

بهینه‌سازی مصرف دارو در درمان سرطان با استفاده از درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی

فرزانه جعفرپیشه^۱، کارشناس ارشد؛ حامد خدادادی^۲، استادیار

۱- دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر - دانشگاه آزاد اسلامی واحد خمینی شهر - اصفهان - ایران - farzaneh.jafarpisheh@iaukhsh.ac.ir

۲- دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر - دانشگاه آزاد اسلامی واحد خمینی شهر - اصفهان - ایران - khodadadi@iaukhsh.ac.ir

چکیده: یکی از مؤثرترین درمان‌هایی که برای سرطان پیشنهاد می‌شود، یک درمان ترکیبی شامل شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی است. در این پژوهش مدل غیرخطی چند ورودی شامل روش‌های درمانی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی برای رشد تومور سرطانی در نظر گرفته شده است. به دلیل اثرات مخرب شیمی‌درمانی و اثرات مقاومت دارویی، باید از حد مشخصی از دارو استفاده کرد. همچنین، لازم است درمان حتی‌الامکان در بازه زمانی محدود صورت گیرد. یکی از راه‌کارهای انتخاب‌شده برای این منظور، پروتکل درمانی بهینه است که در این مقاله از روش کنترل بهینه بر مبنای حل معادله ریکاتی وابسته به حالت استفاده شده و برای مدل غیرخطی توسعه‌یافته طراحی می‌شود. در ادامه برای نشان دادن انعطاف‌پذیری در طراحی، مقادیر متفاوتی برای ماتریس وزنی مربوط به ورودی در نظر گرفته شده و حساسیت کنترل‌کننده پیشنهادی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. سیستم در تمام حالت‌ها حول نقطه تعادل بدون تومور به پایداری می‌رسد. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد درمان سرطان با کنترل‌کننده پیشنهادی در مقایسه با نتایج مدل مرجع استفاده‌شده، در زمان کمتر و با مصرف داروی کمتر محقق می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان، مدل رشد تومور، کنترل بهینه، معادله ریکاتی وابسته به حالت، شیمی‌درمانی، ایمنی‌درمانی.

Optimization of Drug Usage in Cancer Treatment using Combination of Chemotherapy and Immunotherapy

F. Jafarpisheh¹, M.Sc; H. Khodadadi², Assistant Professor

1- Faculty of Electrical Engineering, Islamic Azad University, Khomeinishahr Branch, Isfahan, Iran, Email:

farzaneh.jafarpisheh@iaukhsh.ac.ir

2- Faculty of Electrical Engineering, Islamic Azad University, Khomeinishahr Branch, Isfahan, Iran, Email:

khodadadi@iaukhsh.ac.ir

Abstract: Combination method, including chemotherapy and immunotherapy, is one of the most effective treatment approaches suggested for cancer. In this study, a nonlinear multi-input model including chemotherapy and immunotherapy is considered for treatment of cancerous tumor growth. Due to side effects of chemotherapy and drug resistance effects, the level of used drug should be limited. In addition, the treatment should be performed in limit time. One of the solutions, which can be selected for this purpose, is the optimal treatment protocol. State dependent Riccati equation is the optimal strategy of this paper, which is designed for the tumor growth model. Afterwards, in order to show the flexibility of controller designing, several values for input weighting matrices are selected and the sensitivity of the proposed controller is analyzed. System is stabilized around the equilibrium point without tumor. Simulation results demonstrate the cancer treatment using the proposed controller could be performed in less time and by using lower drug dosage in comparison to the used method of reference model.

Keywords: Cancer, tumor growth model, optimal control, state dependent Riccati equation, chemotherapy, immunotherapy.

تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۲۰

تاریخ اصلاح مقاله: ۱۳۹۶/۰۸/۰۷ و ۱۳۹۶/۱۰/۱۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۱۷

نام نویسنده مسئول: حامد خدادادی

نشانی نویسنده مسئول: اصفهان - خمینی شهر - بلوار دانشجو - دانشگاه آزاد اسلامی واحد خمینی شهر - دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر.

۱- مقدمه

شده است. خلاصه‌ای از مدل‌های بهینه‌سازی در برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی در [۹] بیان شده است. کنترل بهینه درجه دوم بر روی یک مدل رشد تومور شامل چهار متغیر فضای حالت در [۱۰] اعمال شد. در [۱۱] مدل‌سازی درمان‌های بهینه هدفمند با استفاده از داروی مملو از نانو ذرات مغناطیسی برای سرطان کبد ارائه گردید. در مطالعات صورت گرفته در [۱۲-۱۶] کنترل بهینه بر روی مدل رشد تومور با در نظر گرفتن ورودی کنترلی (شیمی‌درمانی، ایمنی‌درمانی یا واکسن‌درمانی) طراحی و اعمال شده است. بررسی رویکرد بهینه‌سازی چند هدفه در تعیین داروی شیمی‌درمانی در [۱۷] پرداخته شده است. روش به‌کاررفته [۱۸] برای تعیین میزان دارو به‌منظور درمان سرطان روش تطبیقی مدل مرجع است. در [۱۹، ۲۰] ابتدا حالات سیستم توسط فیلتر کالمن توسعه‌یافته تخمین زده شده و سپس روش کنترل بهینه به‌منظور تعیین دوز داروی شیمی‌درمانی به‌کاررفته است.

رویکرد انتخاب‌شده در این مقاله، استفاده از کنترل بهینه مبتنی بر حل معادله ریکاتی وابسته به حالت (SDRE)، برای هر دو ورودی کنترلی که شامل تعیین میزان داروی ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی مصرفی است؛ می‌باشد. مسئله کنترل بهینه سیستم‌های دینامیکی به صورت تئوری، برای مینیمم کردن تابع هزینه مشخص مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از روش‌های کنترل بهینه برای سیستم‌های غیرخطی که به‌تازگی مورد توجه قرار گرفته است، روش زیربهینه‌ای مبتنی بر حل معادله ریکاتی وابسته به حالت است. این روش در واقع شبه خطی یا شکل خطی شده گسترش‌یافته از سیستم غیرخطی است که در آن سیستم غیرخطی به‌عنوان مرتبه‌ای از سیستم خطی نامتغیر با زمان رفتار می‌کند. پس از آن، پاسخ بهینه به‌دست‌آمده در هر گام زمانی، از طریق حل معادله جبری ریکاتی برای سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان محاسبه می‌شود. بنابراین معادله جبری ریکاتی باید در هر گام زمانی به‌دست آمده و حل شود.

دلیل کاربرد زیاد روش SDRE در سیستم‌های مختلف، حفظ ویژگی‌های غیرخطی سیستم، عملکرد بهینه، انعطاف‌پذیری در طراحی و ساختار مقاوم آن است. همچنین، آنالیز حساسیت کنترل‌کننده پیشنهادی نسبت به تغییر پارامترهای کنترل‌کننده مورد بررسی قرار می‌گیرد.

در ادامه با فرض وجود نایقینی بر روی پارامترهای مدل پاسخ کنترل‌کننده پیشنهادی به عدم قطعیت پارامتری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و در پایان مقایسه بین نتایج به‌دست‌آمده و نتایج مقاله‌ای که مدل رشد تومور سرطانی از آن استخراج شده است انجام می‌شود.

مهم‌ترین ویژگی‌های مقاله مذکور را می‌توان در نظر گرفتن هم‌زمان دو ورودی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی، استفاده از یک مدل جدید بر اساس برهمکنش بین رشد تومور و سیستم ایمنی بدن (با ملاحظه مدل خطر در سیستم ایمنی) برای مدل رشد تومورهای سرطانی (برگرفته از [۲۱]) و بررسی مقاومت‌بودن روش پیشنهادی SDRE بر روی مدل رشد تومور، در نظر گرفت.

امروزه سرطان‌ها یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر انسان‌ها محسوب می‌شوند. از این‌رو، مطالعه و تحقیق در مورد این بیماری از دیرباز مورد توجه محققان بوده است. راه‌های مختلفی مانند جراحی، پرتودرمانی، ایمنی‌درمانی، شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی و گرمادرمانی برای درمان این بیماری (برحسب نوع سرطان و شرایط بیمار) وجود دارد [۱]. یکی از مؤثرترین درمان‌هایی که برای سرطان پیشنهاد می‌شود، یک درمان ترکیبی شامل شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی است. به‌دلیل اینکه دارویی که در درمان شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، نه تنها سلول‌های سرطانی بلکه سلول‌های سالم را نیز از بین می‌برد، باید از حد مشخصی از دارو استفاده کرد. همچنین به‌دلیل اثرات مخرب ذکر شده و اثرات مقاومت دارویی، لازم است حتی‌الامکان درمان در بازه زمانی محدودی صورت گیرد [۲].

استفاده از مدل‌های مختلف نظیر مدل‌سازی ریاضی و شبیه‌سازی‌های کامپیوتری می‌تواند زمان و هزینه آزمایش‌ها و تحقیقات را از طریق پیش‌بینی برخی مسائل و هدفمند کردن آن‌ها تا حد زیادی کاهش دهد، از انجام آزمایش‌ها و تحقیقات بی‌هدف و پرهزینه جلوگیری نماید و راه‌های نوینی پیش روی محققین پزشکی قرار دهد.

مدل‌های رشد تومور توسط بیولوژیست‌ها، ریاضی‌دانان و مهندسی‌ن به‌منظور تجزیه و تحلیل دینامیک رشد تومور و طراحی و توسعه رویکردهای درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. تاکنون مدل‌های زیادی برای درک رفتار سرطان ارائه شده که هدف کلی اکثر آن‌ها به‌دست‌آوردن معادلاتی بوده است تا بتوانند رشد سرطان و عوامل مؤثر بر آن را نمایش دهند. مدل‌های ریاضی رشد و تکثیر سلولی می‌توانند به شبیه‌سازی رفتار سلول‌های سرطانی در تقابل با سلول‌های سالم، دستگاه ایمنی بدن و داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان سرطان و نیز تخمین و اندازه‌گیری میزان سمیت داروها و تأثیرات آن‌ها بر روی بافت‌های سالم بپردازند. بدیهی است پروتکل درمانی طراحی‌شده زمانی قابل اعتماد خواهد بود که مدل ریاضی مورد استفاده، رفتار سیستم را هرچه دقیق‌تر شبیه‌سازی کند.

مطالعات صورت‌گرفته نشان می‌دهد پس از طرح روش شیمی‌درمانی به‌عنوان یک مسئله کنترل بهینه و بیان کاربردهای تئوری کنترل بهینه در شیمی‌درمانی سرطان، کاربرد شیمی‌درمانی در درمان سرطان سینه مورد بررسی قرار گرفت [۳]. سپس در [۴] مدل‌سازی ریاضی تحویل دارو مورد مطالعه قرار گرفت و یک راهکار بهینه برای شیمی‌درمانی سرطان ارائه شد. در [۵، ۶] برنامه‌های شیمی‌درمانی مربوط به برنامه‌های کلینیکی مورد بررسی قرار گرفت و نقاط ضعف آن‌ها ارائه گردید. یک مدل کنترل بهینه دو دارویی شیمی‌درمانی برای درمان سرطان خون در [۷] ارائه شد.

در [۸]، یک مدل کنترل بهینه به‌منظور پیدا کردن بازدارنده‌های آنژیوژنیک و برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی به‌طور هم‌زمان، معرفی

$$\frac{dD}{dt} = \kappa - \beta D + \frac{p_3 DL}{g_3 + L} - k_d MD \quad (۴)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_1 I + \lambda DV_1(t) \quad (۵)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_M(t) \quad (۶)$$

$$W(T, L) = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l} \quad (۷)$$

این معادلات شرایط اولیه عمومی (۸) را دارند.

$$T(0) = T_0 > 0, L(0) = L_0 > 0, N(0) = N_0 > 0 \quad (۸)$$

$$, D(0) = D_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, M(0) = 0$$

۲-۱- حالت بدون درمان

برای بررسی رفتار سیستم در غیاب درمان، معادلات سیستم به فرم (۹)-(۱۳) در نظر گرفته شده است.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - W(T, L)T \quad (۹)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL - qLT - uL^2 + rTN + eDL + \frac{P_1 IL}{g_1 + I} \quad (۱۰)$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - fN - pNT + \frac{p_2 IN}{g_2 + I} \quad (۱۱)$$

$$\frac{dD}{dt} = \kappa - \beta D + \frac{p_3 DL}{g_3 + L} \quad (۱۲)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_1 I \quad (۱۳)$$

۲-۲- نقاط تعادل

در این بخش ابتدا نقاط تعادل سیستم در حالت بدون درمان (معادلات (۹)-(۱۳) مورد بررسی قرار می‌گیرد. تعیین نقاط تعادل برای این سیستم غیرخطی به کمک نرم‌افزار Matlab صورت گرفته و از بین جواب‌های به‌دست‌آمده، سه پاسخی که از نظر بیولوژیکی معقول و منطقی است، در جدول ۱ ارائه شده است. نقاط تعادل به‌دست‌آمده به ترتیب به‌عنوان نقطه تعادل بدون تومور (E_1)، نقطه تعادل در حالت مقدار متوسط تومور (E_2) و نقطه تعادل در حالت مقدار زیاد تومور (E_3) اشاره شده است.

جدول ۱: نقاط تعادل در حالت بدون درمان [۲۱]

تعادل‌ها	T	L	N	D	I
E_1	۰	۶/۶۶	۰/۳۱۵۵۳۳۹۸۰۶×۱۰ ^۶	۲۰۰	۰
E_2	۴۷۳۸۳/۴۰۱۸۶	۲۵/۷۵۲	۰/۲۸۲۹۸۸۰۲۱۵×۱۰ ^۶	۲۰۰	۰
E_3	۰/۹۷۸۷۴۲۳۳۵۳×۱۰ ^۳	۷۲/۳۷۸	۱۳۲/۵۷۳	۲۰۰	۰

پس از مقدمه مطرح شده، در بخش دوم، ابتدا مدل ریاضی غیرخطی رشد تومور با در نظر گرفتن دو ورودی مطرح شده و سپس مدل سرطان در غیاب درمان تحلیل خواهد شد. در بخش سوم تئوری کنترل بهینه SDRE شرح داده می‌شود. در بخش چهارم کنترل‌کننده بهینه SDRE برای مدل سرطان طراحی خواهد شد و نتایج شبیه‌سازی به‌ازای حالات مختلف در بخش پنجم نشان داده می‌شود. همچنین بررسی میزان مقاومت روش پیشنهادی به عدم قطعیت‌های موجود و مقایسه با دیگر روش‌ها در این بخش مطرح می‌شود. در پایان نتایج شبیه‌سازی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

۲-۲- مدل ریاضی رشد تومور

انتخاب یک مدل مناسب که توانایی توصیف کامل ویژگی‌های رفتار رشد تومور سرطانی برحسب ورودی‌های درمانی را داشته باشد، بسیار حائز اهمیت است. مدلی که در این تحقیق از آن بهره گرفته شده است مدل مطرح‌شده در [۲۱] است. مدل، جنبشی از چهار جمعیت، سلول‌های تومور و سه نوع از سلول‌های ایمنی را توصیف می‌کند. یک غلظت سیتوکین اینترلوکین ۱۲ و نیز یک غلظت داروی شیمی‌درمانی به‌عنوان غلظت‌های دارویی در جریان خون با استفاده از یک سری معادلات دیفرانسیل معمولی بیان شده است. ویژگی اصلی مدل در نظرگرفتن برهمکنش بین رشد تومور و سیستم ایمنی بدن (با ملاحظه مدل خطر در سیستم ایمنی) است. مدل خطر بر اساس این ایده بنا نهاده شده که سیستم ایمنی تفاوتی بین سلول خودی و غیرخودی قائل نیست بلکه تمایز بر اساس سلول‌های ایمن و خطرناک است. معیار تشخیص، سیگنال‌های هشدار است که توسط سلول یا بافت آسیب‌دیده و یا تحت استرس به وجود می‌آید. متغیرهای فضای حالت این مدل که شامل جمعیت سلول‌ها و غلظت‌ها می‌باشد به‌شرح زیر است:

- $T(t)$: جمعیت سلول‌های تومور
 - $L(t)$: جمعیت سلول $CD8^+T$ فعال
 - $N(t)$: کل جمعیت سلول‌های NK
 - $D(t)$: جمعیت سلول‌های دندریتیک بالغ
 - $I(t)$: غلظت IL-12
 - $M(t)$: غلظت داروی شیمی‌درمانی در جریان خون
- تعامل بین این متغیرها به فرم معادلات (۱)-(۷) است.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - W(T, L)T - k_t MT \quad (۱)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL - qLT - uL^2 + rTN + eDL + \frac{P_1 IL}{g_1 + I} - k_l ML \quad (۲)$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - fN - pNT + \frac{p_2 IN}{g_2 + I} - k_n MN \quad (۳)$$

۳-۲- تجزیه و تحلیل پایداری

یکی از روش‌های بررسی پایداری نقاط تعادل سیستم غیرخطی، بررسی پایداری سیستم خطی‌شده، حول نقطه تعادل است که آن را با محاسبه مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین برای سیستم در هر نقطه تعادل می‌توان انجام داد. ماتریس ژاکوبین برای سیستم (۹)-(۱۳) به صورت (۱۴) است.

$$J = \begin{bmatrix} F_{11} & F_{12} & F_{13} & 0 & 0 \\ F_{21} & F_{22} & F_{23} & F_{24} & F_{25} \\ F_{31} & 0 & F_{33} & 0 & F_{35} \\ 0 & F_{42} & 0 & F_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_i \end{bmatrix}$$

$$F_{11} = a - 2abT - cN - \frac{(1-l)dsL^l T^l + dL^{2l}}{(sT^l + L^l)^2}$$

$$F_{12} = -\frac{dslL^{l-1}T^{l+1}}{(sT^l + L^l)^2}, F_{13} = -cT, F_{21} = -qL + rN$$

$$F_{22} = -m - qT - 2uL + \frac{p_1 I}{g_1 + I} + eD, F_{23} = rT \quad (14)$$

$$F_{24} = eL, F_{25} = \frac{p_1 g_1 L}{(g_1 + I)^2}, F_{31} = -pN$$

$$F_{33} = -f - pT + \frac{p_2 I}{g_2 + I}, F_{35} = \frac{p_2 g_2 N}{(g_2 + I)^2}$$

$$F_{42} = \frac{p_3 g_3 D}{(g_3 + L)^2}, F_{44} = -\beta + \frac{p_3 L}{g_3 + L}$$

مقدار عددی ماتریس ژاکوبین برای سه نقطه تعادل (E_1 ، E_2 و E_3) به ترتیب به صورت J_1 ، J_2 و J_3 به دست می‌آید.

مقادیر ویژه J_1 و J_2 در جدول ۲ نشان داده شده است. برای E_1 و E_3 مقادیر ویژه همیشه منفی هستند و در نتیجه این دو نقطه همواره پایدار هستند، با این وجود برای E_2 مقدار ویژه مثبت هم وجود دارد، در نتیجه E_2 ناپایدار است.

$$J_1 = \begin{bmatrix} -4.9019 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0347 & -19.98 & 0 & 0.666 & 0 \\ -0.0316 & 0 & -0.0412 & 0 & 0.0079 \\ 0 & 0 & 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -10 \end{bmatrix} \quad (15)$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} 0.0708 & -130.304 & -0.0153 & 0 & 0 \\ 0.0311 & -134.5325 & 0.0052 & 2.5752 & 0 \\ -0.0283 & 0 & -0.0459 & 0 & 0.0071 \\ 0 & 0 & 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -10 \end{bmatrix} \quad (16)$$

$$J_3 = \begin{bmatrix} -0.199468 & -2646.8323 \\ 0.00001458 & -414.6248 \\ -0.0000133 & 0 \\ 0 & 0.00000125 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (17)$$

$$\begin{bmatrix} -316.13387 & 0 & 0 \\ 107.6617 & 7.2378 & 0.0000018 \\ -97.9155 & 0 & 0.00000332 \\ 0 & -0.4999995 & 0 \\ 0 & 0 & -10 \end{bmatrix}$$

جدول ۲: مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین به ازای تعادلهای مختلف [۲۱]

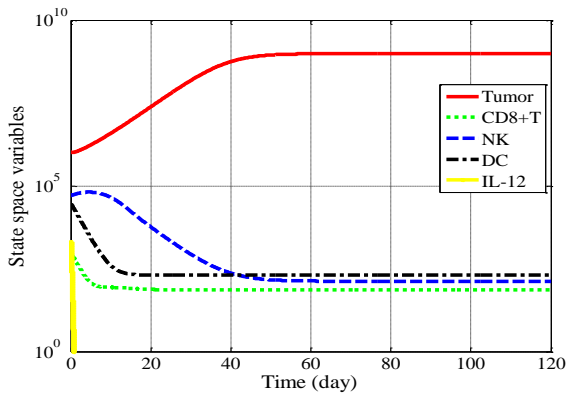
تعادل‌ها	λ_1	λ_2	λ_3	λ_4	λ_5
E_1	-۰/۵	-۱۹/۹۸	-۰/۰۴۱۲	-۴/۹۰۱۹	-۱۰
E_2	-۱۳۴/۵۰۲۴	۰/۰۴۶۳	-۰/۰۵۲۱	-۰/۵	-۱۰
E_3	-۴۱۴/۶۲۴۷	-۹۷/۹۱۵۶	-۰/۱۹۹۴	-۰/۵	-۱۰

۴-۲- پاسخ سیستم ایمنی بدن به تومور در حالت بدون درمان

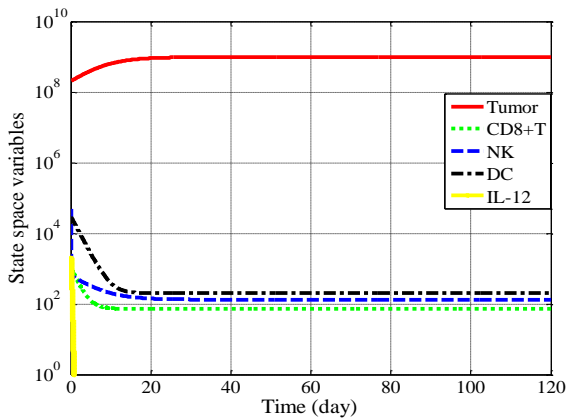
در این بخش، عملکرد سیستم ایمنی بدن در مواردی که هیچ درمان خارجی داده نشود مورد تحلیل قرار می‌گیرد. به ازای حالت‌های اولیه مختلف، خروجی‌های متفاوتی حاصل می‌شود. در درمان مناسب، تومور از بین رفته؛ یعنی جمعیت تومور به حالت تعادل بدون تومور که پایدار است همگرا خواهد شد. در مقابل، زمانی که جمعیت تومور به یک مقدار زیادی رشد کرده باشد به نقطه تعادل در حالت مقدار زیاد تومور که پایدار است همگرا می‌شود. بنابراین، در این حالت باید از درمان‌های قوی‌تری یعنی درمان ترکیبی (تجویز هم‌زمان ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) بهره گرفت. شبیه‌سازی با چهار حالت اولیه مختلف در نظر گرفته شده است.

حالت اول، زمانی است که جمعیت سلول‌های تومور از نظر بالینی غیرقابل مشاهده و سیستم ایمنی بدن سالم است (به صورت «کوچک (سالم)» معرفی شده است)، در حالت دوم، جمعیت سلول‌های تومور از نظر بالینی غیرقابل مشاهده ولی سیستم ایمنی بدن تخلیه شده است (به صورت «کوچک (تخلیه شده)» معرفی شده است)، در حالت سوم جمعیت سلول‌های تومور قابل تشخیص است (به صورت «قابل تشخیص» معرفی شده است) و حالت چهارم که در آن جمعیت سلول‌های تومور بسیار بزرگ است (به صورت «بزرگ» معرفی شده است) که تمام این شرایط اولیه در جدول ۳ آورده شده است.

در حالت بدون درمان، مجموعه شرایط اولیه «کوچک (سالم)» باعث می‌شود که تومور پس از مهار خود سیستم ایمنی به تعادل بدون تومور کشیده شود؛ و تومور از بین برود. باین‌حال، تومور با شرایط اولیه «قابل تشخیص» به سمت نقطه تعادل در حالت مقدار زیاد تومور رشد خواهد کرد، پس در این حالت سیستم ایمنی قادر به از بین بردن تومور نیست. هر دو مورد به ترتیب در شکل‌های ۱ و ۳ نشان داده شده است.



شکل ۳: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه قابل تشخیص



شکل ۴: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه بزرگ

۳- تئوری کنترل بهینه SDRE

تاکون روش‌های مختلفی برای کنترل بهینه در سیستم‌های غیرخطی در نظر گرفته شده است [۲۲-۲۴]. یکی از روش‌های کنترل بهینه در سیستم‌های غیرخطی روش کنترل بهینه SDRE است. این روش علاوه بر پایداری، عملکرد مناسبی داشته و مقاوم بودن را در دامنه وسیعی از سیستم‌های غیرخطی تضمین می‌کند. یک سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان و مشاهده‌پذیر را به فرم (۱۸) در نظر بگیرید [۱۶، ۲۵].

$$\dot{X} = F(X) + G(X)U \quad (18)$$

در این معادله $X \in R^n$ متغیرهای حالت سیستم و $U \in R^m$ ورودی سیستم است. همچنین، بدون از دست رفتن کلیت فرض می‌شود که $F(0)=0$ باشد. سیستم (۱۸) را می‌توان به فرم شبه‌خطی (۱۹) نوشت.

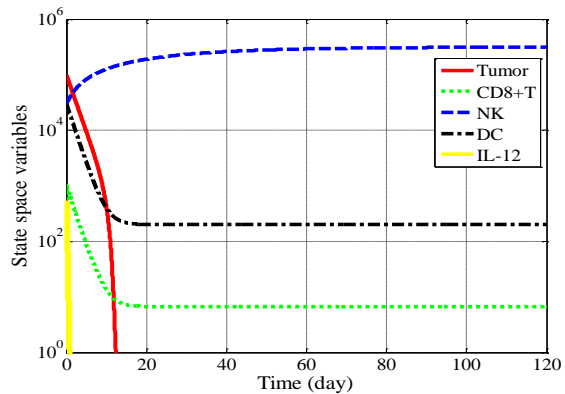
$$\dot{X} = A(X)X + B(X)U \quad (19)$$

در این معادله، $G(X)=B(X)$ و $F(X)=A(X)X$ است. در معادله (۱۹)، $A(X) \in R^{n \times n}$ و $B(X) \in R^{n \times m}$ ماتریس‌های ضرایب وابسته حالت هستند، با این ماتریس‌های ضرایب وابسته حالت سیستم‌های غیرخطی به فرم معادله (۱۸) به فرم شبه‌خطی (۱۹) تبدیل می‌شوند.

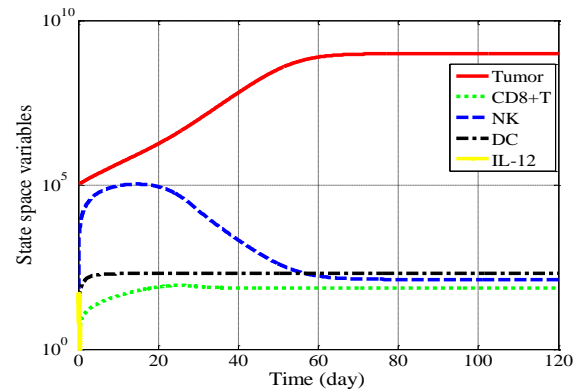
علاوه بر این، شکل ۲ نشان می‌دهد که یک سیستم ایمنی ضعیف قادر به گشتن تومور در یک اندازه کوچکی از تومور نیست، زیرا بدن آسیب‌پذیر شده است. همچنین، سیستم ایمنی قادر به از بین بردن یک تومور با شرایط اولیه «بزرگ» نیست که این شرایط در شکل ۴ نشان داده شده است.

جدول ۳: شرایط اولیه برای شبیه‌سازی‌ها [۲۱]

	T_0	L_0	N_0	D_0	I_0	M_0
کوچک (سالم)	10^4	10^4	10^4	10^4	10^4	۰
کوچک (تخلیه)	10^4	10^1	10^1	10^1	10^1	۰
قابل تشخیص	10^6	10^2	10^4	10^4	10^2	۰
بزرگ	10^8	10^2	10^4	10^4	10^2	۰



شکل ۱: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه کوچک (سالم)



شکل ۲: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه کوچک (تخلیه‌شده)

با توجه به نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی، برای از بین بردن تومور در اندازه‌های بزرگ و همچنین در مواردی که سیستم ایمنی تخلیه شده باید از درمان ترکیبی (تجویز هم‌زمان ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) بهره گرفت.

$$\begin{cases} \dot{X} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = \mathbf{A}(X)X + \mathbf{B}(X)U \\ \dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial X} \\ 0 = \frac{\partial H}{\partial U} = \mathbf{R}(X)U + \mathbf{B}^T(X)\lambda \end{cases} \quad (25)$$

از جمله آخر (۲۵) ورودی کنترل بهینه به صورت معادله (۲۶) استخراج می‌شود.

$$\begin{aligned} \mathbf{R}(X)U + \mathbf{B}^T(X)\lambda &= 0 \\ \Rightarrow U(X) &= -\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\lambda \end{aligned} \quad (26)$$

با به کار بردن تئوری LQR و با فرض بردار حالت الحاقی به صورت $\lambda = P(X)X$ ، در نهایت ورودی کنترلی به صورت رابطه (۲۷) به دست می‌آید، که همان قانون کنترل فیدبک است.

$$U(X) = -\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\mathbf{P}(X)X \quad (27)$$

رابطه (۲۷) کنترل فیدبک با ماتریس بهره فیدبکی است که از رابطه (۲۸) به دست می‌آید.

$$\mathbf{K}(X) = -\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\mathbf{P}(X) \quad (28)$$

در معادله (۲۸)، ماتریس $\mathbf{P}(X)$ ماتریسی مثبت معین و متقارن است که از حل معادله جبری ریکاتی (۲۹) به دست می‌آید.

$$\begin{aligned} \mathbf{A}^T(X)\mathbf{P}(X) + \mathbf{P}(X)\mathbf{A}(X) \\ - \mathbf{P}(X)\mathbf{B}(X)\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\mathbf{P}(X) + \mathbf{Q}(X) &= 0 \end{aligned} \quad (29)$$

برای حل معادله (۲۹) باید جفت ماتریس‌های $\mathbf{A}(X)$ و $\mathbf{B}(X)$ کنترل پذیر باشند. به دلیل اینکه ماتریس‌های معادله (۲۹) با تغییر متغیرهای حالت تغییر می‌کنند، بنابراین این معادله باید در هر گام زمانی حل شود تا بتوان ورودی را در هر لحظه محاسبه کرد. دینامیک حاکم بر سیستم حلقه بسته از رابطه (۳۰) به دست می‌آید.

$$\dot{X} = (\mathbf{A}(X) - \mathbf{B}(X)\mathbf{K}(X))X \quad (30)$$

مباحث تکمیلی‌تر در خصوص روش طراحی SDRE در [۲۵] ارائه شده است. همچنین، بحث پایداری سیستم با کنترل کننده SDRE در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته و شرایط مختلفی برای این سیستم‌ها مطرح شده است. به عنوان مثال در [۲۶] اثبات پایداری مجانبی کلی سیستم با کنترل کننده SDRE در شرایط مختلف (محدود کردن ماتریس‌های ضرایب وزنی، سیستم‌های اسکالر، سیستم‌های چندمتغیره با ماتریس ضرایب وزنی حلقه بسته متقارن، وجود ماتریس‌های $\mathbf{R}(x)$ و $\mathbf{B}(x)$ ثابت و $\mathbf{B}(x)$ متقارن و غیرمنفرد)

این ماتریس‌ها منحصر به فرد نیستند. مثلاً اگر $F(X) = \mathbf{A}_1(X)X$ و $F(X) = \mathbf{A}_2(X)X$ دو فرم مختلف از نمایش سیستم باشند، در قالب (۲۰) فرم جدیدی برای $\mathbf{A}(X)$ به دست می‌آید.

$$\mathbf{A}(X) = \alpha \mathbf{A}_1(X) + (1 - \alpha) \mathbf{A}_2(X) \quad (20)$$

در معادله (۲۰)، α یک مقدار اسکالر است. این موضوع یکی از مزایای کنترل SDRE است که درجه آزادی را در طراحی بالا می‌برد. با این حال، بهتر است حالتی انتخاب شود که ماتریس‌های $\mathbf{A}(X)$ و $\mathbf{B}(X)$ کنترل پذیر باشند. ماتریس کنترل پذیری از رابطه (۲۱) به دست می‌آید.

$$\begin{aligned} \Phi_c(X) &= \begin{bmatrix} \mathbf{B}(X) & \mathbf{A}(X)\mathbf{B}(X) & \dots \\ \mathbf{A}^{n-2}(X)\mathbf{B}(X) & \mathbf{A}^{n-1}(X)\mathbf{B}(X) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (21)$$

سیستم غیرخطی (۱۸) به شرطی کنترل پذیر است که ماتریس $\Phi_c(X)$ به ازای تمامی نقاط، در مسیر حرکت سیستم، رتبه کامل باشد. هدف کنترل SDRE این است که تمامی متغیرهای حالت سیستم را به صفر برده و تابع هزینه (۲۲) را کمینه کند.

$$J = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} (X^T \mathbf{Q}(X)X + U^T \mathbf{R}(X)U) dt \quad (22)$$

معادله انتگرالی (۲۲) موسوم به فرم مجذوری یا درجه دوم است، که در آن $\mathbf{Q}(X) \in R^{n \times n}$ و $\mathbf{R}(X) \in R^{m \times m}$ ماتریس‌های وزنی وابسته حالت هستند که به ازای همه مقادیر X ، رابطه (۲۳) را برآورده می‌کنند. فرض می‌شود که $\mathbf{Q}(X)$ و $\mathbf{R}(X)$ متقارن اند و $\mathbf{R}(X)$ معین است.

$$\mathbf{Q}(X) \geq 0, \mathbf{R}(X) > 0 \quad (23)$$

انتخاب ماتریس‌های وزنی $\mathbf{Q}(X)$ و $\mathbf{R}(X)$ نقش مهمی در عملکرد سیستم کنترلی دارند. انتخاب ماتریس‌های وزنی بر کارایی کنترل در روش LQR اثرگذار است. مقادیر بزرگ $\mathbf{Q}(X)$ باعث بزرگ شدن اثر ورودی بر متغیرهای حالت می‌شود. هر چه که $\mathbf{R}(X)$ کوچک‌تر انتخاب شود منجر به افزایش یافتن مقدار ورودی خواهد شد. ماتریس همیلتونین برای مسائل کنترل به صورت رابطه (۲۴) است.

$$\begin{aligned} \mathbf{H}(X, U, \lambda) &= \frac{1}{2} (X^T \mathbf{Q}(X)X + U^T \mathbf{R}(X)U) \\ &+ \lambda^T (\mathbf{A}(X)X + \mathbf{B}(X)U) \end{aligned} \quad (24)$$

در معادله (۲۴)، λ ضریب لاگرانژ است. با اعمال اصل حداکثری پونتریاگین رابطه (۲۵) به دست می‌آید. ^۶

$$\frac{dX_4}{dt} = \kappa - \beta(X_4 + 200) + \frac{p_3(X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))(X_4 + 200)}{g_3 + (X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))} \quad (36)$$

$$-k_d X_6 (X_4 + 200) \quad (37)$$

$$\frac{dX_5}{dt} = -\mu_i X_5 + \lambda(X_4 + 200)V_I(t) \quad (37)$$

$$\frac{dX_6}{dt} = -\gamma X_6 + V_M(t) \quad (38)$$

در روش SDRE لازم است معادلات (۳۳)-(۳۸) به فرم شبه خطی (۱۹) نمایش داده شوند. برای این منظور باید سیستم به ماتریس‌های $\mathbf{A}(x)$ و $\mathbf{B}(x)$ تفکیک شود.

$$\mathbf{A}(x) = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 & -cX_1 & 0 & 0 & -k_t X_1 \\ A_{21} & A_{22} & 0 & A_{24} & A_{25} & A_{26} \\ -p \frac{\alpha}{f} & 0 & A_{33} & 0 & A_{35} & A_{36} \\ 0 & A_{42} & 0 & A_{44} & 0 & A_{46} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_i & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix} \quad (39)$$

$$A_{11} = a(1 - bX_1) - c \frac{\alpha}{f} - W$$

$$A_{21} = -q(\frac{-m+200e}{u}) + r \frac{\alpha}{f} - qX_2 + rX_3$$

$$A_{22} = -m - uX_2 - 2u(\frac{-m+200e}{u})$$

$$+ \frac{p_1 X_5}{g_1 + X_5} + eX_4 + 200e$$

$$A_{24} = e(\frac{-m+200e}{u})$$

$$A_{25} = \frac{p_1}{g_1 + X_5} (\frac{-m+200e}{u})$$

$$A_{26} = -k_l \left((\frac{-m+200e}{u}) + X_2 \right)$$

مرور شده و پایداری سیستم با کنترل کننده SDRE بر روی یک کلاس از سیستم‌های مرتبه دوم با تنظیم پارامترهای وزنی به اثبات رسیده و نتایج تحلیلی تخمین ناحیه جذب مطرح شده است.

۴- طراحی کنترل کننده برای مدل رشد تومور

در این بخش روش کنترل بهینه SDRE روی مدل رشد تومور اعمال می‌شود. برای این منظور، لازم است معادلات سیستم را به فرم شبه خطی نوشت. بنابراین معادلات به نقطه تعادل بدون تومور انتقال یافته و دوباره بازنویسی می‌شود. متغیرهای حالت جدید به صورت رابطه (۳۱) می‌باشند:

$$X_1 = T, X_2 = L - (\frac{-m+200e}{u}), \quad (31)$$

$$X_3 = N - \frac{\alpha}{f}, X_4 = D - 200, X_5 = I, X_6 = M$$

سیستم معادلات به صورت روابط (۳۲)-(۳۸) در می‌آید:

$$W = d \frac{\left((X_2 + (\frac{-m+200e}{u})) / X_1 \right)^l}{s + \left((X_2 + (\frac{-m+200e}{u})) / X_1 \right)^l} \quad (32)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = aX_1(1 - bX_1) - c(X_3 + \frac{\alpha}{f})X_1 \quad (33)$$

$$-WX_1 - k_t X_6 X_1$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -m(X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))$$

$$-q(X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))X_1 - u(X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))^2$$

$$+ rX_1(X_3 + \frac{\alpha}{f}) + e(X_4 + 200)(X_2 + (\frac{-m+200e}{u})) \quad (34)$$

$$+ \frac{p_1 X_5}{g_1 + X_5} (X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))$$

$$-k_l X_6 (X_2 + (\frac{-m+200e}{u}))$$

$$\frac{dX_3}{dt} = \alpha - f(X_3 + \frac{\alpha}{f}) - p(X_3 + \frac{\alpha}{f})X_1 \quad (35)$$

$$+ \frac{p_2 X_5}{g_2 + X_5} (X_3 + \frac{\alpha}{f}) - k_n X_6 (X_3 + \frac{\alpha}{f})$$

$$J = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} (X^T Q X + U^T R U) dt \quad (44)$$

در این پژوهش از کنترل SDRE و الگوریتم LQR برای تعیین بهینه میزان داروی مصرفی استفاده شده است. ماتریس Q برای تابع هزینه (۴۴) به صورت رابطه (۴۵) در نظر گرفته می‌شود.

$$Q = \begin{bmatrix} 100 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1 \end{bmatrix} \quad (45)$$

به‌منظور اثر بیشتر داروی مصرفی بر جمعیت سلول‌های تومور، وزن مربوط به این متغیر حالت در ماتریس Q بسیار بزرگ‌تر از بقیه انتخاب شده است. همچنین، برای متغیرهای حالت مربوط به غلظت IL-12 و غلظت داروی شیمی‌درمانی وزن‌های اندکی برای اثر بیشتر ورودی بر این متغیرهای حالت در نظر گرفته شده است.

۵- نتایج شبیه‌سازی

در این قسمت نتایج شبیه‌سازی روش SDRE به‌منظور تعیین میزان بهینه دوز داروهای شیمی‌درمانی و ایمن‌درمانی ارائه خواهد شد. شبیه‌سازی‌ها شامل سه بخش است. در ابتدا نتایج بر روی مدل اصلی سیستم و در سه حالت مختلف ماتریس‌های وزنی ارائه می‌گردد. سپس با در نظر گرفتن نایقینی بر روی پارامترهای مدل، میزان مقاومت روش ارزیابی می‌گردد. در انتها به‌منظور بررسی عملکرد روش پیشنهادی، مقایسه صورت می‌گیرد. لازم به‌ذکر است که نتایج پیاده‌سازی روش SDRE بر روی مدل شبه خطی منتج از معادلات مربوطه (۱۹) صورت گرفته است.

یکی از مهم‌ترین دلایل استفاده از رویکرد بهینه در حل مسئله رشد تومور کاهش میزان تزریق داروهای شیمی‌درمانی و ایمن‌درمانی است که منجر به کاهش اثر سمیت دارو بر روی سلول‌های سالم می‌شود. بنابراین لازم است بر روی میزان تزریق این دو دارو محدودیت‌هایی به‌صورت (۴۶) انتخاب شود [۱۶].

$$\begin{cases} 0 \leq V_M(t) \leq 5 \\ 0 \leq V_I(t) \leq 5 \times 10^5 \end{cases} \quad (46)$$

۵-۱- نتایج شبیه‌سازی روی مدل اصلی

یکی از مهم‌ترین مزیت‌های روش SDRE انعطاف‌پذیری در طراحی است که منجر به داشتن انتخاب‌های متعدد برای ماتریس‌های وزنی می‌شود. در ادامه، برای نشان‌دادن اثر ماتریس‌های وزنی، سه حالت مختلف برای ماتریس وزنی مربوط به ورودی در نظر گرفته شده است. همان‌طور که قبلاً بیان شد هر چه مقدار وزن R بیشتر باشد مقدار

$$A_{33} = -f - pX_1 + \frac{p_2 X_5}{g_2 + X_5}$$

$$A_{35} = \left(\frac{p_2}{g_2 + X_5} \right) \frac{\alpha}{f}$$

$$A_{36} = -k_n \left(X_3 + \frac{\alpha}{f} \right)$$

$$A_{42} = \frac{200p_3}{g_3 + \left(X_2 + \left(\frac{-m + 200e}{u} \right) \right)} \quad (40)$$

$$A_{44} = \frac{p_3 \left(X_2 + \left(\frac{-m + 200e}{u} \right) \right)}{g_3 + \left(X_2 + \left(\frac{-m + 200e}{u} \right) \right)} - \beta$$

$$A_{46} = -k_d (X_4 + 200)$$

$$B(x) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ B_{51} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (41)$$

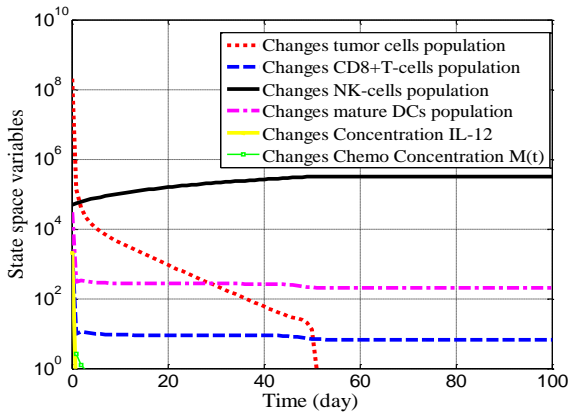
$$B_{51} = \lambda (X_4 + 200) \quad (42)$$

همان‌گونه که قبلاً نیز ذکر شد، شرط کافی برای پایدارپذیری سیستم آن است که ماتریس کنترل‌پذیری (رابطه (۲۱)) رتبه کامل باشد. به این منظور ماتریس کنترل‌پذیری به‌صورت (۴۳) تشکیل می‌شود.

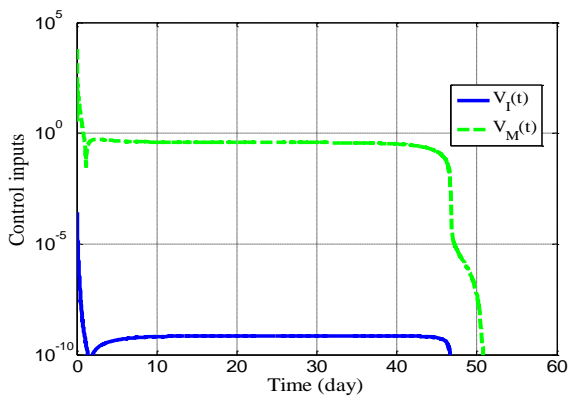
$$\Phi_c(x) = \begin{bmatrix} B(x) & A(x)B(x) & \dots & A^5(x)B(x) \end{bmatrix} \quad (43)$$

درمیان ماتریس کنترل‌پذیری مخالف صفر بوده و این ماتریس دارای رتبه کامل است. بنابراین امکان طراحی کنترل‌کننده SDRE وجود دارد.

در اعمال روش SDRE روی مدل رشد تومور، کاهش سلول‌های سرطانی در حین درمان، نابودی کامل سلول‌های سرطانی در پایان درمان و کاهش میزان داروهای از اهداف اصلی کنترل است. نابودی کامل سلول‌های سرطانی زمانی میسر می‌شود که سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور خود به پایداری برسد. در سیستم استفاده شده در این مقاله نقطه تعادل بدون تومور پایدار است، بنابراین مسیر حرکت سیستم همواره حول نقطه تعادل بدون تومور هدایت می‌شود؛ از این‌رو، درمان در زمان محدود میسر خواهد شد. تابع هزینه مورد استفاده، برحسب داروهای مصرفی (ورودی‌ها) و جمعیت سلول‌های تومور وزن‌دهی می‌شود و سپس حل بهینه‌ای به دست می‌آید که تابع هزینه (۴۴) را کمینه می‌کند.



شکل ۷: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت دوم



شکل ۸: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت دوم

پاسخ سیستم به کنترل اعمالی در شکل ۷ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود تومور در کمتر از ۵۰ روز به میزان قابل قبولی، با استفاده از پروتکل درمانی ارائه‌شده کاهش یافته است (نمودار قرمز رنگ). شکل ۸ ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در این حالت را نشان می‌دهد.

حالت سوم: در این حالت از ماتریس R به صورت (۴۹) استفاده شده است.

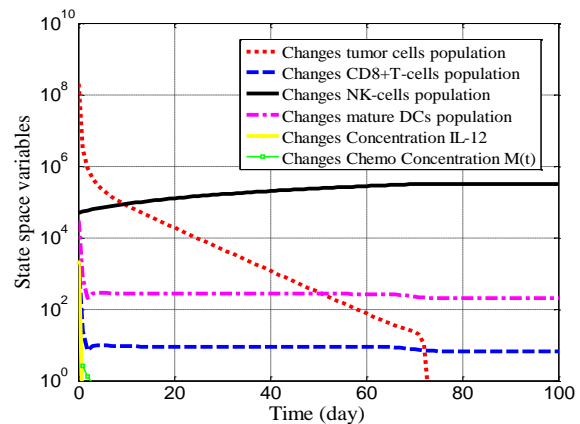
$$R = \begin{bmatrix} 2.8 \times 10^{14} & 0 \\ 0 & 2.8 \times 10^{14} \end{bmatrix} \quad (49)$$

پاسخ سیستم به کنترل اعمالی در شکل ۹ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تومور در کمتر از ۸۰ روز به میزان قابل قبولی، با استفاده از پروتکل درمانی ارائه‌شده کاهش یافته است (نمودار قرمز رنگ). شکل ۱۰ ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) را در این حالت نشان می‌دهد.

ورودی کمتر است و برعکس. شرایط اولیه برای شبیه‌سازی در تمام حالت‌ها همان شرایط اولیه «بزرگ» است که در جدول ۳ بیان شد. حالت اول: در این حالت از ماتریس R به صورت (۴۷) استفاده شده است.

$$R = \begin{bmatrix} 4 \times 10^{13} & 0 \\ 0 & 4 \times 10^{13} \end{bmatrix} \quad (47)$$

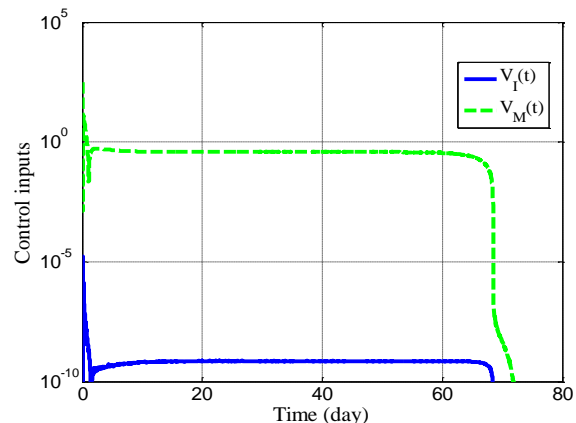
پاسخ سیستم به کنترل اعمالی در شکل ۵ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود تومور در کمتر از ۷۵ روز به میزان قابل قبولی، با استفاده از پروتکل درمانی ارائه‌شده کاهش یافته است (نمودار قرمز رنگ). شکل ۶ ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در این حالت را نشان می‌دهد.



شکل ۵: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت اول

حالت دوم: در این حالت از ماتریس R به صورت (۴۸) استفاده شده است.

$$R = \begin{bmatrix} 1 \times 10^{11} & 0 \\ 0 & 1 \times 10^{11} \end{bmatrix} \quad (48)$$



شکل ۶: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت اول

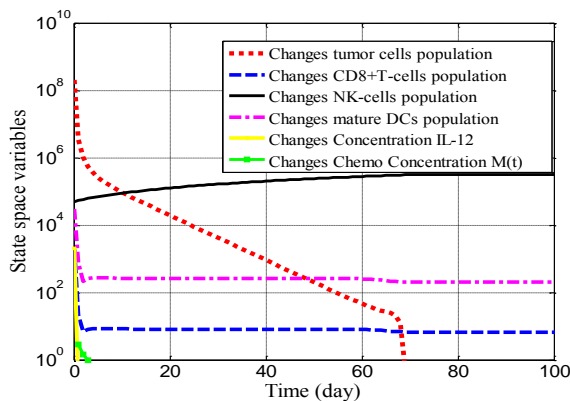
جدول ۴: مقایسه عملکرد حالت‌های مختلف

حالت سوم	حالت دوم	حالت اول	
$3/3118 \times 10^{14}$	$3/3058 \times 10^{14}$	$3/3066 \times 10^{14}$	مجموع مربعات خطا مربوط به جمعیت سلول‌های تومور
$2/5322 \times 10^{-5}$	۰/۰۰۱۷	$2/5239 \times 10^{-5}$	دوز داروی ایمنی‌درمانی مصرفی
$1/2286 \times 10^3$	$2/0086 \times 10^4$	$2/4342 \times 10^3$	دوز داروی شیمی‌درمانی مصرفی

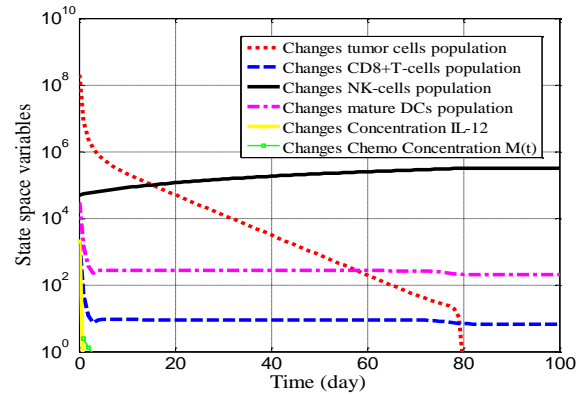
است. در حالت اول که ماتریس وزنی R مقدار متوسطی دارد، از نظر مقدار مجموع مربعات خطا مربوط به جمعیت سلول‌های تومور، مقدار ورودی (میزان داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی مصرفی) و همچنین طول دوره درمان حد متوسطی بین دو حالت دیگر به دست آمده است. در جدول ۴، مجموع مربعات خطا مربوط به جمعیت سلول‌های تومور، دوز داروی ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی مصرفی در سه حالت مطرح شده با یکدیگر مقایسه شده‌اند. با در نظر گرفتن این موضوع که در این سیستم نقطه تعادل بدون تومور پایدار است، از این پس داروهای را باید متوقف کرد؛ بنابراین درمان کامل سرطان در تمام حالت‌ها در زمان محدود میسر می‌شود.

۵-۲- نتایج شبیه‌سازی روی مدل نایقین

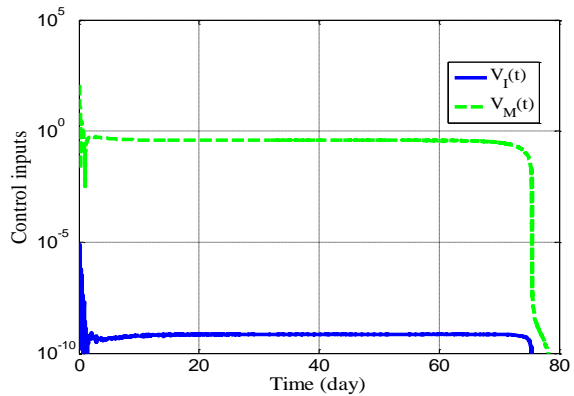
یکی از مهم‌ترین مسائل در کنترل یک چنین سیستم‌هایی، مقابله با نایقینی‌های احتمالی خواهد بود. پارامترهای مدل به دلایل زیادی می‌تواند تغییر کند. به منظور بررسی اثر نایقینی‌های موجود با فرض $\pm 10\%$ عدم قطعیت روی پارامترهای مدل [۱۹]، رفتار سیستم مجدداً بررسی شده و تغییرات متغیرهای فضای حالت و ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت عدم قطعیت به ترتیب در شکل‌های ۱۲ و ۱۳ ارائه شده است. ماتریس‌های وزنی در این حالت مشابه حالت اول فرض شده است.



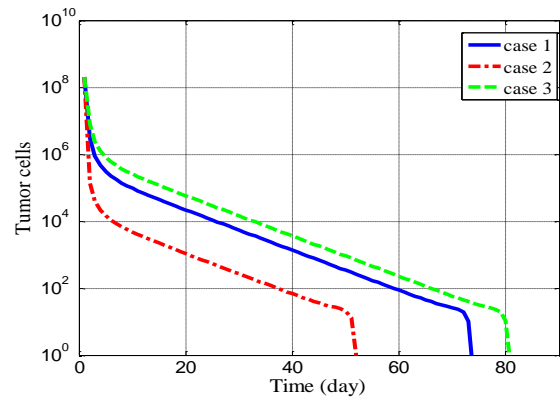
شکل ۱۲: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت دوم با در نظر گرفتن عدم قطعیت



شکل ۹: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت سوم



شکل ۱۰: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت سوم



شکل ۱۱: تغییرات جمعیت سلول‌های تومور در حالت‌های مختلف

نتایج مربوط به رشد جمعیت تومورهای سرطانی در سه حالت در شکل ۱۱ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود سیستم در حالت دوم که دارای ماتریس R کوچک‌تری نسبت به مابقی حالت‌ها است زودتر به سمت نقطه تعادل بدون تومور حرکت می‌کند، در نتیجه در این حالت طول دوره درمان نسبت به دو حالت دیگر کمتر است. ولی مقدار داروهای مصرفی در این حالت از بقیه حالت‌های ذکر شده بیشتر است. در حالت سوم مقدار داروهای مصرفی از مابقی حالت‌ها کمتر می‌باشد. به دلیل اینکه مقدار ماتریس R در این حالت بزرگ‌تر است، بنابراین سیستم دیرتر از دو حالت دیگر به سمت نقطه تعادل بدون تومور حرکت کرده و برای از بین بردن تومور به زمان بیشتری نیاز

متوقف شده است. بنابراین، میزان تزریق دارو در روش پیشنهادی کمتر از [۲۱] می‌باشد.

۶- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، کنترل بهینه SDRE بر روی مدل رشد تومور غیرخطی و چند ورودی شامل روش‌های درمانی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی اعمال شد. همچنین اثرات ماتریس‌های وزنی بر عملکرد کنترل SDRE بررسی شد و توانایی روش در مقابله با عدم قطعیت‌های احتمالی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که با استفاده از روش کنترل بهینه SDRE و تنظیم ماتریس‌های وزنی می‌توان میزان دارو دهی را تا حدود زیادی کاهش داد، در نتیجه سلامتی و کیفیت زندگی بیمار بهبود می‌یابد. با این حال هیچ روش مستقیمی برای تعیین ماتریس‌های وزنی و ماتریس‌های وابسته به حالت سیستم وجود ندارد. با توجه به اینکه در این سیستم نقطه تعادل بدون تومور پایدار است، از این پس دارو دهی را باید متوقف کرد؛ بنابراین درمان کامل سرطان در تمام حالت‌ها در زمان محدود میسر می‌شود.

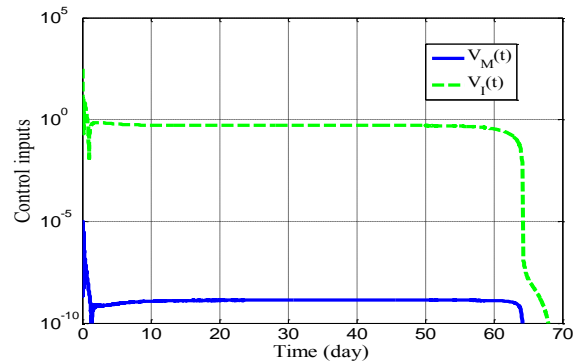
همچنین روش کنترلی ارائه شده SDRE برای در مان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی در مقایسه با روش مدل مرجع در زمان کمتر و با مصرف داروی کمتر به حالت تعادل رسیده و درمان محقق شده است. نکته قابل توجه در روش درمانی ارائه شده، پایداری نقطه تعادل بدون تومور است که در درمان سرطان در زمان محدود بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

پیوست

پارامترهای مدل مورد استفاده در این مقاله و مقدار تخمینی آن‌ها به صورت زیر است:

جدول ۵: مقادیر تخمینی پارامترها [۲۱]

پارامتر	واحد	توضیح	مقدار تخمینی
a	day^{-1}	نرخ رشد تومور	$2/00 \times 10^{-1}$
b	cells^{-1}	$1/b$ ظرفیت حمل تومور است	$1/02 \times 10^{-9}$
c	$(\text{cells} \cdot \text{day})^{-1}$	کسری از سلول‌های تومور کشته شده به وسیله سلول NK	$3/23 \times 10^{-7}$
d	day^{-1}	سطح اشباع کسری از سلول‌های تومور کشته شده به وسیله سلول‌های CD8^+T	۵
s	1	ضریب تمایلی از فرسایش تومور در عبارت W	$3/00 \times 10^{-1}$
l	1	ارائه دهنده کسری از سلول تومور کشته شده به وسیله سلول‌های CD8^+T	$\frac{2}{3}$
k_i	$\text{liter} (\text{mg} \cdot \text{day})^{-1}$	کسری از سلول‌های تومور کشته شده به وسیله شیمی‌درمانی	8×10^{-1}
k_l, k_n, k_d	$\text{liter} (\text{mg} \cdot \text{day})^{-1}$	کسری از لنفوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک کشته شده به وسیله شیمی‌درمانی	6×10^{-1}
m	day^{-1}	نرخ مرگ سلول‌های CD8^+T	$2/00 \times 10^{-4}$
q	$(\text{cells} \cdot \text{day})^{-1}$	نرخ غیرفعال سازی سلول‌های CD8^+T	$3/42 \times 10^{-10}$



شکل ۱۳: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت دوم با در نظر گرفتن عدم قطعیت

یکی از ویژگی‌های شناخته شده روش SDRE، مقاومت روش در مقابل عدم قطعیت‌های پارامتری، دینامیک‌های مدل نشده و اغتشاشات سیستم است. به همین دلیل، همان گونه که انتظار می‌رفت نتایج چندان تغییر نکرده و مرگ سلول‌های سرطانی همچنان محقق شده است.

۵-۳- نتایج مقایسه

در این قسمت به منظور بررسی میزان کارآمدی روش پیشنهادی SDRE برای تعیین هم‌زمان میزان دوز شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی، نتایج حاصله با نتایج [۲۱] (مدلی که رفتار رشد تومور سرطانی برحسب ورودی‌های درمانی از آن استخراج شده است) مقایسه شده است. روش [۲۱]، استفاده از روش پالسی (با زمان تزریق و دوره تناوب متفاوت) برای هر دو ورودی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی است. روند درمان ارائه شده در [۲۱] مدت ۹۰ روز به طول انجامیده است. همچنین، تزریق داروی ایمنی‌درمانی در [۲۱] به مدت ۱۴۰ روز ادامه داشته است. این در حالی است که روش پیشنهادی در مدت زمان کمتر از ۶۰ روز تعداد سلول‌های توموری را به صفر رسانده است. همچنین، تزریق هر دو داروی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی در روش پیشنهادی در روز ۵۰ ام تقریباً

۳	مقیاسی از خودتنظیمی سلول‌های CD8 ⁺ T	(cells . day) ⁻¹	<i>u</i>
$1/1 \times 10^{-7}$	مقیاسی از خودتنظیمی سلول‌های CD8 ⁺ T	(cells . day) ⁻¹	<i>r</i>
۰/۵	بالاترین نرخ به‌کارگیری سلول CD8 ⁺ T به‌وسیله IL-12	day ⁻¹	<i>p</i> ₁
$2/00 \times 10^{-7}$	نرخ تمایل به‌کارگیری سلول CD8 ⁺ T به‌وسیله IL-12	IU. liter ⁻¹	<i>g</i> ₁
$1/00 \times 10^{-1}$	نرخ تحریک همکاری بین سلول‌های CD8 ⁺ T و سلول‌های دندریتیک	(cells . day) ⁻¹	<i>e</i>
$1/3 \times 10^{-4}$	ثابت رشدی از سلول‌های NK	(cells . day) ⁻¹	<i>a</i>
$4/12 \times 10^{-2}$	نرخ مرگ سلول‌های NK	day ⁻¹	<i>f</i>
۰/۵	بالاترین نرخ به‌کارگیری سلول NK به‌وسیله IL-12	day ⁻¹	<i>P</i> ₂
$2/00 \times 10^{-7}$	نرخ تمایل به‌کارگیری سلول NK به‌وسیله IL-12	IU. liter ⁻¹	<i>g</i> ₂
$1/00 \times 10^{-7}$	نرخ غیرفعال‌سازی سلول‌های NK	(cells . day) ⁻¹	<i>p</i>
1×10^{-2}	ثابت رشد سلول‌های دندریتیک	(cells . day) ⁻¹	<i>κ</i>
۰/۵	نرخ مرگ سلول‌های دندریتیک	day ⁻¹	<i>β</i>
$1/25 \times 10^{-1}$	بالاترین نرخ به‌کارگیری سلول دندریتیک به‌وسیله CD8 ⁺ T	day ⁻¹	<i>p</i> ₃
$2/00 \times 10^{-2}$	نرخ تمایل به‌کارگیری سلول دندریتیک به‌وسیله IL-12	IU. liter ⁻¹	<i>g</i> ₃
$1/00 \times 10^{-1}$	نرخ تنزل کردن IL-12	day ⁻¹	<i>μ</i> _i
$1/00 \times 10^{-2}$	تولید IL-12 به‌وسیله سلول دندریتیک بر اساس سیگنال خطر	(cells . day) ⁻¹	<i>λ</i>
$9/00 \times 10^{-1}$	نرخ تنزل کردن داروی شیمی‌درمانی	day ⁻¹	<i>γ</i>

مراجع

- [9] J. Shi, O. Alagoz, F. S. Erenay and Q. Su, "A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning," *Annals of Operations Research*, vol. 221, no. 1, pp. 331-356, 2014.
- [10] S. Sharma and G. Samanta, "Analysis of the dynamics of a tumor-immune system with chemotherapy and immunotherapy and quadratic optimal control," *Differential Equations and Dynamical Systems*, vol. 24, no. 2, pp. 149-171, 2016.
- [11] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet and A. Ferreira, "Modeling of optimal targeted therapies using drug-loaded magnetic nanoparticles for liver cancer," *IEEE Transactions on Nanobioscience*, vol. 15, no. 3, pp. 265-274, 2016.
- [12] A. Ghaffari and N. Naserifar, "Optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 40, no. 3, pp. 261-270, 2010.
- [13] A. Ghaffari, M. Nazari and F. Arab, "Suboptimal mixed vaccine and chemotherapy in finite duration cancer treatment: state-dependent Riccati equation control," *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, vol. 37, no. 1, pp. 45-56, 2015.
- [14] علی غفاری، مصطفی نظری، بهناز بهمنی، بهاره غفاری و میترا دانشمند، «ارائه پروتکل شیمی‌درمانی بهینه برای درمان سرطان با در نظر گرفتن متاستاز با استفاده از فیدبک کامل بهینه SDR»، *مجله مهندسی مکانیک مدرس*، دوره ۱۴، شماره ۱۰، صفحات ۱۳۹-۱۴۹، ۱۳۹۳.
- [15] M. Nazari and A. Ghaffari, "The effect of finite duration inputs on the dynamics of a system: Proposing a new approach for cancer treatment," *International Journal of Biomathematics*, vol. 8, no. 3, pp. 1-19, 2015.
- [1] A. C. Society, "Cancer facts and figures", ed: American Cancer Society Atlanta, 2013.
- [2] C. Desantis, R. Siegel, and A. Jemal, "Cancer treatment & survivorship facts & figures 2012-2013," Atlanta, GA: American Cancer Society, 2012.
- [3] S. E. Clare, F. Nakhliis and J. C. Panetta, "Molecular biology of breast metastasis: The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer," *Breast Cancer Research*, vol. 2, no. 6, p. 430, 2000.
- [4] R. S. Parker and F. J. Doyle, "Control-relevant modeling in drug delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 48, no. 2, pp. 211-228, 2001.
- [5] J. M. Harrold, *Model-Based Design of Cancer Chemotherapy Treatment Schedules*, Ph.D. Thesis, University of Pittsburgh, 2005.
- [6] J. M. Harrold and R. S. Parker, "Clinically relevant cancer chemotherapy dose scheduling via mixed-integer optimization," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 33, no. 12, pp. 2042-2054, 2009.
- [7] S. Nanda, H. Moore and S. Lenhart, "Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia," *Mathematical Biosciences*, vol. 210, no. 1, pp. 143-156, 2007.
- [8] A. d'Onofrio, U. Ledzewicz, H. Maurer and H. Schättler, "On optimal delivery of combination therapy for tumors," *Mathematical Biosciences*, vol. 222, no. 1, pp. 13-26, 2009.

- [22] محمدرضا رضائی آل، علی وحیدیان کامیاد و ناصر پریز، «کنترل بهینه سیستم‌های سوئیچ شونده خطی ناخودگردان: رهیافت نامساوی ماتریسی خطی»، مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز، جلد ۴۴، شماره ۱، صفحات ۱۱-۲۱، ۱۳۹۳.
- [23] رضا زردشتی، محمدجواد یزدان پناه و امیرعلی نیکخواه، «ردگیری غیرخطی بهینه و مقید مسیر مبتنی بر تابع لیاپانوفی کنترل»، مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز، جلد ۴۵، شماره ۴، صفحات ۹۳-۱۰۲، ۱۳۹۴.
- [24] A. Abdollahi, A. Foruzan Tabar and H. Khodadadi, "Optimal Controller Design for Quadrotor by Genetic Algorithm with the Aim of Optimizing the Response and Control Input signals," *Cumhuriyet Science Journal*, vol. 36, no. 3, pp.135-147, 2015.
- [25] T. Cimen, "State-dependent Riccati equation (SDRE) control: a survey," *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 41, no. 2, pp. 3761-3775, 2008.
- [26] C. C. Chen, Y. W. Liang and W. M. Jhu, "Global stability of a system with state dependent Riccati equation controller," *Journal of Guidance, Control, and Dynamics*, Vol. 38, No. 10, pp. 2050-2054, 2015.
- [16] N. Babaei, M. U. Salamci, T. Çimen, "State dependent Riccati equation controlled drug delivery for mixed therapy of cancer treatment," In *IFAC-Papers OnLine*, vol. 48, no. 25, pp. 265-270, 2015.
- [17] Y. Batmani and H. Khaloozadeh, "Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 43, no. 12, pp. 2089-2095, 2013.
- [18] N. Babaei and M. U. Salamci, "Personalized drug administration for cancer treatment using Model Reference Adaptive Control," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 371, pp. 24-44, 2015.
- [19] Y. Batmani and H. Khaloozadeh, "Optimal chemotherapy in cancer treatment: state dependent Riccati equation control and extended Kalman filter," *Optimal Control Applications and Methods*, vol. 34, no. 5, pp. 562-577, 2012.
- [20] M. Nazari, A. Ghaffari and F. Arab, "Finite duration treatment of cancer by using vaccine therapy and optimal chemotherapy: state-dependent Riccati equation control and extended Kalman filter," *Journal of Biological Systems*, vol. 23, no. 1, pp. 1-29, 2015.
- [21] X. Li and J.-X. Xu, "A mathematical model of immune response to tumor invasion incorporated with danger model," *Journal of Biological Systems*, vol. 23, no. 3, pp. 505-526, 2015.

زیرنویس‌ها

⁵ Hamiltonian

⁶ Maximum Pontryagin Principle

⁷ Globally Asymptotically Stable (GAS)

¹ State Dependent Riccati Equation (SDRE)

² Algebraic Riccati Equations (ARE)

³ Interleukin (IL)

⁴ State Dependent Coefficient (SDC)