виявлення прихованих структур, кластерів або закономірностей, і широко використовується, наприклад, у біоінформатиці. Алгоритми навчання з підкріпленням базуються на принципі послідовного прийняття рішень: модель шляхом проб і помилок навчається, які дії призводять до найкращих результатів у певному середовищі [31]. Нижче детальніше розглянуто особливості кожного з підходів.



Рис. 1 Основні класи машинного навчання
Fig. 1 Basic classes of machine learning

1.1 Контрольовані методи.

Алгоритми контрольованого навчання ґрунтуються на попередньо наданих знаннях і, по суті, відповідають на запитання типу: «враховуючи, що вже відомо...». Завдяки тому, що вони базуються на заздалегідь підготовленому навчальному наборі даних, ці методи є надзвичайно потужними для передбачення нових біологічних механізмів, специфічних властивостей клітинних ліній чи потенційних взаємодій. Використовуючи відому біологічну інформацію, контрольовані моделі здатні краще справлятися з фоновим шумом, характерним для великих біомедичних даних, і тому добре підходять для інтегративного аналізу, що охоплює численні джерела інформації.

Передумови для навчання таких алгоритмів зазвичай формуються на основі так званого «золотого стандарту», який являє собою еталонний набір прикладів, який ідеально (або майже ідеально) відображає досліджуване явище [33]. Проте, у контексті ракових захворювань наявні знання часто є неповними або неточними, що вимагає від алгоритмів здатності бути стійкими до таких недоліків у вхідних даних.

Контрольовані моделі можуть виконувати класифікацію, тобто побудову гіпотетичних правил, які дозволяють відрізнити об'єкти (наприклад, гени) різних класів. Найчастіше для таких завдань застосовуються метод SVM [35] та штрафна логістична регресія [36]. Золотий стандарт у цьому випадку складається з позитивних прикладів (які алгоритм має навчитися виявляти) та негативних прикладів (яких слід уникати).

Як логістична регресія, так і SVM прагнуть знайти просту межу між позитивними та негативними прикладами. Ступінь спрощення моделі регулюється параметром, що задається користувачем і балансує між точністю класифікації та складністю моделі. Простота моделі часто вважається перевагою, оскільки забезпечує кращу узагальнюваність результатів на нових даних.

Ключовим елементом SVM є функції ядра, які використовуються для відображення вхідних даних у простір вищої розмірності, що дозволяє виділити нелінійні залежності. Ці функції можуть бути різними за типом — лінійними, нелінійними, радіальними, поліноміальними тощо. Метод опорних векторів широко застосовується не лише для задач класифікації та регресії, але також адаптується до неконтрольованого навчання.

Крім класифікації, контрольоване навчання може виконувати регресійні задачі, тобто моделювання неперервних залежностей. У таких випадках найчастіше використовуються методи лінійної регресії або регресії на основі опорних векторів. Лінія найкращого підходу за методом

найменших квадратів, застосована до багатьох вимірювань, є прикладом моделі, побудованої за допомогою контрольованої регресії [33].

Алгоритми лінійної регресії прості і є найбільш популярними алгоритмами машинного навчання з широким спектром застосування. Лінійна модель, яка лежить в основі лінійної регресії, була основою статистики протягом останніх 30 років і залишається одним з наших найважливіших інструментів [28]:

$$f(x) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p x_j \beta_j \quad (1)$$

де,

$f(x)$ – передбачене (прогнозоване) значення залежної змінної.

β_0 – вільний член (зсув).

x_j – значення j -ої незалежної змінної.

β_j – коефіцієнт при j -ій змінній.

p – кількість незалежних змінних.

Стандартний алгоритм, регресія найменших квадратів, використовує суму квадратичних залишків як функцію витрат, яку потрібно мінімізувати. Регресія найменших квадратів працює з простим набором даних; однак зі зростанням складності алгоритм показує перенавчання (низьке зміщення, але велика дисперсія). Для вирішення цієї проблеми використовується кілька алгоритмів, таких як модель гребня (ridge model), модель ласо (lasso model) та еластична сітка (elastic net) [37].

Серед різноманітних методів контрольованого навчання одним із найбільш застосовуваних для задач класифікації є дерево рішень (Decision Tree) – інтуїтивно зрозумілий підхід до побудови прогнозовної моделі, який ефективно працює з простими структурами даних. Модель починається з кореневого вузла, де обробляється весь набір даних, а далі послідовно розгалужується за допомогою логічних умов (гілок), доки не буде досягнуто остаточного результату у листовому вузлу. Кожен внутрішній вузол дерева відповідає певному атрибуту, що визначає подальший розподіл даних [38].

Такий підхід називається моделлю білої скриньки, оскільки процес прийняття рішень легко простежити, візуалізувати та інтерпретувати. Проте зі зростанням обсягу та складності вхідних даних дерева рішень схильні до перенавчання, що знижує їхню узагальнюючу здатність і точність прогнозування. Для подолання цього недоліку були розроблені удосконалені варіанти моделей, які базуються на поєднанні кількох дерев рішень.

Такі методи, що об'єднують декілька слабких моделей у сильну комбіновану модель, називаються ансамблевими (Ensemble models). Вони покликані забезпечити високу точність, стабільність та здатність до узагальнення. До таких моделей належать, зокрема, Random Forest та Gradient Boosting Machines (GBM).

У моделі Random Forest навчальна вибірка багаторазово розбивається випадковим чином (bootstrapping) на кілька підмножин, для кожної з яких будується окреме дерево. Використання декількох випадкових дерев рішень для прогнозування підвищує точність прогнозування [40].

Окрім паралельних ансамблів, існують також послідовні ансамблеві методи, зокрема адаптивне підсилення (AdaBoost) та градієнтне підсилення (Gradient Boosting). У AdaBoost для кожної ітерації використовується слабка модель (зазвичай дерево з одним вузлом), а кожна наступна модель фокусується на прикладах, що були класифіковані з помилкою. Градієнтне підсилення використовує дерева більшої глибини (зазвичай 8–32 листові вузли) для оптимізації похідної функції втрат. Обидва методи зазвичай демонструють вищу ефективність порівняно з окремими деревами [37].

Попри високу ефективність, ансамблеві підходи втрачають прозорість: через велику кількість об'єднаних дерев стає складно відстежити вплив конкретних вхідних параметрів на результат. Це ускладнює їх використання в критичних прикладних сферах, де необхідна повна інтерпретованість моделей, на відміну від лінійних моделей або окремих дерев рішень, що забезпечують чітке пояснення на основі вагових коефіцієнтів або гілок [41].

Іншими прикладами алгоритмів які використовуються в онкології та належать до контрольованого навчання є ANN. Ці алгоритми більш складні і використовуються на великих наборах даних з великою кількістю ознак, наприклад, для прогнозування відповіді на хіміотерапію по тисячі змінних. В найпростішому випадку [28,46] формула для одного шару ANN має вигляд

$$y = \sigma \left(\sum_{j=i}^n \omega_j x_j + b \right) \quad (2)$$

де,

x_j – вхідні значення (ознаки),

ω_i – вагові коефіцієнти,

b – зсув (bias),

σ – активаційна функція,

y – вихід нейрона (передбачення).

ANN встановлюють зв'язок між вхідними ознаками та прогнозованими результатами через багаторівневу структуру математичних перетворень. Модель відображає вхідні функції на вузли в прихованому шарі за допомогою лінійних функцій. Потім ці вузли відображають результат за допомогою нелінійної функції активації. Ця мережева динаміка дозволяє нейронним мережам фіксувати складні взаємодії між функціями та результатом. В останні роки було досягнуто значного прогресу в нейронних мережах, включаючи впровадження рекурентних нейронних мереж (Recurrent Neural Networks, RNN), згорткових нейронних мереж (Convolutional Neural Networks, CNN) і генеративних змагальних мереж (Generative Adversarial Networks, GAN). Нейронні мережі стали особливо популярними завдяки своїй здатності синтезувати необроблені зображення та вільний текст. Вони піддаються неструктурованим форматам даних і можуть масштабуватися до параметрів високої розмірності, а саме до випадків, коли кількість вхідних функцій значно перевищує кількість спостережень. Однак сила і складність моделювання досягаються за рахунок можливості інтерпретації. Нейронні мережі були названі методами чорної скриньки в результаті труднощів з отриманням інформації. Як і у випадку з ансамблевими методами, відсутність можливості інтерпретації обмежує їх корисність у певних клінічних умовах [41].

1.2 Неконтрольоване навчання

Неконтрольоване навчання передбачає роботу з вхідними даними, які не мають попередньо визначених міток або класів. Основною метою цього підходу є виявлення прихованих закономірностей, структур або угруповань у даних без чіткого нагляду чи цільової змінної. Після ідентифікації таких структур, наприклад кластерів, отриману інформацію можна використати для подальшої класифікації за допомогою контрольованих методів. У такому разі новий зразок може бути віднесений до найбільш подібного кластера [34].

Цей підхід дозволяє дослідити організацію даних, ставлячи запитання на кшталт: «Які закономірності виявляються у профілях експресії генів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями?» Неконтрольовані алгоритми часто виявляють домінантні і повторювані характеристики в даних, хоча й можуть бути чутливими до впливу зовнішніх або змішувальних факторів, які не є частиною основної структури даних [34].

На відміну від контрольованих методів, які орієнтовані на конкретні передбачувані результати, навчання без учителя має більш загальну дослідницьку спрямованість. Воно не базується на наявності заданої цільової змінної, як виживаність або відповідь на лікування, і натомість дає змогу ідентифікувати внутрішні закономірності в наборах даних.

Серед різних технік неконтрольованого навчання кластеризація є однією з найбільш інтерпретованих у контексті медицини, зокрема у клінічній інформатиці та біомедичних дослідженнях. Наприклад, кластерний аналіз електронних медичних записів (Electronic Medical Recordings, EMR) для пацієнтів з певним захворюванням може допомогти виявити різні підтипи пацієнтів або клінічні фенотипи в межах однієї діагностичної категорії.

Загалом алгоритми кластеризації розділяють дані на K кластерів, орієнтуючись на максимізацію внутрішньої однорідності (схожості між елементами в одному кластері) і

зовнішньої відмінності (між різними кластерами). Подібність між об'єктами зазвичай оцінюється на основі метрик відстані або схожості, таких як евклідова відстань чи кореляція [41].

Метою алгоритму К-середніх є мінімізувати функцію, яка обчислює суму квадратів відстаней всіх точок до центрів відповідних кластерів, тобто знайти такі кластери, де точки якомога ближчі до своїх центрів [44]:

$$J = \sum_{k=1}^k \sum_{i \in C_k} \|x_i - \mu_k\|^2 \quad (3)$$

де,

J – загальна сумарна квадратична помилка,

K – кількість кластерів,

C_k – множина точок, які належать до кластера k ,

x_i – об'єкт даних,

μ_k – центр (середнє) кластера k ,

$\|x_i - \mu_k\|^2$ – евклідова відстань (в квадраті) між точкою та центром її кластера.

Задача ідентифікації молекулярних підтипів зляжисних новоутворень є типовим прикладом проблеми, яку доцільно вирішувати за допомогою неконтрольованих методів аналізу. За наявності даних експресії генів для різних зразків пухлин дослідник прагне з'ясувати, чи існують спільні моделі експресії, які дозволяють згрупувати ці зразки у підтипи на основі їх молекулярних характеристик. Для цього часто використовуються алгоритми кластеризації, зокрема ті, що передбачають поділ даних на заздалегідь задану кількість груп.

Одним із найбільш поширених методів у цій категорії є кластеризація k -середніх (k -means), яка виконує розподіл даних на кластери, групуючи спостереження з подібними характеристиками експресії. K -means кластеризація намагається розділити вимірювання на групи, які демонструють подібні закономірності [34]. Наприклад, у дослідженні [39] було продемонстровано ефективне застосування методу k -середніх для ідентифікації молекулярних підтипів раку яєчників, що корелювали з клінічними результатами. Якість неконтрольованої кластеризації зазвичай оцінюється за відтворюваністю отриманих підтипів у незалежних вибірках.

Серед найуживаніших кластерних методів — кластеризація k -середніх та ієрархічна кластеризація. Перший метод використовує евристичні підходи для знаходження оптимального розподілу даних на k кластерів, тоді як другий починає з того, що кожне спостереження вважається окремим кластером, і поступово об'єднує їх у більші групи на основі зростання міжкластерної відстані. Результатом є деревоподібна структура, що дозволяє досліднику вибрати бажану кількість кластерів на будь-якому рівні агрегації [41].

Інтерпретація кластерів є центральною проблемою в навчанні без учителя, особливо з огляду на актуальність кластеризації в дослідницькому аналізі даних [41].

1.3 Навчання з підкріпленням

Клінічне прийняття рішень не завжди є лінійним або залежним лише від одного чинника — лікарям часто доводиться ухвалювати терапевтичні рішення на основі неповної, фрагментарної чи неоднозначної інформації. Для подолання цих викликів у сфері охорони здоров'я зростає інтерес до методів навчання з підкріпленням RL — підрозділу машинного навчання, у якому інтелектуальний агент взаємодіє із середовищем, виконуючи дії згідно з певною стратегією з метою оптимізації функції винагороди.

У рамках RL агент розробляє політику — адаптивну стратегію дій, спрямовану на максимізацію сукупної винагороди. Цей процес, як правило, здійснюється методом ітеративного вдосконалення через проби і помилки, допоки не буде наближено або досягнуто оптимальне рішення. Алгоритмічна реалізація RL часто базується на моделюванні марковського процесу прийняття рішень (Markov Decision Process, MDP), у якому визначаються змінні для станів, дій, функції винагороди та коефіцієнта дисконтування, що зменшує значення віддалених у часі наслідків [30, 45].

Кожна дія, вчинена агентом, змінює стан середовища — у контексті медицини це може стосуватись клінічного стану пацієнта чи супутніх даних. Залежно від ефекту, який має дія (наприклад, позитивна відповідь на терапію чи ускладнення), агент отримує винагороду або

покарання. Таким чином, агент формує політику, базуючись або на відгуках винагород, або на законах переходів між парами "стан–дія", які регулюють подальший вибір дій. Наприклад, агент може виявити, що підвищення дози хіміотерапії посилює протипухлинну відповідь, але також супроводжується збільшенням токсичності.

Загальна мета агента полягає не в досягненні максимальної миттєвої винагороди, а у максимізації довгострокової вигоди через обґрунтований вибір дій для кожного клінічного стану. Такий підхід дозволяє моделювати динамічні процеси прийняття рішень, що є особливо цінним у складних терапевтичних сценаріях [43].

Для оцінки ефективності політики використовують функцію значення стану $V^\pi(s)$ [45]:

$$V^\pi(s) = \sum_{a_t \in A} \pi(a_t | s_t) \sum_{s_{t+1} \in S} T(s_{t+1} | s_t, a_t) [R(s_t, s_{t+1}) + \gamma V^\pi(s_{t+1})] \quad (4)$$

де,

$V^\pi(s)$ – функція цінності стану s при політиці π . Вона показує очікувану сумарну нагороду, починаючи зі стану s і дотримуючись політики π .

$\pi(a_t | s_t)$ – ймовірність вибору дії a_t у стані s_t за політикою π .

$T(s_{t+1} | s_t, a_t)$ – функція переходу, ймовірність потрапити у стан s_{t+1} після виконання дії a_t у стані s_t .

$R(s_t, s_{t+1})$ – нагорода, отримана за перехід зі стану s_t у s_{t+1} .

γ – коефіцієнт дисконтування $0 < \gamma < 1$, який зменшує вагу майбутніх нагород.

Навчання з підкріпленням є особливо ефективним для вирішення складних завдань, зокрема таких, як клінічне прийняття рішень, оскільки RL-агенти здатні приймати дії навіть у процесі незавершеного навчання та послідовно коригувати свої стратегії для максимізації очікуваної винагороди. Хоча алгоритми навчання під наглядом також можуть виконувати завдання з неповних даних шляхом імпутації, такі заміни не завжди точні та можуть призвести до прийняття неправильних рішень [43, 44].

Оскільки винагороди в RL можуть бути рідкісними та відстроченими, такі алгоритми здатні відстежувати зв'язок між дією та відкладеним результатом, що є складним завданням для традиційних підходів [30]. Це дає змогу RL-агентам ефективно розв'язувати задачі, у яких наслідки рішень проявляються з часом.

У складних клінічних завданнях, наприклад, при онкологічних захворюваннях, RL демонструє значний потенціал. Завдяки здатності обробляти великі масиви даних, зокрема візуалізацій, біомедичних показників та індивідуальних характеристик пацієнта, RL може допомогти оптимізувати стратегії планування та моніторингу лікування в реальному часі. Ця властивість є критично важливою в онкології, де лікування має бути адаптивним і персоналізованим, а відгук на терапію може бути непередбачуваним. Крім того, RL здатне враховувати довготривалі наслідки клінічних рішень, навіть за умов неповного розуміння зв'язків між терапевтичними діями та кінцевими результатами.

Варто підкреслити, що RL не належить ні до контрольованого, ні до неконтрольованого навчання. На відміну від перших, де моделі вивчаються на основі мічених прикладів, і других, які намагаються виявити приховані закономірності в неструктурованих даних, RL ґрунтується на взаємодії агента із середовищем, де зворотний зв'язок реалізується через систему винагород та штрафів [47]. Такий підхід дозволяє агенту адаптувати свою політику, орієнтуючись на реальні наслідки своїх дій.

Унікальною проблемою RL є необхідність балансу між експлуатацією (вибір добре відомих дій, що приносять винагороду) та дослідженням (випробування нових дій для можливого покращення стратегії). Надмірна увага до лише одного з цих аспектів веде до неоптимальних результатів, тому цей компроміс є предметом інтенсивного дослідження [45]. Подібна дилема відсутня у класичних задачах контрольованого або неконтрольованого навчання, що робить RL концептуально відмінним і більш гнучким у деяких сферах.

RL-методи можна поділити на модельні (model-based) та безмодельні (model-free). У модельному RL агент будує уявлення про динаміку середовища — наприклад, у симульованих середовищах з відомими правилами — і на основі цієї моделі планує дії. У безмодельному підході

агент не має доступу до інформації про перехідні й винагородні функції середовища і вчиться виключно з досвіду за допомогою стратегій проб і помилок [42].

Безмодельні алгоритми діляться на моделі, які засновані на цінностях (Value-based RL), засновані на політиці (Policy-based RL) та акторсько-критичні методи (Actor-critic RL).

Метою моделей, які засновані на цінностях, є вивчення цінності станів або ціннісних функцій для отримання оптимальної політики прийняття рішень. Один з найбільш поширених алгоритмів навчання з підкріпленням Q-learning дозволяє агенту знаходити оптимальну стратегію дій у динамічному середовищі шляхом максимізації суми майбутніх винагород.

Методи, що засновані на політиці, - це методи градієнта політики, які діють шляхом безпосередньої оптимізації очікуваної винагороди зі знижкою для отримання оптимальної політики. Типовий метод цього класу алгоритмів - State–Action–Reward–State–Action (SARSA) – використовує марковський процес прийняття рішень (МПП), який є стохастичною задачею керування для послідовного прийняття рішень, коли результати невизначені.

Акторсько-критичні методи поєднують ідею градієнта політики та підходів, що засновані на цінностях, для подолання відповідних обмежень. Градієнтні методи політики часто збігаються до локальних максимумів і мають тенденцію до високої дисперсії, тоді як методи, що засновані на значеннях, можуть мати слабку збіжність. Алгоритми актора-критика вдосконалюють ці проблеми, використовуючи актора для визначення дій на основі градієнтів політики, а критика для оцінки якості дій за допомогою навчання часових відмінностей сприяє ефективному оновленню в безперервних просторах дій. Прикладами є методи A2C, A3C [45].

Таким чином, на сучасному етапі різні методи і алгоритми ML використовуються для обробки даних, розпізнавання, класифікації, прогнозування і прийняття рішень у складних багатопараметричних задачах практичної онкології з невизначеними розв'язками. У зв'язку з важливістю і складністю математичних підходів і алгоритмів в останні роки сформувалась математична онкологія - міждисциплінарна галузь, яка використовує сучасні математичні та обчислювальні методи для вивчення початку, прогресування та реакції на лікування раку. Математична онкологія поєднує математику, інформатику та біологію для створення моделей, що описують рак на різних рівнях, від молекулярного (генетичні показники та інші –оміки) до клітинного і тканинного (зростання пухлини та поширення метастаз).

2. Результати і висновки о перспективах використання машинного навчання в онкології

В сучасній онкології вибір метода машинного навчання, який буде використовуватись, залежить від задачі, яку потрібно буде вирішити. Переваги та недоліки різних методів, які використовувалися у сучасних дослідженнях, наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняння використання методів машинного навчання в онкології
Table 1. Comparison of the use of machine learning methods in oncology

Метод навчання	Приклади алгоритмів	Переваги	Недоліки	Завдання де метод найкраще використовується
Контрольоване навчання	Linear Models [50] [51] [53]	- Простота, швидкість - Висока інтерпретованість результатів	- Потребує мічених даних, не працює добре для нових мутацій - Не виявляє складні нелінійні зв'язки - Погано працюють з високорівневими залежностями	Прогноз виживаності, ризику, раннє виявлення
	Decision Tree Models [57]	- Інтерпретовані правила - Працює з категоріальними та числовими даними	- Чутливі до шуму - Можливість переобучення (overfitting)	Прогноз реакції на препарат, класифікація
	Support Vector Machine [58]	Добре працює з невеликими наборами, стійкий до переобучення	Важко масштабувати на великі дані	Класифікація пухлин, прогноз рецидивів

	Ensemble Models [52]	- Висока точність - Стійкість до переобучення	- Важко інтерпретувати - Довгий час тренування	Класифікація типу пухлини, прогноз відповіді на лікування
	Neural Networks [54] [55], [56]	- Модель нелінійних зв'язків, потужні для зображень - Добре масштабуються	- Потребують великого обсягу даних - Складність у налаштуванні, "чорна скринька"	Класифікація гістообразень, виявлення пухлин на сканах
Неконтрольоване навчання	K-means [39]	- Виявлення нових закономірностей - Простота реалізації - Швидка обробка великих наборів	- Важко інтерпретувати - Не завжди має клінічну цінність - Чутливість до вибору k - Не гарантує оптимального розбиття	- Виявлення нових підтипів раку - Стратифікація пацієнтів
	Autoencoders [59]	- Виявлення аномалій - Зниження розмірності	- Потребують великої кількості даних - Важко інтерпретувати	- Зниження розмірності даних - Виявлення рідкісних мутацій
Навчання з підкріпленням	SARSA [62]	- Оптимізація схем лікування - Ураховує реальну поведінку агента - Стабільніша поведінка	- Висока обчислювальна складність, складність валідації та інтерпретації - Повільніше навчання - Залежить від поточної політики	Оптимізація дозування, адаптивні протоколи лікування Інтерактивні рекомендації в персоналізованій терапії
	Q-learning [32][48][64][65]	- Швидше знаходить оптимальну політику - Підходить для складних середовищ	- Складність валідації та інтерпретації - Може бути нестабільним - Вимагає добре підбраної грейдієнтної стратегії	Оптимізація дозування, вибір послідовності лікування
	Reinforce [61]	- Простий у реалізації - Добре працює з безперервними діями	- Складність валідації та інтерпретації - Висока дисперсія градієнтів - Повільна збіжність	Навчання вибору тактик терапії (в контексті часу / відповіді)
	AC (Actor-Critic) [49] [63]	- Стабільніший і швидший за REINFORCE - Менша дисперсія оцінки	- Складність валідації та інтерпретації - Складніша реалізація - Чутливий до налаштувань гіперпараметрів	Динамічне управління протоколом лікування в реальному часі

Таким чином, обговорені у попередньому розділі методи контрольованого SL [50-58] та неконтрольованого UL [39,59] машинного навчання широко використовуються у медичних дослідженнях, переважно на основі ретроспективних даних. Їх успішно застосовують для вирішення таких завдань, як діагностика, стратифікація ризику, класифікація геномних підтипів, прогнозування результатів лікування, моніторинг рецидивів та передбачення відповіді пацієнта на терапію [60]. Ці підходи дозволяють отримувати важливі прогностичні моделі, зокрема в математичній онкології.

Однак реальна клінічна практика є надзвичайно динамічною: змінюються як стан пацієнта, так і зовнішні умови. Тому виникає питання, наскільки ефективно моделі, які були навчені на статичних ретроспективних даних, здатні працювати в умовах реальної динаміки за умовами невизначеності. В більшості випадків ці моделі не враховують динамічні зміни, які відбуваються під час лікування.

У цьому контексті навчання з підкріпленням RL постає як перспективна альтернатива. На відміну від SL та UL, RL має послідовну структуру прийняття рішень у часі, що дозволяє моделі адаптуватися до змін середовища, зокрема клінічного. RL-алгоритми здатні навчатися обирати найкращі дії в залежності від поточного стану пацієнта, з метою максимізації довгострокових клінічних результатів [42].

Цей підхід також узгоджується з принципами прецизійної медицини, яка орієнтується на індивідуалізацію лікування. Основна мета - підібрати терапію та дозування для кожного пацієнта з урахуванням його біологічних характеристик і особливостей перебігу захворювання, що не тільки збільшує шанси пацієнтів на виживання, але й покращує якість їхнього життя за рахунок зменшення небажаних побічних ефектів [37].

Такий підхід дозволяє підвищити ефективність лікування, зменшити ймовірність рецидивів і побічних ефектів, та адаптувати терапевтичні стратегії під конкретного пацієнта або групи пацієнтів, які найбільше виграють від інтервенції [42].

Методи навчання з підкріпленням показують кращі результати в порівнянні з іншими алгоритмами навчання, які використовувались для перевірки та валідації, в питаннях оптимізування та динамічного керування системами лікування. Так, дослідження [49], яке використовувало алгоритм Actor-Critic та акцентувало увагу на зв'язку між геномними особливостями та реакцією на ліки при лікуванні раку молочної залози, перевершило результати, які були отримані від інших п'яти методів: еластичної мережі ElasticNet (EN), регресія ядра-гребня (Kernel Ridge Regression, KRR), факторизація матриці подібності з регуляризациєю Similarity-Regularized Matrix Factorization (SRMF), прогнозування відповіді на препарати проти раку з використанням системи рекомендацій Cancer Drug Response prediction using a Recommender System (CaDRRes), та навчання з ранжуванням на основі ядра Kernelized Ranking Learning (KRL). Дослідження [61], яке використовує алгоритм Reinforce для ультразвукового дослідження розрізнення доброякісних та злоякісних вузлів молочної залози, показало гарні результати в порівнянні з використанням одноmodalних моделей та різних популярних мультимодальних підходів, включаючи Share-Net, Centralnet та Voting Schemes. В дослідженні [32] при плануванні лікування променевою терапією з модульованою інтенсивністю, Q-learning алгоритм показав результати не гірші ніж результати які були отримані лікарем, який керував системою планування лікування для коригування параметрів лікування, наприклад, об'єму дози, щоб досягти задовільного плану для кожного пацієнта.

Інші дослідження [62-65], які використовували навчання з підкріпленням, теж показали гарні результати в порівнянні з алгоритмами інших методів навчання.

3. Висновки

В роботі наведений детальний огляд сучасних методів розпізнавання, класифікації, прогнозування і обґрунтованого прийняття рішень відносно вибору хіміотерапії і усунення можливих шкідливих впливів (ADR) на здоров'я пацієнта з онкологічним захворюванням. Окрім методів математичної статистики, у математичній онкології широко використовуються методи глибокого навчання. Особливо ефективними є методи випадкових лісів (Random Forest), опорних векторних машин (SVM) і штучних нейронних мереж (ANN), які можуть аналізувати складні залежності між великою кількістю різноманітних параметрів від генетичних маркерів і хімічних речовин (ліків) до тривимірних КТ-зображень пухлини, яка зростає. Найбільш детально розглянуті методи контрольованого машинного навчання SL, неконтрольованого навчання UL та навчання з підкріпленням RL. У наведеній Таблиці 1 для кожного методу навчання наведені переваги, недоліки та ті завдання, де цей метод найкраще використовується. Показано, що найбільш перспективним є метод RL, який відкриває нові можливості для створення комп'ютерних систем підтримки клінічних рішень, що здатні динамічно коригувати лікування в реальному часі у відповідь до змін (позитивних або негативних) у стані пацієнта, а також відповіді організму на хіміотерапію та можливість виникнення небажаних побічних ефектів від використаної комбінації ліків. Отримані результати будуть використані у подальшій роботі.

REFERENCES

1. F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, I. Soerjomataram, A. Jemal, “Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries”, *Cancer Journal for Clinicians*, 74:229–263, 2024. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Global cancer observatory: website. URL: <https://gco.iarc.who.int> (accessed 12.05.2025)
3. W.D. Hazelton, E. G. Luebeck, “Biomarker-based early cancer detection: Is it achievable?”, *Sci Transl Med*;3(109):109fs9, 2011. DOI: 10.1126/scitranslmed.300327
4. C.D. de los Rios de la Serna, C.B. Boers-Doets, T. Wiseman, B. Radia, R. Hammond, “Early Recognition and Management of Side Effects Related to Systemic Anticancer Therapy for Advanced Breast Cancer”, *Seminars in Oncology Nursing*, 40, 151553, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151553>
5. J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen, “Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs”, *Journal Health Econ*, 47 20–33, 2016. doi: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
6. M. Nilashi, H. Ahmadi, R.A. Abumalloh, M. Alrizq, A. Alghamdi, S. Alyami, “Knowledge Discovery of Patients Reviews on Breast Cancer Drugs: Segmentation of Side Effects Using Machine Learning Techniques Application of artificial intelligence and machine learning in early detection of adverse drug reactions (ADRs) and drug-induced toxicity”, *Artificial Intelligence Chemistry* 1, 100011, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2023.100011>
7. S. Yang, S. Kar. Application of artificial intelligence and machine learning in early detection of adverse drug reactions (ADRs) and drug-induced toxicity, 2023, USA <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2023.100011>
8. R. P. Riechelmann, C. Zimmermann, S. N. Chin, L. Wang, A. O’Carroll, S. Zarinehbafe, “Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively”, *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(5), 535–543, 2008. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.06.009
9. J. Sultana, P. Cutroneo, G. Trifiro, “Clinical and economic burden of adverse drug reactions”, *Journal Pharmacol Pharmacother*, 4, 73–77, 2013. doi: 10.4103/0976-500X.120957
10. A. Bhandari, B. Gu, F.M. Kashkooli, W. “Zhan Image-based predictive modelling frameworks for personalised drug delivery in cancer therapy” *Journal of Controlled Release*, 370, 721–746, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.004>
11. R. C. Rockne , J. G. Scott, “Introduction to Mathematical Oncology” *JCO Clin Cancer Inform*. 3:CCI.19.00357, Apr 26, 2019. doi: 10.1200/CCI.19.00010
12. F. Firoozbakht, B. Yousefi, B. Schwikowski, “An overview of machine learning methods for monotherapy drug response prediction”, *Briefings in Bioinformatics*, pp.bb408, 2021. doi: 10.1093/bib/bbab408. hal-03376028
13. O. Teplytska, M. Ernst, L.M. Koltermann, D. Valderrama, E. Trunz, M. Vaisband, J. Hasenauer, H. Fröhlich, H. Jaehde Machine, “Learning Methods for Precision Dosing in Anticancer Drug Therapy: A Scoping Review”, *Clinical Pharmacokinetics* 63:1221–1237, 2024. doi:10.1007/s40262-024-01409-9
14. T. Eguale, D.L. Buckeridge, A. Verma, N.E. Winslade, A. Benedetti, J.A. Hanley, “Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population”, *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 55–63, 2016. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6058.
15. S. Guan, G. Wang, “Drug discovery and development in the era of artificial intelligence: From machine learning to large language models”, *Artificial Intelligence Chemistry*, 2, 100070, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2024.100070>
16. J. Liu, M. Li, X. Chen, “AntiMF: A deep learning framework for predicting anticancer peptides based on multi-view feature extraction”, *Methods*, 207, 38–43, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2022.07.017>
17. L.T. Phan, H.W. Park, T. Pitti, T. Madhavan, Y.-J. Jeon, B. Manavalan, “MLACP 2.0: An updated machine learning tool for anticancer peptide prediction”, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 4473–4480, 2022. doi:10.1016/j.csbj.2022.07.043
18. B.A. Badwan, G. Liaropoulos, E. Kyrodimos, D. Skaltsas, A. Tsigirigos, V.G. Gorgoulis, “Machine learning approaches to predict drug efficacy and toxicity in oncology”, *Reports Methods*, 3, 100413, 2023. doi:10.1016/j.crmeth.2023.100413

19. A. Partin, T.S. Brettin, Y. Zhu, O. Narykov, A. Clyde, J. Overbeek and R.L. Stevens, “Deep learning methods for drug response prediction in cancer: Predominant and emerging trends”, *Front. Med.* 10:1086097, 2023. doi: 10.3389/fmed.2023.1086097
20. K. Fan, L. Cheng, L. Li, “Artificial intelligence and machine learning methods in predicting anti-cancer drug combination effects”, *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), 1–12, 2021. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab271>
21. S. She, H. Chen, W. Ji, M. Sun, J. Cheng, C. RuiMand Feng, “Deep learning based multi-drug synergy prediction model for individually tailored anticancer therapies”, *Front. Pharmacol.* 13:1032875, 2022. doi: 10.3389/fphar.2022.1032875
22. R. Rafique, S.M.R. Islam, J.U. Kazi, “Machine learning in the prediction of cancer therapy”, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 4003–4017, 2021. doi.org/10.1016/j.csbj.2021.07.003
23. J.-B. Zhou, D. Tang, L. He, S. Lin, J.H. Lei, H. Sun, X. Xu, C.-X. Deng, “Machine learning model for anti-cancer drug combinations: Analysis, prediction, and validation”, *Pharmacological Research*, 194, 106830, 2023. doi:10.1016/j.phrs.2023.106830
24. W. Shan, C. Shen, L. Luo, P. Ding, “Multi-task learning for predicting synergistic drug combinations based on auto-encoding multirelational graphs”, *iScience*, 26, 108020, 2023. doi.org:10.1016/j.isci.2023.108020
25. M. Timilsina, M. Tandan, V. Nováček. “Machine learning approaches for predicting the onset time of the adverse drug events in oncology”, *Machine Learning with Applications*, 9, 100367, 2022. doi:10.1016/j.mlwa.2022.100367
26. M.S. Barakat, M. Field, A. Ghose, D. Stirling, L. Holloway, S. Vinod, “The effect of imputing missing clinical attribute values on training lung cancer survival prediction model performance”, *Health Information Science and Systems*, 5(1), 1–11, 2017. DOI:10.1007/s13755-017-0039-4
27. R. Kurilov, B. Haibe-Kains, B. Brors, “Assessment of modelling strategies for drug response prediction in cell lines and xenografts”, *Sci Rep*, 10:2849, 2020. DOI:10.1038/s41598-020-59656-2
28. T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman, *The elements of statistical learning data mining, inference, and prediction*, New York, NY: Springer Science & Business Media, 2009.
29. Y. Li, D.M. Umbach, J.M. Krahn, “Predicting tumor response to drugs based on gene-expression biomarkers of sensitivity learned from cancer cell lines”, *BMC Genomics*, 22:272, 2021. DOI:10.1186/s12864-021-07581-7
30. S. Nath, E. Korot, D.J. Fu, G. Zhang, K. Mishra, A.Y. Lee, “Reinforcement learning in ophthalmology: potential applications and challenges to implementation”, 4, E692-E697, September, 2022. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00128-5
31. A. Jonsson, “Deep reinforcement learning in medicine”, *Kidney Dis. (Basel)*, 5(1):18–22, 2019. doi: 10.1159/000492670
32. C. Shen, D. Nguyen, L. Chen, Y. Gonzalez, R. McBeth, N. Qin, S. B. Jiang, and X. Jia, “Operating a treatment planning system using a deep-reinforcement learning-based virtual treatment planner for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy treatment planning,” *Medical physics*, vol. 47, no. 6, pp. 2329–2336, 2020. DOI: 10.1002/mp.14114
33. I. Triguero, S. García, F.Herrera, “Self-labeled techniques for semi-supervised learning: taxonomy, software and empirical study”, *Knowledge and Information Systems*, 42 (2):245–84, 2015. DOI:10.1007/s10115-013-0706-y
34. C. S. Greene, J. Tan, M. Ung, J. H. Moore, C. Cheng, “Big Data Bioinformatics”, *J Cell Physiol*, 229(12):1896-900, Dec. 2014. DOI: 10.1002/jcp.24662
35. C. Cortes, V. Vapnik, “Support-vector networks”, *Chemical Biology & Drug Design*, 297(3):273-297, 2009. DOI:10.1007/%2FBF00994018
36. R.Tibshirani, “Regression shrinkage and selection via the Lasso”, *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology)*, 73(3):273-282, 2011. DOI:10.2307/41262671
37. R. Rafique, S.M. Riazul Islam, J. U. Kazi, “Machine learning in the prediction of cancer therapy”, *Comput Struct Biotechnol J*, 8:19:4003-4017, Jul., 2021. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.07.003
38. V. Podgorelec, P. Kokol, B. Stiglic, I.Rozman, “Decision trees: an overview and their use in medicine”, *J. Med. Syst.*, 26:445–63, 2002. doi: 10.1023/a:1016409317640.
39. R.W. Tothill, A.V. Tinker, J. George, R. Brown, S.B. Fox, S. Lade, D.S. Johnson, M.K. Trivett, D. Etemadmoghadam, B. Locandro, N. Traficante, S. Fereday, J.A. Hung, Y.E. Chiew, I. Haviv, D. Gertig, A. DeFazio, D.D. Bowtell, “Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian

- cancer linked to clinical outcome”, *Clin Cancer Res.*, 14:5198–5208, 2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
40. L. Breiman, “Random forests”, *Machine Learning*, 45:5–32, 2001. DOI:10.1023/A:1010950718922
 41. D. Bertsimas, H. Wiberg, “Machine Learning in Oncology: Methods, Applications, and Challenges”, *JCO Clin Cancer Inform*, 4:885-894, Oct. 2020. doi: 10.1200/CCI.20.00072.
 42. J.-N. Eckardt, K. Wendt, M. Bornhäuser, J. M. Middeke, “Reinforcement Learning for Precision Oncology”, *Cancers (Basel)*, 13(18):4624, Sep. 2021. doi: 10.3390/cancers13184624.
 43. S. Van Buuren, *Flexible imputation of missing data*, CRC. Press, New York, NY, 2018
 44. D. Pratap, *Statistics for Machine Learning Build supervised, unsupervised, and reinforcement learning models using both Python and R.*, Birmingham, England, Packt, 2017.
 45. R.G. Lopez, “Reinforcement Learning in Oncology: A Comprehensive Review”. 2023 <https://studenttheses.uu.nl/handle/20.500.12932/47144>
 46. V. Mnih, K. Kavukcuoglu, D. Silver, “Human-level control through deep reinforcement learning”, *Nature*, 518(7540):529-33, Feb, 2015 DOI: 10.1038/nature14236
 47. R. S. Sutton, A. Barto, *Reinforcement learning: An introduction*, MIT press, London, England, 2018.
 48. C. Li, Y. Guo, X. Lin, X. Feng, D. Xu, R. Yang, “Deep reinforcement learning in radiation therapy planning optimization: A comprehensive review”, *Phys Med*, 125:104498, Sep, 2024. doi: 10.1016/j.ejmp.2024.104498.
 49. M. Liu, X. Shen, W. Pan, “Deep reinforcement learning for personalized treatment recommendation”, *Stat Med*, 41(20):4034-4056, Sep, 2022. doi: 10.1002/sim.9491.
 50. J.S. Parker, M. Mullins, M.C.U. Cheang, S. Leung, D. Voduc, T. Vickery, “Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes”, *J. Clin. Oncol*, 27(8):1160–7, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1370
 51. P. Geeleher, N.J. Cox, R. Huang, “Clinical drug response can be predicted using baseline gene expression levels and in vitro drug sensitivity in cell lines”, *Genome Biol*, 15(3):R47, 2014. doi: 10.1186/gb-2014-15-3-r47.
 52. Y. Kim, D. Kim, B. Cao, R. Carvajal, M. Kim, “PDXGEM: patient-derived tumor xenograft-based gene expression model for predicting clinical response to anticancer therapy in cancer patients”, *BMC Bioinformatics*, 21(1):288, Jul, 2020. doi: 10.1186/s12859-020-03633-z.
 53. J.H. Kong, H. Lee, D. Kim, S.K. Han, D. Ha, K. Shin, “Network-based machine learning in colorectal and bladder organoid models predicts anti-cancer drug efficacy in patients”, *Nat Commun*, 11(1):5485, Oct 2020. doi: 10.1038/s41467-020-19313-8.
 54. M.P. Menden, F. Iorio, M. Garnett, U. McDermott, C.H. Benes, P.J. Ballester, “Machine learning prediction of cancer cell sensitivity to drugs based on genomic and chemical properties”, *PLoS One*, 8(4):e61318, Apr 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0061318. Print 2013.
 55. Y. Chang, H. Park, H.J. Yang, S. Lee, K.Y. Lee, T.S. Kim, “Cancer Drug Response Profile scan (CDRscan): A Deep Learning Model That Predicts Drug Effectiveness from Cancer Genomic Signature”, *Sci Rep*, 8(1):8857, Jun 2018. doi: 10.1038/s41598-018-27214-6.
 56. T. Sakellaropoulos, K. Vougas, S. Narang, F. Koinis, A. Kotsinas, A. Polyzos, “A Deep Learning Framework for Predicting Response to Therapy in Cancer”, *Cell Rep*, 29(11):3367-3373.e4, Dec, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.017..
 57. A. Malyutina, M.M. Majumder, W. Wang, A. Pessia, C.A. Heckman, J. Tang, “Drug combination sensitivity scoring facilitates the discovery of synergistic and efficacious drug combinations in cancer”, *PLoS Comput Biol*, 15(5):e1006752, May, 2019. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006752
 58. M. Ammad-Ud-Din, S.A. Khan, K. Wennerberg, T. Aittokallio, “Systematic identification of feature combinations for predicting drug response with Bayesian multi-view multi-task linear regression”, *Bioinformatics*, 33(14):i359-i368, Jul 2017. doi: 10.1093/bioinformatics/btx266.
 59. T. Zhang, L. Zhang, P.R.O. Payne, F. Li, “Synergistic Drug Combination Prediction by Integrating Multiomics Data in Deep Learning Models”, *Methods Mol Biol*, 2194:223-238, 2021. doi: 10.1007/978-1-0716-0849-4_12.
 60. K.-H. Yu, A.L. Beam, I.S. Kohane, “Artificial Intelligence in Healthcare”, *Nat Biomed Eng*, 2(10):719-731, Oct, 2018. doi: 10.1038/s41551-018-0305-z.
 61. J. Wang, J. Miao, X. Yang, R. Li, G. Zhou, Y. Huang, Z. Lin, W. Xue, X. Jia, J. Zhou, “Auto-weighting for breast cancer classification in multimodal ultrasound”, *Springer*, Part VI 23, pp. 190–199, 2020. DOI:10.48550/arXiv.2008.03435

62. F. E. Alsaadi, A. Yasami, C. Volos, S. Bekiros, and H. Jahanshahi, “A new fuzzy reinforcement learning method for effective chemotherapy”, *Mathematics*, vol. 11, no. 2, p. 477, 2023. DOI:10.3390/math11020477
63. C. Xu, Y. Song, D. Zhang, L. K. Bittencourt, S. H. Tirumani, and S. Li, “Spatiotemporal knowledge teacher–student reinforcement learning to detect liver tumors without contrast agents”, *Medical Image Analysis*, vol. 90, p. 102 980, 2023. doi: 10.1016/j.media.2023.102980.
64. C. Shen, D. Nguyen, L. Chen, Y. Gonzalez, R. McBeth, N. Qin, S. B. Jiang, and X. Jia, “Operating a treatment planning system using a deep-reinforcement learning-based virtual treatment planner for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy treatment planning”, *Medical physics*, vol. 47, no. 6, pp. 2329–2336, 2020. doi: 10.1002/mp.14114.
65. A. Ebrahimi Zade, S. Shahabi Haghighi, M. Soltani, “Reinforcement Learning for Optimal Scheduling of Glioblastoma Treatment with Temozolomide”, *Comput Methods Programs Biomed*, 193:105443, Sep 2020. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105443

Tiurdo Ivan

PhD of the Department of Applied Mathematics, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine;

Kizilova Natalya

Doctor of Physical and Mathematics Sciences, Professor; professor of the Department of Applied Mathematics, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine;

The use of machine learning methods in modern mathematical oncology

The purpose of the study is to analyze modern approaches to assessing the efficacy and safety of anti-cancer drugs using machine learning methods, as well as to determine the prospects for their use in modern mathematical oncology, in oncological research that widely uses mathematical modelling and simulation.

As a result of the study, a literature review was conducted on the use of machine learning in oncology. An analysis of the use of the main machine learning methods, such as Supervised Learning (SL), Unsupervised Learning (UL), and **Reinforcement Learning (RL)** in modern oncology was performed. Examples of the use of various machine learning algorithms in research related to anti-cancer therapy and oncology in general are given. The advantages and disadvantages of the used machine learning algorithms are analyzed depending on the tasks to be solved.

Conclusions: Machine learning methods are already widely used in medical research in the field of oncology. They have been successfully applied to solve many issues and showed good results, but there are still many areas in oncology where the use of machine learning methods can make a significant contribution to improving medical research and medical care in the treatment of cancer. For example, the use of algorithms based on reinforcement learning in precision medicine looks very promising, as its methods play a significant role in the personalized treatment of cancer.

Keywords: *machine learning, supervised learning, unsupervised learning, reinforcement learning, oncology, mathematical oncology, precision medicine, individual medicine, medical research.*