

کنترل تطبیقی مدل مرجع بر مبنای معادله ریکاتی وابسته به حالت برای درمان زمان محدود سرطان با استفاده از یک درمان ترکیبی

مصطفی نظری^۱، استادیار

۱- دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک - دانشگاه صنعتی شاهرود - شاهرود - ایران - nazari_mostafa@shahroodut.ac.ir

چکیده: پروتکل‌های درمانی برای سرطان غالباً دارای دو عیب بزرگ بازگشت سرطان پس از قطع درمان و نیاز به معلوم بودن پارامترهای سیستم برای طراحی کنترل‌کننده می‌باشند. به دلیل وجود اثرات مخرب شیمی درمانی و تعدیل شدن اثر آن به واسطه ایجاد مقاومت دارویی، این مقاله به دنبال ارائه پروتکل بهینه درمانی برای درمان سرطان در زمان محدود می‌باشد، به طوریکه نیاز به دانستن دقیق پارامترهای آن بیمار نباشد. در این مقاله مدلی اصلاح شده از رشد تومور به همراه عبارتهای مربوط به شیمی درمانی و ایمنی درمانی سلول‌های سرطانی ارائه شده است. با توجه به ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور بر مبنای اطلاعات تجربی استفاده شده در مقاله، تغییر در دینامیک رفتاری سیستم حول این نقطه تعادل جهت نیل به درمان در زمان محدود ضروری می‌باشد. در این روش درمانی جدید ارائه شده، از واکسن برای تقویت سیستم ایمنی بدن در طول درمان (تغییر در پارامترهای سیستم) و از شیمی درمانی برای سوق دادن مسیر حرکت سیستم به داخل ناحیه جذب این نقطه تعادل استفاده شده است. در این مقاله برای یافتن دوز بهینه داروی شیمی درمانی برای یک بیمار با پارامترهای نامعلوم از روش MRAC-SDRE برای اولین بار استفاده شده است.

واژه‌های کلیدی: سرطان، درمان زمان محدود، روش MRAC-SDRE، شیمی درمانی، واکسن درمانی.

State Dependent Riccati Equation based Model Reference Adaptive Control for Finite Duration Cancer Treatment by using a Mixed Therapy

M. Nazari¹, Assistant professor

1- Faculty of Mechanical and Mechatronics Engineering, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran, Email: nazari_mostafa@shahroodut.ac.ir

Abstract: Almost all cancer treatment protocols have two main drawbacks. The first is the relapse of the tumor growth after recessing the treatment and the second is knowing the system parameters in order to design the controller. Due to toxicity of drugs and drug resistance effect the duration of the treatment must be limited. In this paper, a modified mathematical model for tumor growth has been proposed which the effect of chemotherapy and vaccine therapy on the parameters of the system has been considered. The main objective of this paper is to propose optimal finite duration cancer treatment for a patient with unknown model's parameters. Stability analysis by using experimental data shows that the tumor free equilibrium point is unstable. Hence, changing the dynamics of the system around this equilibrium point for achieving finite duration treatment is essential. Hence, a mixed chemo-vaccine therapy is proposed. The role of the vaccine therapy is reinforcement of the immune system of the body (by changing the parameters of the system) and the role of the chemotherapy is pushing the trajectory of the system inside the domain of attraction of this stabilized equilibrium point. For achieving this target the MRAC-SDRE method has been used.

Keywords: Cancer, finite duration treatment, MRAC-SDRE technique, chemotherapy, vaccine therapy.

تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۵/۰۸/۲۴

تاریخ اصلاح مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۲۲

نام نویسنده مسئول: مصطفی نظری

نشانی نویسنده مسئول: ایران - شاهرود - بلوار دانشگاه - دانشگاه صنعتی شاهرود - دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک.

۱- مقدمه

سرطان یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ و میر در جهان می‌باشد. در دهه‌های اخیر به‌رغم تلاش‌های فراوان برای درمان سرطان، ابتلای به آن در حال گسترش است و تاکنون درمان قطعی برای آن یافت نشده است. سرطان بعد از بیماری‌های قلبی عروقی دومین عامل شایع مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته و سومین عامل مرگ در کشورهای کم‌تر توسعه‌یافته است و به‌تنهایی بیش از بیماری‌های سل، ایدز و مالاریا افراد را به کام مرگ می‌کشاند. هر ساله نزدیک به ۱۶۸۵۲۱۰ نفر مبتلا به سرطان در آمریکا شناسایی می‌شوند که ۵۹۵۶۹۰ نفر از آن‌ها منجر به مرگ می‌شوند [۱]. در ایران سرطان سومین عامل مرگ و میر است و سالانه بیش از ۳۰۰۰۰ نفر از مردم در اثر سرطان جان خود را از دست می‌دهند که با افزایش امید به زندگی و افزایش درصد سالمندی در جمعیت کشور، پیشرفت علم و فناوری پزشکی و دور شدن سبک زندگی از محیط پاک و بدون آلاینده‌های سرطان‌زای صنعتی انتظار می‌رود موارد بروز سرطان در دو دهه آینده به دو برابر افزایش یابد. بنابر پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی بروز سرطان در ایران در سال ۱۳۹۹ خورشیدی به حدود ۸۶۰۰۰ مورد در کل جمعیت و میزان مرگ و میر ناشی از سرطان به حدود ۶۳۰۰۰ مورد خواهد رسید و ماحصل این آمارها و گزارش‌ها نشان می‌دهد که توجه ویژه‌ای باید به این موضوع مبذول داشت. از این‌رو مدل‌سازی و درمان سرطان مورد توجه بسیاری از دانشمندان از حوزه‌های مختلف بوده است. راه‌های مختلفی مانند جراحی، رادیودرمانی، ایمنی درمانی، شیمی درمانی و ... جهت مقابله با این بیماری برحسب نوع سرطان و شرایط بیمار وجود دارد. یک روش درمانی ایده‌آل باید بتواند سلول‌های سرطانی را بدون تأثیر بر روی سلول‌های سالم و سلول‌های ایمنی بدن، نابود کند و جلوی رشد سریع و نامحدود آن را بگیرد. نکته مهم دیگر این است که به‌دلیل اثرات مخرب روش‌های درمانی مانند شیمی درمانی و رادیو درمانی، و همچنین اثرات مقاومت دارویی، باید طول دوره درمان تا جای ممکن کوتاه و در بازه زمانی محدودی باشد [۲]. در غیراین‌صورت، به دلیل تحلیل رفتن توان سیستم ایمنی بدن در طول دوره درمان و همچنین مقاوم شدن بدن در برابر دارو، اثرات درمان در طول زمان کم‌تر شده و درنهایت منجر به مرگ بیمار می‌گردد.

شیمی درمانی هنوز به‌عنوان یک روش مناسب جهت مقابله با سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. دارویی که در درمان شیمی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، نه تنها سلول‌های سرطانی بلکه سلول‌های سالم را نیز از بین می‌برد. بنابراین اطمینان حاصل کردن از اینکه بیمار توانایی تحمل این روش را دارد بسیار اهمیت دارد. اثرات تخریبی این روش، استفاده از حد مشخصی از دارو را ممکن می‌کند. بنابراین، یافتن پروتکل درمانی بهینه برای درمان سرطان ضروری می‌باشد.

در استفاده از روش‌های کنترلی در درمان سرطان، از روش‌های مدار باز و مدار بسته بهره گرفته شده است. یکی از مزیت‌های اصلی استفاده از روش‌های کنترل مدار بسته این است که رفتار سیستم نسبت به

تغییرات در پارامترهای سیستم تا حدی غیرحساس است. به‌عنوان مثال در [۳]، محققان یک روش درمانی ترکیبی مدارباز برای درمان سرطان برای یک سری از پارامترها (بیمار ۹) ارائه کردند و آن را به دو بیمار (بیمار ۹ و ۱۰) اعمال کردند. این روش برای بیمار ۹ موفقیت‌آمیز بود ولی برای بیمار ۱۰ ناکارآمد بود. اما در [۴]، محققان یک روش ترکیبی مداربسته برای بیمار ۹ ارائه کردند که بر روی هر دو بیمار ۹ و ۱۰ موفق بوده است. از این‌رو در این مقاله، روش کنترل مداربسته مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از عیب‌های اساسی در بسیاری از کارهای انجام‌شده در زمینه درمان سرطان چه به‌صورت کنترل مدارباز و چه به‌صورت کنترل مداربسته این است که پس از حذف درمان، سرطان باز می‌گردد که این مشکل در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته و حل شده است.

محققان روش‌های محاسباتی را برای حل این مدل‌ها و محاسبه‌ی برنامه‌ی شیمی‌درمانی بهینه به کار می‌برند، که به‌طور معمول ترکیب تکرار و دوز دارو را مشخص می‌کند [۵]. مسئله‌ی برنامه‌ی درمانی شیمی‌درمانی ابتدا به‌عنوان یک مسئله کنترل بهینه توسط سوان و وینسنت در سال ۱۹۷۷ مطرح شد [۶]. در سال ۱۹۹۰، سوان کاربردهای تئوری کنترل بهینه را در شیمی‌درمانی سرطان مورد بررسی قرار داد و تنوع بسیار زیادی را در میان این مدل‌ها توصیف کرد [۷]. پس از آن در سال ۲۰۰۰، کلیر و همکارانش چندین مدل را در زمینه‌ی کاربردهای شیمی‌درمانی در معالجه‌ی سرطان سینه معرفی کردند [۸]. در سال ۲۰۱۳، مرادی و همکاران مقایسه‌ای را بین سه روش کنترلی بهینه در درمان سرطان را انجام دادند [۹]. غفاری و همکاران در سال ۲۰۱۶ درمان ترکیبی رادیودرمانی و شیمی‌درمانی را در درمان متاستاز مورد بررسی قرار دادند [۲]. لوباتو و همکاران یک استراتژی بهینه برای درمان سرطان با روش بهینه‌سازی چندمنظوره را در سال ۲۰۱۶ ارائه کرده‌اند [۱۰].

استفاده از ترکیب روش‌های کنترلی ما را در ارائه روش‌هایی که دارای مزیت‌های مختلف است رهنمون می‌سازد. به‌عنوان مثال در [۱۱] از روش فازی-تطبیقی برای کنترل ربات‌های با بازوی انعطاف‌پذیر استفاده کرده است. فازی بودن کنترل‌کننده در عدم نیاز به مدل‌سازی و تطبیقی‌بودن در تطبیق سیستم در برابر تغییر پارامترها و اغتشاشات به کمک طراح آمده است. همچنین در [۱۲، ۱۳] از روش کنترل مود لغزشی-تطبیقی برای کنترل سیستم خود استفاده کرده‌اند. در این مقالات از کنترل مود لغزشی به جهت مقاوم بودن آن و از کنترل‌کننده تطبیقی برای کاهش اثر نویز و ارتعاشات وارده به سیستم و همچنین تطبیق پارامترهای سیستم استفاده شده است.

یکی از عیوب اصلی در روش‌های ارائه‌شده این است که برای درمان هر بیمار باید پارامترهای مربوط مدل ریاضی بیماری آن بیمار مشخص باشد. در این مقاله با استفاده از روش تطبیقی-بهینه MRAC-SDRE این عیب برطرف گشته است. در این روش، پروتکل درمانی بهینه برای یک بیمار با پارامترهای نامعلوم با استفاده از یک مدل مرجع استخراج می‌شود.

۳- الگوریتم MRAC-SDRE

۳-۱- الگوریتم MRAC برای سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان

در این روش، خروجی مطلوب یا متغیرهای حالت مدل مرجع به عنوان مسیر حرکت مطلوب برای سیستم اصلی در نظر گرفته می‌شوند [۱۵]. هدف در این روش به دست آوردن ورودی کنترلی، جهت ردیابی خروجی سیستم مرجع، توسط خروجی سیستم اصلی است. برای این منظور بهره‌های کنترلی بر مبنای خطای ردیابی به روز می‌شوند. سیستم LTI مرجع ۲ را در نظر بگیرید که در آن $x_m(t) \in R^n$ متغیرهای حالت مدل مرجع، $A_m \in R^{n \times n}$ و $B_m \in R^{n \times q}$ ماتریس‌های سیستم می‌باشند که A_m دارای مقادیر ویژه منفی است. $u_r(t) \in R^q$ سیگنال مرجع و محدود است که باید دنبال شود.

$$\dot{x}_m = A_m x_m(t) + B_m u_r(t), x_m(0) = x_{m0}, t \geq 0. \quad (2)$$

سیستم اصلی نیز LTI در نظر گرفته می‌شود:

$$\dot{x} = Ax(t) + Bu(t), x(0) = x_0, t \geq 0. \quad (3)$$

که در آن $x(t) \in R^n$ متغیرهای حالت سیستم اصلی، $A \in R^{n \times n}$ و $B \in R^{n \times q}$ ماتریس‌های سیستم اصلی می‌باشند که دارای پارامترهای نامعلوم هستند و زوج (A, B) کنترل پذیر می‌باشند. $u(t) \in R^q$ ورودی کنترلی به سیستم اصلی است.

$$u(t) = M(t)u_r(t) - K(t)x(t) \quad (4)$$

که $K(t) \in R^{q \times n}$ و $M(t) \in R^{q \times q}$ ماتریس‌های بهره کنترلی هستند که باید تخمین زده شوند. قانون تطبیق برای ماتریس‌های $K(t)$ و $M(t)$ با استفاده از تئوری پایداری لیپانوف به صورت ۵ می‌باشند.

$$\begin{aligned} \dot{M}(t) &= -\text{sgn}(M^*) \Gamma_m u_r(t) e^T(t) P B_m, \\ M(0) &= M_0, t \geq 0 \\ \dot{K}(t) &= \text{sgn}(M^*) \Gamma_k x(t) e^T(t) P B_m, \\ K(0) &= K_0, t \geq 0. \end{aligned} \quad (5)$$

که Γ_k و Γ_m ماتریس‌های متقارن و مثبت معین هستند که تعیین کننده نرخ تطبیق می‌باشند. همچنین ماتریس M^* از شرط انطباق $B M^* = B_m$ به دست می‌آید [۱۶].

۳-۲- الگوریتم زیربهرینه SDRE

فرض کنید سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان و مشاهده پذیر به فرم ۶ داشته باشیم.

$$\dot{x} = f(x) + G(x)u \quad (6)$$

که در آن $x \in R^n$ متغیرهای حالت سیستم و $u \in R^m$ ورودی به سیستم است. همچنین بدون از دست رفتن کلیت فرض می‌شود که $f(0) = 0$. سیستم ۶ را می‌توان به فرم شبه خطی ۷ نوشت.

در ادامه در رابطه با چگونگی تغییر در دینامیک یک سیستم با استفاده از ورودی‌های زمان محدود بحث خواهیم کرد. سپس به تشریح روش MRAC-SDRE خواهیم پرداخت. پس از آن در بخش بعدی به ارائه مدل دینامیک متغیر با ورودی سیستم و تحلیل پایداری نقاط تعادل آن خواهیم پرداخت و در انتها به شبیه سازی روش درمانی ارائه شده می‌پردازیم. به طور خلاصه مهم ترین نوآوری‌های این مقاله را می‌توان به صورت زیر خلاصه نمود:

۱- ارائه مدل دینامیک متغیر با ورودی برای سیستم سرطان

۲- ارائه روش درمانی ترکیبی شیمی درمانی-ایمنی درمانی زمان محدود

۳- درمان قطعی بیمار بدون داشتن پارامترهای سیستم با استفاده از روش جدید MRAC-SDRE (روش درمانی بر مبنای اطلاعات سایر بیماران)

۲- تغییر در دینامیک یک سیستم با ورودی زمان محدود

در بسیاری از سیستم‌ها، همانند گستره وسیعی از سیستم‌های مهندسی، ورودی اعمال شده در زمان محدود تاثیری بر روی دینامیک سیستم ندارد؛ به عبارت دیگر پس از حذف ورودی، سیستم آزاد پس از قطع ورودی مشابه با سیستم آزاد قبل از اعمال ورودی است. چنین سیستم‌هایی بازگشت پذیر نامیده می‌شوند. اما در برخی از سیستم‌ها ورودی ممکن است دینامیک سیستم را پس از حذف تغییر داده باشد. به عنوان مثال، برخی از ورودی‌ها مانند استرس، سیگار و ... ممکن است دینامیک یک فرد را طوری تغییر دهند که فرد حتی پس از قطع چنین ورودی‌هایی مبتلا به سرطان باشد. چنین سیستم‌هایی، سیستم‌های با دینامیک قابل تغییر می‌باشند [۱۴].

برای اینکه یک ورودی اعمال شده در زمان محدود بتواند دینامیک یک سیستم را تغییر دهد، باید بتواند اثرات ماندگاری بر روی پارامترهای آن سیستم داشته باشد. این مطلب به صورت قضیه در ادامه بیان شده است.

قضیه ۱ [۱۴]: فرض کنید سیستم دینامیکی غیرخطی $\dot{x} = f(x, u)$ در معرض یک ورودی زمان محدود، یک سیستم با دینامیک قابل تغییر باشد. در این صورت حداقل یکی از پارامترهای سیستم تغییر یافته است. بنابراین می‌توان مدل یک سیستم غیرخطی دینامیک متغیر با ورودی زمان محدود را به شکل ۱ نوشت:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, \mu) \\ \dot{\mu} = u(t), \quad t_1 < t < t_2 \end{cases} \quad (1)$$

که در آن μ پارامترهایی از سیستم هستند که در بازه زمانی محدود $t_1 < t < t_2$ در معرض ورودی زمان محدود $u(t)$ قرار دارند.

رابطه آخر از معادله ۱۳ ورودی کنترل به فرم ۱۴ را نتیجه می‌دهد.

$$u(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)\lambda \quad (14)$$

با به کار بردن تئوری LQR، بردار حالت الحاقی به صورت رابطه ۱۵ در می‌آید.

$$\lambda = P(x)x \quad (15)$$

در نهایت ورودی کنترلی به شکل رابطه ۱۶ به دست می‌آید.

$$u(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)P(x)x \quad (16)$$

رابطه ۱۶ کنترل فیدبک با ماتریس بهره فیدبک ۱۷ می‌باشد.

$$K(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)P(x) \quad (17)$$

ماتریس $P(x)$ ماتریسی مثبت معین و متقارن است که از حل معادله جبری ریکاتی ۱۸ به دست می‌آید.

$$A^T(x)P(x) + P(x)A(x) - P(x)B(x)R^{-1}(x)B^T(x)P(x) + Q(x) = 0 \quad (18)$$

به منظور حل معادله بالا جفت $A(x)$ و $B(x)$ می‌بایست کنترل پذیر باشند. به دلیل اینکه ماتریس‌های داده شده در رابطه ۱۸ با تغییر متغیرهای حالت تغییر می‌کنند، از این رو این معادله باید در هر پله زمانی حل گردد تا بتوان ورودی را در هر لحظه محاسبه نمود. دینامیک سیستم حلقه بسته مطابق رابطه ۱۹ به دست می‌آید.

$$\dot{x} = (A(x) - B(x)K(x))x \quad (19)$$

از مزایای استفاده از روش SDRE که امروزه به شدت مورد توجه قرار گرفته است می‌توان به مقاوم بودن در برابر تغییر پارامترهای سیستم، مقاوم بودن در برابر اغتشاشات و همچنین پیاده سازی راحت اشاره کرد [۱۷].

۳-۳- الگوریتم MRAC برای سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان

با فیدبک کامل حالت مبتنی بر روش SDRE

سیستم ۲۰ به عنوان سیستم مرجع در نظر گرفته می‌شود که $u_m(t) \in R^n$ ورودی کنترلی فیدبک حالت محدود (به عنوان مثال $u_m(t) = -K_m x_m(t)$) باشد که توسط یکی از روش‌های مثلاً جانمایی قطب، یا LQR و یا ... به دست آمده باشد.

$$\begin{aligned} \dot{x}_m &= A_m x_m(t) + B_m u_m(t), \\ x_m(0) &= x_{m0}, t \geq 0. \end{aligned} \quad (20)$$

در این صورت سیستم مدار بسته مرجع به صورت ۲۱ خواهد بود.

$$\dot{x}_m(t) = (A_m - B_m K_m) x_m(t) = A_{mcl} x_m(t) \quad (21)$$

$$\dot{x} = A(x)x + B(x)u \quad (7)$$

که در آن $f(x) = A(x)x$ و $G(x) = B(x)$ است.

در معادله ۷، $A(x) \in R^{n \times n}$ و $B(x) \in R^{n \times m}$ ماتریس‌های ضرایب وابسته حالت هستند که سیستم‌های غیرخطی به فرم معادله ۶ را به شکلی شبیه به خطی نشان می‌دهند. این ماتریس‌ها منحصر به فرد نیستند. به عنوان مثال اگر $f(x) = A_2(x)x$ و $f(x) = A_1(x)x$ دو فرم مختلف از نمایش سیستم باشند، در قالب ۸، فرم‌های جدید دیگری برای $A(x)$ قابل دستیابی هستند.

$$A(x) = \alpha A_1(x) + (1 - \alpha) A_2(x) \quad (8)$$

که در آن α یک مقدار اسکالر است. این یکی از مزایای استفاده از روش SRDE می‌باشد که درجه آزادی را در طراحی بالا می‌برد. با این حال بهتر است آن حالتی انتخاب شود که ماتریس‌های $A(x)$ و $B(x)$ کنترل پذیر باشند. ماتریس کنترل پذیری به صورت ۹ است.

$$\Phi_c(x) = [B(x) \quad A(x)B(x) \quad \dots \quad A^{n-1}(x)B(x)] \quad (9)$$

به منظور آنکه سیستم غیرخطی کنترل پذیر باشد، باید ماتریس $\Phi_c(x)$ به ازای تمامی نقاط در مسیر حرکت سیستم، مرتبه کامل باشد. هدف کنترل SDRE بردن تمامی متغیرهای حالت به صفر به همراه کمینه کردن تابع هزینه ۱۰ است.

$$J = \frac{1}{2} \int_0^\infty (x^T Q(x)x + u^T R(x)u) dt \quad (10)$$

این فرم از انتگرال موسوم به فرم مجذوری یا درجه دوم است؛ که در آن $R(x) \in R^{m \times m}$ و $Q(x) \in R^{n \times n}$ ماتریس‌های وزنی وابسته حالت هستند که به ازای همه‌ی مقادیر x ، نامساوی‌های ۱۱ را ارضاء می‌کنند. فرض می‌شود که Q و R متقارن هستند و R مثبت معین است.

$$Q(x) \geq 0, R(x) > 0 \quad (11)$$

انتخاب ماتریس‌های وزنی $Q(x)$ و $R(x)$ نقش مهمی را در عملکرد سیستم کنترلی دارند. ماتریس همیلتونین برای مسائل کنترل بهینه به صورت ۱۲ می‌باشد.

$$\begin{aligned} H(x, u, \lambda) &= \frac{1}{2} (x^T Q(x)x + u^T R(x)u) \\ &+ \lambda^T (A(x)x + B(x)u) \end{aligned} \quad (12)$$

که در آن λ ضریب لاگرانژ می‌باشد. رابطه ۱۳ از اعمال اصل حداکثری پونتریاگین از تغییرات اول انتگرال هزینه به دست می‌آید.

$$\begin{cases} \dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = A(x)x + B(x)u \\ \dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -Q(x)x - \left[\frac{dA(x)x}{dx} \right]^T \lambda - \left[\frac{dB(x)u}{dx} \right]^T \lambda \\ 0 = \frac{\partial H}{\partial u} = R(x)u + B^T(x)\lambda \end{cases} \quad (13)$$

نیاز به درمان خارجی است [۲۱]. در [۳]، این مدل با اضافه شدن عبارت‌های جدیدتری مربوط به تقابل سلول‌ها با یکدیگر، تکمیل و ارائه شده است و در این مقاله اثر ایمنی‌درمانی با تأثیر بر روی پارامترهای سیستم اضافه شده است.

در اینجا از مدل شکار و شکارچی برای توصیف اثر شیمی‌درمانی استفاده شده است. از طرفی مدل سرطان با ضرایب ثابت نمی‌تواند برای محدوده گسترده‌ای از تغییرات تومور به کار رود. درواقع با گذشت زمان و اعمال دارودرمانی و پیشرفت وضعیت بیمار این پارامترها تغییر خواهند کرد. در این پژوهش، تغییرات وارده بر برخی پارامترها را در طول دوره شیمی‌درمانی را اعمال کردیم که بخشی از نوآوری در این مقاله می‌باشد. این تغییرات برگرفته‌شده از مدلی است که غفاری و همکارانش در سال ۲۰۱۲ ارائه کردند [۲۲]. در این مقاله نشان داده شده است که تغییر در دینامیک بدن از عوامل ایجاد سرطان می‌باشد. بنابراین، یکی از اهداف راهکار درمانی مناسب باید اصلاح چنین دینامیک‌هایی باشد. همچنین نظری و همکاران در [۲۳، ۱۴] نشان داده‌اند که یک ورودی در زمان محدود نمی‌تواند دینامیک یک سیستم غیرخطی را تغییر دهد اگر یک یا چند پارامتر سیستم توسط یک ورودی زمان محدود به‌صورت ماندگار تغییر کرده باشند (قضیه ۱). بنابراین استراتژی درمانی در زمان محدود به‌صورت زیر بیان می‌گردد:

الف) کاهش سلول‌های سرطانی با استفاده از شیمی‌درمانی و حرکت دادن مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل بدون تومور.

ب) تغییر در دینامیک سیستم با استفاده از واکسن درمانی به‌منظور پایدارسازی نقطه تعادل بدون تومور سیستم جهت قطع درمان پس از یک دوره درمانی محدود با قرار گرفتن مسیر حرکت سیستم در ناحیه جذب این نقطه.

واکسنی که برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد تفاوت اساسی با واکسن‌هایی دارد که برای بیماری‌های ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. واکسن‌های مورد استفاده در درمان سرطان جنبه درمانی و واکسن‌های مربوط به بیماری‌های ویروسی جنبه پیشگیری دارند [۳]. همان‌طور که گفتیم اثر واکسن درمانی در تغییر پارامترهای مدل نیز در نظر گرفته شده است (معادلات ۲۸ تا ۳۲). اثر واکسن درمانی بر روی پارامترهای c, g, j, s و d در نظر گرفته شده است [۳]. نرخ تغییرات در پارامترهای سیستم متناسب با دوز واکسن $(v_v(t))$ در نظر گرفته شده است، به‌طوری‌که حد اشباعی برای مقدار پارامتر مطابق با ملاحظات بیولوژیکی در نظر گرفته است [۲۲]. مقدار ضرایب $\mu_c, \mu_g, \mu_j, \mu_s$ و μ_d به‌ترتیب وابسته به دینامیک پارامترهای c, g, j, s و d می‌باشد. حدهای اشباع k_c, k_g, k_j, k_s و k_d نشان‌دهنده حد اشباع هر پارامتر می‌باشند. مقدار پارامترهای سیستم در پیوست آمده است.

متغیرهای حالت سیستم عبارت‌اند از:

$T(t)$: جمعیت کل سلول‌های تومور

$N(t)$: تراکم سلول‌های کشنده طبیعی در هر لیتر خون

$L(t)$: تراکم سلول‌های $CD8^+T$ در هر لیتر خون

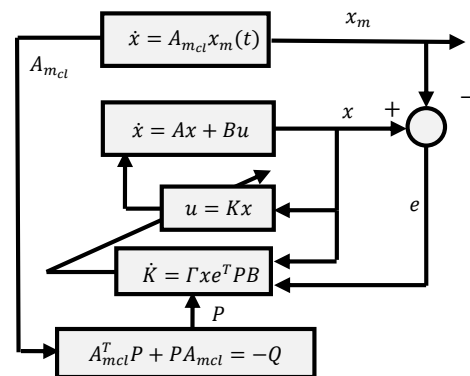
که در مقایسه با ۲ داریم: $u_r(t) = 0$ [۱۸]. در این صورت قانون تطبیق به‌صورت ۲۲ خواهد بود.

$$\dot{K}(t) = \Gamma x(t) e^T(t) P B, K(0) = K_0 \quad (22)$$

که ماتریس P از معادله لیاپانوف ۲۳ به‌دست می‌آید.

$$A_{mcl}^T P + P A_{mcl} = -Q \quad (23)$$

که Q یک ماتریس مثبت معین می‌باشد. بلوک دیاگرام سیستم مداربسته در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱: بلوک دیاگرام روش MRAC-SDRE

۴- مدل ریاضی دینامیک متغیر برای رشد تومور

یک مدل از یک سیستم بیولوژیکی به‌صورت یک دستگاه معادلات درمی‌آید. حل این دستگاه معادلات رفتارسیستم بیولوژیکی را تشریح می‌کند. در [۱۹] مروری بر مدل‌سازی‌های انجام‌شده در زمینه درمان سرطان آمده است.

سیستم‌های دفاعی بدن از مکانیسم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی‌پذیر تشکیل شده است. سیستم ایمنی ذاتی به‌محض ورود عامل بیماری وارد عمل می‌شود. اما، این سیستم نمی‌تواند به‌طور مستقیم عوامل ایجاد تومور را از بین ببرد. وظیفه دفاع در برابر این عوامل و عواملی که در برابر سیستم دفاعی ذاتی مقاوم هستند برعهده سیستم ایمنی تطبیقی است. سلول‌های کشنده طبیعی بخشی از ایمنی ذاتی هستند که به‌عنوان اولین خط دفاعی، نقش بارزی را در از بین بردن سلول‌های سرطانی و سلول‌های آلوده به ویروس دارند. سلول‌های اختصاصی آنتی ژن، شامل لنفوسیت‌های $CD8^+T$ می‌باشند.

غالب کارهای کنترلی که اخیراً بر روی درمان سرطان انجام پذیرفته است بر روی مدل ارائه‌شده در [۲۰] است. اهمیت این مدل، در نظر گرفتن عملکرد سلول‌های ایمنی در سیستم دفاعی بدن می‌باشد. در این مدل عملکرد سیستم دفاعی ذاتی (سلول‌های کشنده طبیعی) و سیستم دفاعی تطبیقی (سلول‌های $CD8^+T$) در نظر گرفته شده است. همچنین، این مدل شامل پارامترهای ویژه بیمار است که نشان دهنده مقاومت سیستم ایمنی بدن می‌باشد. مشاهدات بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد سیستم ایمنی بدن قادر به از بین بردن سلول‌های تومور بدون

نقاط تعادل دیگر که متناظر با حالتی است که جمعیت سلول‌های تومور غیر صفر می‌باشد ($T_E \neq 0$)، باید به صورت عددی محاسبه گردند. با برابر قرار دادن ۲۵ برابر با صفر داریم:

$$N_E = \frac{eC_E(h+T^2)}{fh + (f-g)T^2 + pT + pT^3}. \quad (35)$$

به طور مشابه، برابر قرار دادن ۲۴ معادل صفر داریم:

$$D_E = a - abT - cN_E. \quad (36)$$

با استفاده از عبارت D داریم:

$$L_E = \left(\frac{sD_E T^l}{d - D_E} \right)^{1/l}. \quad (37)$$

در نهایت، با صفر قرار دادن معادله ۲۶ خواهیم داشت:

$$uN_E L^2 + \left(m - \frac{jD_E^2 T^2}{k + D_E^2 T^2} + qT \right) L - (r_1 N_E + r_2 C_E) T = 0. \quad (38)$$

نقاط تعادل سیستم از تقاطع معادلات ۳۷ و ۳۸ حاصل می‌شود. نتایج شبیه‌سازی با استفاده از پارامترهای تجربی برای دو بیمار نشان می‌دهد که چند نقطه تعادل برای سیستم وجود دارد (شکل ۲ و ۳)؛ یکی متناظر با حالت بدون تومور و بقیه متناظر با حالتی است که جمعیت سلول‌های تومور غیر صفر می‌باشد و تعداد این نقاط تعادل برای دو بیمار ۹ و ۱۰ متفاوت است. بیمار ۹ دارای سه نقطه تعادل و بیمار ۱۰ دارای چهار نقطه تعادل می‌باشد.

نقاط تعادل متناظر با حالت غیرسالم به صورت

$$E_0 = \left(T, N, L, \frac{\alpha}{\beta} \right), N = e\alpha / (\beta(f - gT^2 / (h + T^2) + pT))$$

می‌باشند که در بیمار ۹ برابرند با (نقاط تلاقی در شکل ۲):

$$T = 1/91 \times 10^9, L = 2/82 \times 10^6: 1 \quad \text{نقطه تعادل ناسالم}$$

$$T = 9/8 \times 10^8, L = 2/86 \times 10^6: 2 \quad \text{نقطه تعادل ناسالم}$$

$$T = 1/06 \times 10^9, L = 2/82 \times 10^6: 3 \quad \text{نقطه تعادل ناسالم}$$

و همچنین نقاط تعادل متناظر با حالت غیرسالم در بیمار ۱۰ برابرند با (نقاط تلاقی در شکل ۳):

$$T = 1/27 \times 10^9, L = 4/5 \times 10^5: 1 \quad \text{نقطه تعادل ناسالم}$$

$$T = 9/8 \times 10^8, L = 2/54 \times 10^6: 2 \quad \text{نقطه تعادل ناسالم}$$

در ادامه به بررسی پایداری محلی نقاط تعادل سیستم با استفاده از خطی‌سازی می‌پردازیم. نقطه تعادل بدون تومور به لحاظ فیزیولوژیکی بسیار حائز اهمیت می‌باشد؛ زیرا هر روش درمانی مورد استفاده باید سیستم را در این نقطه قرار دهد. ماتریس ژاکوبین سیستم حول یک نقطه تعادل دلخواه به صورت زیر می‌باشد:

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} & 0 \\ J_{21} & J_{22} & 0 & J_{24} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} & J_{34} \\ 0 & 0 & 0 & J_{44} \end{bmatrix} \quad (39)$$

که:

$C(t)$: تراکم لنفوسیت‌ها در هر لیتر خون (بدون در نظر گرفتن سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های $CD8^+T$ فعال)

$M(t)$: غلظت ماده شیمی درمانی در هر لیتر خون

$v_M(t)$: مقدار ماده شیمی درمانی تزریق شده در هر روز بر هر لیتر

از خون

$v_v(t)$: مقدار واکسن تزریق شده در هر روز بر هر لیتر از خون

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - cNT - DT - K_T \left(\frac{1.2M}{0.8+M} \right) T, D = d \frac{L^l}{sT^l + L^l} \quad (24)$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN + g \left(\frac{T^2}{h+T^2} \right) N - pNT - K_N \left(\frac{1.2M}{0.8+M} \right) N \quad (25)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + j \frac{D^2 T^2}{k + D^2 T^2} L - qLT + r_1 NT + r_2 CT - uNL^2 - K_L \left(\frac{1.2M}{0.8+M} \right) L \quad (26)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C \left(\frac{1.2M}{0.8+M} \right) C, \quad (27)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\mu M + v_M(t). \quad (28)$$

$$\frac{dc}{dt} = \mu_c v_v(t) \left(1 - \frac{c}{k_c} \right), \quad (29)$$

$$\frac{dg}{dt} = \mu_g v_v(t) \left(1 - \frac{g}{k_g} \right), \quad (30)$$

$$\frac{dj}{dt} = \mu_j v_v(t) \left(1 - \frac{j}{k_j} \right), \quad (31)$$

$$\frac{ds}{dt} = \mu_s v_v(t) \left(1 - \frac{s}{k_s} \right), \quad (32)$$

$$\frac{dd}{dt} = \mu_d v_v(t) \left(1 - \frac{d}{k_d} \right), \quad (33)$$

۱-۴- نقاط تعادل و تحلیل پایداری

به منظور به دست آوردن نقاط تعادل سیستم، باید تمامی معادلات ۲۴ تا ۲۷ را با فرض نبودن شیمی درمانی و واکسن درمانی برابر صفر قرار دهیم.

معادله ۲۷ جدا از بقیه است؛ از این رو داریم $C_E = \frac{\alpha}{\beta}$. با قرار دادن معادله

۲۴ برابر با صفر، دو نوع نقطه تعادل متصور خواهد بود. یکی از آن‌ها متناظر با حالت بدون تومور است، یعنی $T_E = 0$. نوع دوم متناظر با حالتی است که جمعیت سلول‌های تومور غیر صفر می‌باشد. نقطه تعادل بدون تومور برابر است با:

$$E_0 = \left(0, \frac{e\alpha}{\beta f}, 0, \frac{\alpha}{\beta} \right). \quad (34)$$

گزاره ۱: نقطه تعادل بدون تومور E_0 پایدار مجانبی است اگر و تنها اگر $c > \frac{a\beta f}{e\alpha}$.

اثبات: ماتریس ژاکوبین سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور به صورت ۴۱ است.

$$J = \begin{bmatrix} a - \frac{ce\alpha}{\beta f} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{pe\alpha}{\beta f} & -f & 0 & e \\ \frac{r_1 e\alpha}{\beta f} + \frac{r_2 \alpha}{\beta} & 0 & -m & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta \end{bmatrix}. \quad (41)$$

از این رو مقادیر ویژه سیستم در این نقطه تعادل برابرند با:

$$\lambda_1 = a - \frac{ce\alpha}{\beta f}, \lambda_2 = -f, \lambda_3 = -m, \lambda_4 = -\beta. \quad (42)$$

از آنجاییکه پارامترهای f ، m و β مثبت هستند، مقادیر ویژه λ_2 ، λ_3 و λ_4 همیشه منفی هستند. مقدار ویژه اول منفی است اگر:

$$a - \frac{ce\alpha}{\beta f} < 0 \rightarrow c > \frac{a\beta f}{e\alpha}. \quad (43)$$

بنابراین اگر $c > \frac{a\beta f}{e\alpha}$ نقطه تعادل بدون تومور E_0 پایدار مجانبی است و برعکس.

با توجه به پارامترهای تجربی داده شده برای هر یک از دو بیمار ۹ و ۱۰ در پیوست، مشاهده می شود که بر مبنای رابطه ۴۳، نقطه تعادل متناظر با حالت سالم در هر دو بیمار ناپایدار است.

مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین برای هر یک از نقاط تعادل متناظر با حالت غیرسالم در هر دو بیمار محاسبه شده است. برای بیمار ۹ سه نقطه تعادل متناظر با حالت ناسالم داریم:

مقادیر ویژه نقطه تعادل ناسالم ۱:

$$\lambda_1 = 0.17; \lambda_2 = -65.3; \lambda_3 = -26.6; \lambda_4 = -0.12$$

مقادیر ویژه نقطه تعادل ناسالم ۲:

$$\lambda_1 = -0.43; \lambda_2 = -335.1; \lambda_3 = -1390; \lambda_4 = -0.12$$

مقادیر ویژه نقطه تعادل ناسالم ۳:

$$\lambda_1 = -0.5; \lambda_2 = -3625; \lambda_3 = -150.4; \lambda_4 = -0.12$$

مشاهده می شود که دو نقطه تعادل متناظر با حالت سرطانی در بیمار ۹ پایدار می باشند.

برای بیمار ۱۰ دو نقطه تعادل متناظر با حالت ناسالم داریم:

مقادیر ویژه نقطه تعادل ناسالم ۱:

$$\lambda_1 = -0.061; \lambda_2 = -10.4; \lambda_3 = -456; \lambda_4 = -0.08$$

مقادیر ویژه نقطه تعادل ناسالم ۲:

$$\lambda_1 = -0.43; \lambda_2 = -3518; \lambda_3 = -1566; \lambda_4 = -0.08$$

برای بیمار شماره ۱۰ نیز، نقطه تعادل متناظر با حالت سرطانی پایدار است.

با توجه به بررسی پایداری انجام شده برای نقاط تعادل، مشاهده می شود که برای داشتن درمان قطعی در زمان محدود، باید ورودی کنترلی اعمالی نه تنها تعداد سلول های سرطانی در بدن را کاهش دهد،

$$J_{11} = a - 2abT - cN - d \frac{sT^l L^l (1-l) + L^{2l}}{(sT^l + L^l)^2},$$

$$J_{12} = -cT,$$

$$J_{13} = -\frac{sdT^{l+1}L^{l-1}}{(sT^l + L^l)^2},$$

$$J_{21} = \frac{2gNhT}{(h+T^2)^2} - pN,$$

$$J_{22} = -f + g \frac{T^2}{h+T^2} - pT,$$

$$J_{24} = e,$$

$$J_{31} = \frac{2jkd^2TL^{2l+1}(sT^l + L^l)(sT^l(1-l) + L^l)}{(k(sT^l + L^l)^2 + d^2T^2L^{2l})^2} - qL + r_1N + r_2C, \quad (40)$$

$$J_{32} = r_1T - uL^2,$$

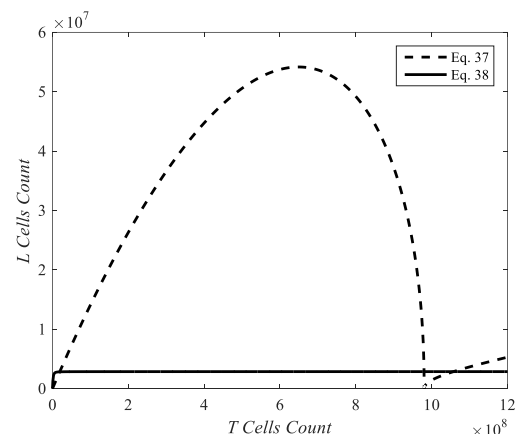
$$J_{33} = -m$$

$$+ j \frac{(2l+1)kd^2sT^{l+2}L^{2l}(sT^l + L^l) + d^2L^{4l}T^2(d^2T^2 + k)}{(k(sT^l + L^l)^2 + d^2L^{2l}T^2)^2}$$

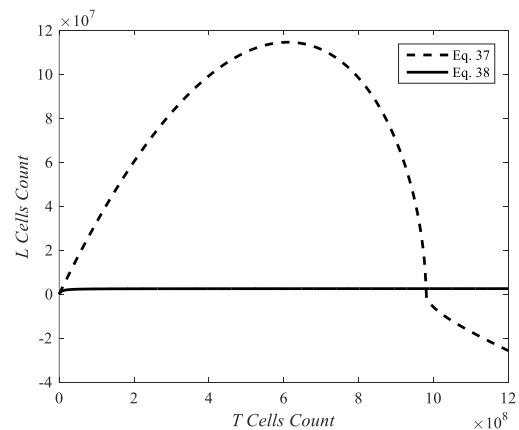
$$- qT - 2uNL,$$

$$J_{34} = r_2T,$$

$$J_{44} = -\beta.$$



شکل ۲: نقاط تعادل غیرمنفی برای اطلاعات داده شده در پیوست ۱ (بیمار ۹)



شکل ۳: نقاط تعادل غیرمنفی برای اطلاعات داده شده در پیوست ۱ (بیمار ۱۰)

$$C = x_4 + \alpha/\beta,$$

$$M = x_5.$$

و ماتریس‌های سیستم در حالت شبه خطی به صورت ۴۵ انتخاب می‌شوند:

$$A(x) = \begin{bmatrix} A_{11} & -cx_1 & 0 & 0 & A_{15} \\ A_{21} & A_{22} & 0 & e & A_{25} \\ A_{31} & r_1 x_1 & A_{33} & r_2 x_1 & A_{35} \\ 0 & 0 & 0 & -\beta & A_{45} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix},$$

$$A_{11} = a(1 - bx_1) - D - \frac{ce\alpha}{\beta f},$$

$$A_{15} = \frac{-1.2K_T x_1}{0.8 + x_5},$$

$$A_{21} = \frac{gx_1}{h + x_1^2} \frac{e\alpha}{\beta f} - p \left(x_2 + \frac{e\alpha}{\beta f} \right),$$

$$A_{22} = \frac{gx_1^2}{h + x_1^2} - f, \quad (45)$$

$$A_{25} = \frac{-1.2K_N}{0.8 + x_5} \left(x_2 + \frac{e\alpha}{\beta f} \right),$$

$$A_{31} = -qx_3 + r_1 \frac{e\alpha}{\beta f} + r_2 \frac{\alpha}{\beta},$$

$$A_{33} = -m + \frac{jD^2 x_1^2}{K + D^2 x_1^2} - u \left(x_2 + \frac{e\alpha}{\beta f} \right) x_3,$$

$$A_{35} = \frac{-1.2K_L x_3}{0.8 + x_5},$$

$$A_{45} = \frac{-1.2K_C}{0.8 + x_5} \left(x_4 + \frac{\alpha}{\beta} \right),$$

$$B(x) = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1]^T.$$

انتخاب ماتریس‌های وزنی در تابع هزینه، تأثیر به‌سزایی در عملکرد سیستم کنترلی SDRE دارند. مقادیر بزرگ در ماتریس $Q(x)$ اثر ورودی کنترلی بر روی متغیرهای حالت را زیاد می‌کند. ماتریس $R(x)$ اهمیت ورودی کنترلی را نشان می‌دهد. در این پژوهش، ماتریس‌های $Q(x)$ و $R(x)$ قطری در نظر گرفته شده‌اند:

$$Q(x) = \begin{bmatrix} 100 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1 \end{bmatrix}, \quad (46)$$

$$R = 4 \times 10^{13}.$$

از آنجاییکه ورودی کنترلی، دوز داروی شیمی درمانی است، با در نظر گرفتن اینکه دوز داروی شیمی درمانی نمی‌تواند از حد مشخصی بالاتر باشد، قیدی را بر روی آن در نظر می‌گیریم: $0 \leq u \leq u_{max} = 5$.

بلکه باید دینامیک سیستم را حول نقطه تعادل بدون تومور تغییر دهد و آن نقطه را پایدار سازد.

۵- درمان بهینه سرطان در زمان محدود

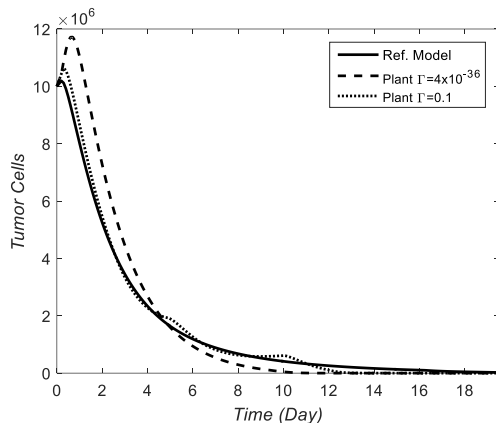
منظور از زمان محدود بودن درمان، محدود بودن طول دوره درمان به لحاظ زمانی است. همان‌طور که قبلاً بیان شد، به‌دلیل اثرات سمی بودن داروهای شیمی درمانی و کاهش توان سیستم ایمنی بدن در طول درمان و همچنین وجود اثرات مقاومت دارویی، طول دوره درمان باید محدود باشد. برای این منظور پایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور ضروری است. همان‌طور که در گزاره ۱ بیان گردید، این نقطه تعادل پایدار است اگر و تنها اگر $c > \frac{a\beta f}{e\alpha}$. با توجه به پارامترهای داده‌شده در پیوست برای بیماران شماره ۹ و ۱۰، مشاهده می‌شود که این نقطه تعادل (متناظر با حالت بهبودی کامل) برای هر دو بیمار ناپایدار است؛ از این‌رو پایدارسازی این نقطه تعادل برای داشتن طول محدود دوره درمان ضروری است. رفتار سیستم در طول شیمی‌درمانی تنها که با دوز ۵ و به صورت هر دو روز یکبار انجام شده است، در شکل ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود چنانچه دینامیک سیستم تغییر نکرده باشد، پس از حذف شیمی درمانی، به‌دلیل ناپایدار بودن نقطه تعادل متناظر با حالت سالم، سلول‌های سرطانی مجدد رشد کرده و بیماری باز می‌گردد.

بنابراین، برای داشتن درمان زمان محدود، باید دینامیک سیستم اصلاح گردد [۱۴، ۲۳، ۲۴]. برای اصلاح دینامیک سیستم و اثر بر روی پارامترهای سیستم، از واکسن‌درمانی استفاده شده است [۳]. در طول درمان ترکیبی شیمی‌درمانی-واکسن‌درمانی، تعداد سلول‌های سرطانی با استفاده از شیمی‌درمانی کم شده و مانع از رشد بی‌حد تومور می‌گردد و واکسن‌درمانی موجب تقویت سیستم ایمنی و پایدارسازی نقطه تعادل بدون تومور با تغییر در پارامترهای سیستم می‌گردد. پس از پایدار شدن نقطه تعادل بدون تومور و رسیدن مسیر حرکت سیستم به داخل ناحیه جذب این نقطه تعادل پایدار شده، می‌توان درمان را متوقف نمود. از دیگر معایب روش‌های کنترلی ارائه‌شده این است که برای ارائه روش کنترلی مدل مبنا، دانستن مدل سیستم و پارامترهای آن ضروری می‌باشد. بدین‌معنا که برای هر بیمار باید بهره‌های کنترلی را مجدد به‌دست آورد. این عیب با استفاده از روش MRAC-SDRE از بین خواهد رفت. این روش برای اولین بار بر روی یک مدل دینامیک متغیر ارائه‌شده در این مقاله استفاده شده است.

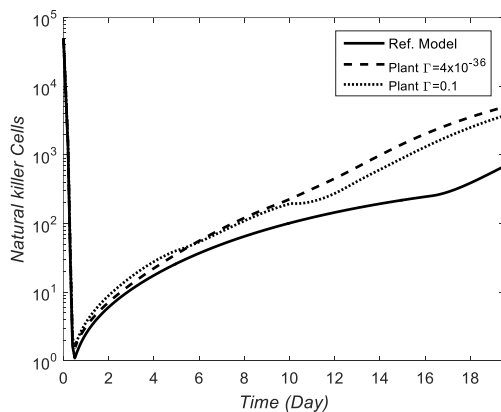
به‌منظور طراحی کنترلی‌کننده با استفاده از روش SDRE ابتدا باید سیستم را به نقطه تعادل مطلوب منتقل کرده و سپس آن را به‌صورت شبه‌خطی بازنویسی می‌کنیم. برای این منظور، متغیرهای حالت جدید سیستم به‌صورت ۴۴ هستند.

$$\begin{aligned} T &= x_1, \\ N &= x_2 + \frac{e\alpha}{\beta f}, \\ L &= x_3, \end{aligned} \quad (44)$$

سرطانی در بدن بر تعداد آن‌ها افزوده می‌شود. همچنین ردیابی سیستم مرجع به خوبی انجام پذیرفته است. در این حالت نیز بزرگتر بودن نرخ تطبیق منجر به تطبیق بهتر شده است.

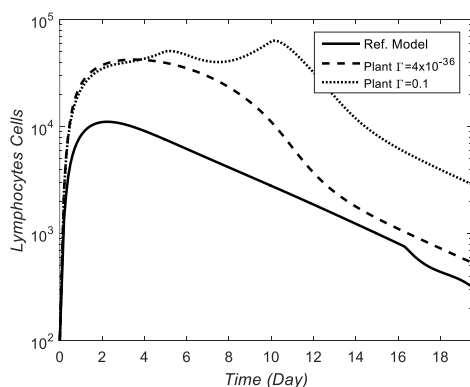


شکل ۵: جمعیت سلول‌های سرطانی در داخل بدن در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۱۰؛ سیستم اصلی: بیمار ۹)

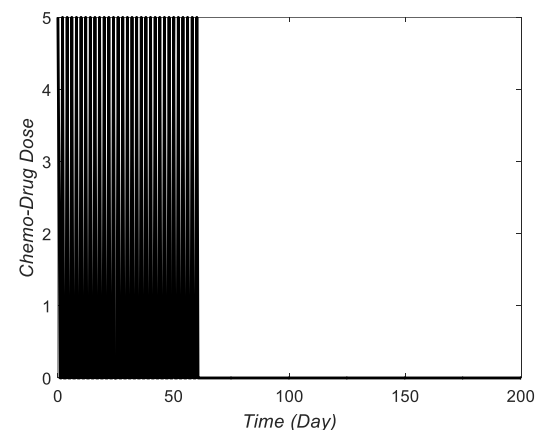
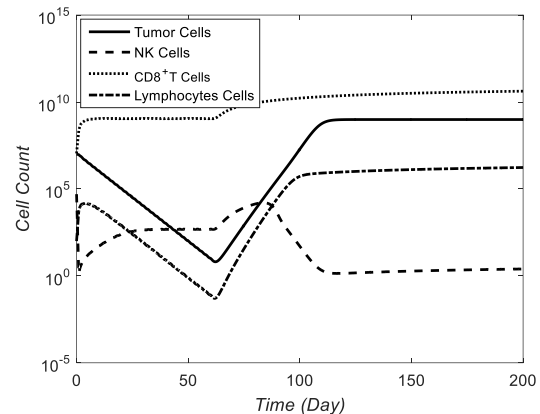


شکل ۶: جمعیت سلول‌های کشنده طبیعی در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۱۰؛ سیستم اصلی: بیمار ۹)

در شکل ۷ رفتار سلول‌های لنفوسیت نشان داده شده است که با کاهش سلول‌های سرطانی، نیاز بدن به آن‌ها کمتر شده و تعداد آن‌ها در بدن کاهش می‌یابد. در این مورد، در حالت با نرخ تطبیق کمتر، ردیابی بهتر صورت گرفته است.



شکل ۷: جمعیت سلول‌های لنفوسیت در داخل بدن در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۱۰؛ سیستم اصلی: بیمار ۹)

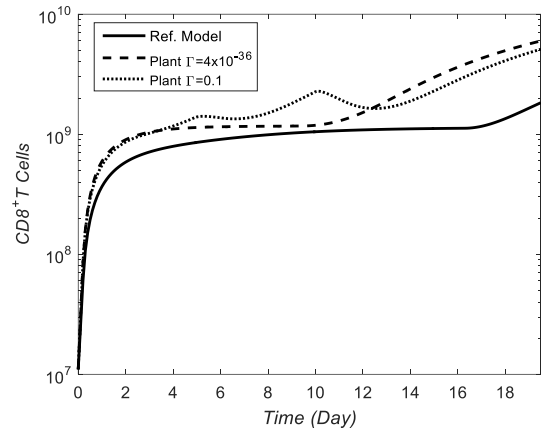
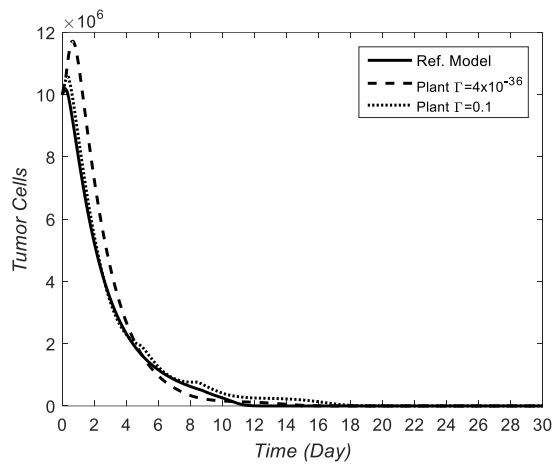


شکل ۴: بازگشت سیستم به حالت سرطانی پس از حذف شیمی درمانی به واسطه ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور

برای نشان دادن تأثیر روش ارائه شده در درمان سرطان، پارامترهای سیستم اصلی (با پارامترهای نامعلوم) را مربوط به پارامترهای بیمار ۹ و پارامترهای مربوط به سیستم مرجع را از پارامترهای مربوط به بیمار ۱۰ قرار می‌دهیم. هدف از ارائه این روش، تولید سیگنال کنترلی (دوز داروی شیمی درمانی) برای یک بیمار با پارامترهای نامعلوم (سیستم اصلی) است به‌طوری‌که خروجی آن بتواند مشابه با بیمار دیگری (مدل مرجع) رفتار کند و سرطان آن شخص درمان گردد. برای شبیه‌سازی، شرایط اولیه مربوط به هر دو سیستم را با هم یکسان و برابر با $T_0 = 10^7$, $N_0 = 10^1$, $L_0 = 10^4$, $C_0 = 1/1 \times 10^7$ [۳]. همچنین برای نشان دادن اثر نرخ تطبیق (Γ)، شبیه‌سازی را برای دو مقدار متفاوت از نرخ تطبیق نشان داده‌ایم. در شکل‌های ۵ تا ۹، رفتار سیستم برای دو مقدار متفاوت نرخ تطبیق $\Gamma = 4 \times 10^{-36}$ ، $\Gamma = 0.1$ نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، تعداد سلول‌های سرطانی به‌سمت صفر (نقطه تعادل بدون تومور) حرکت می‌کند. همچنین سیستم اصلی توانسته است مسیر حرکت سیستم مرجع را ردیابی کند و به همراه سیستم مرجع به‌سمت صفر برود. بزرگتر بودن نرخ تطبیق، منجر به ردیابی بهتر شده است.

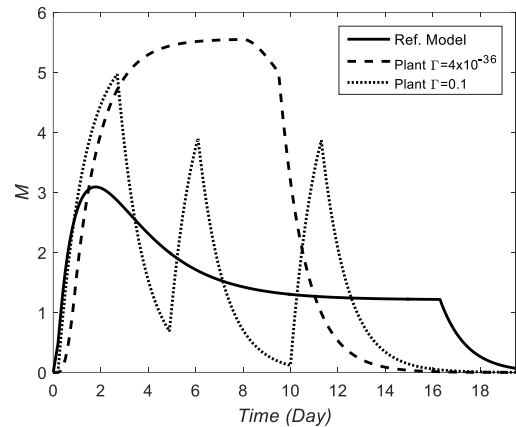
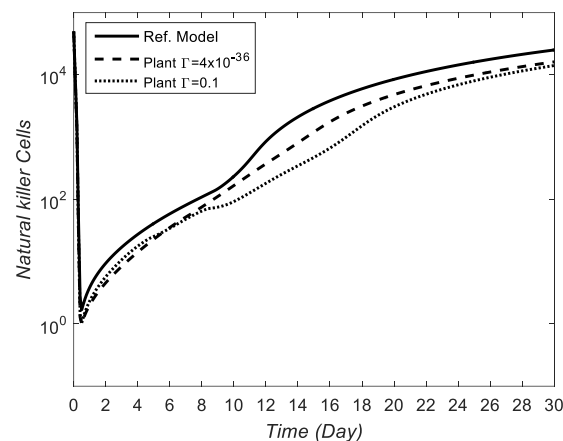
در شکل ۶، رفتار سلول‌های ایمنی ذاتی بدن (سلول‌های کشنده طبیعی) نشان داده شده است که در طول درمان و با کاهش سلول‌های

توجه به اینکه مسیر حرکت سیستم در داخل ناحیه جذب نقطه تعادل پایدار شده سیستم قرار گرفته است، شیمی درمانی متوقف گردیده است.



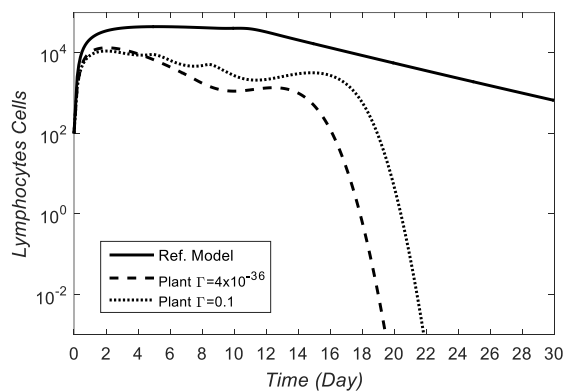
شکل ۸: جمعیت سلول‌های ایمنی تطبیقی در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۱۰؛ سیستم اصلی: بیمار ۹)

شکل ۱۰: جمعیت سلول‌های سرطانی در داخل بدن در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۹؛ سیستم اصلی: بیمار ۱۰)



شکل ۹: غلظت داروی شیمی درمانی در داخل بدن (مدل مرجع: بیمار ۱۰؛ سیستم اصلی: بیمار ۹)

شکل ۱۱: جمعیت سلول‌های کشنده طبیعی در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۹؛ سیستم اصلی: بیمار ۱۰)



شکل ۱۲: جمعیت سلول‌های لنفوسیت در داخل بدن در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۹؛ سیستم اصلی: بیمار ۱۰)

در شکل ۸ جمعیت سلول‌های ایمنی تطبیقی‌پذیر ($CD8^+T$) نشان داده شده است که در طول درمان با کاهش سلول‌های ایمنی بدن روبه‌افزایش هستند.

غلظت داروی شیمی‌درمانی در داخل بدن در شکل ۹ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود پس از مدتی دوز داروی شیمی‌درمانی در داخل بدن صفر می‌گردد که علت آن قطع درمان به دلیل پایدار شدن نقطه تعادل بدون تومور در داخل بدن با تقویت سیستم ایمنی بدن توسط واکسن درمانی می‌باشد.

برای نشان دادن مؤثر بودن روش ارائه‌شده، جای بیمار مرجع و بیمار تحت درمان را جابه‌جا می‌کنیم. در این صورت بیمار شماره ۹ به‌عنوان مدل مرجع و بیمار شماره ۱۰ به‌عنوان سیستم اصلی در نظر گرفته می‌شود. نتایج شبیه‌سازی در شکل‌های ۱۰ تا ۱۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در این حالت نیز ردیابی به خوبی صورت گرفته است. همچنین، همان‌طور که در شکل ۱۴ مشاهده می‌شود، با

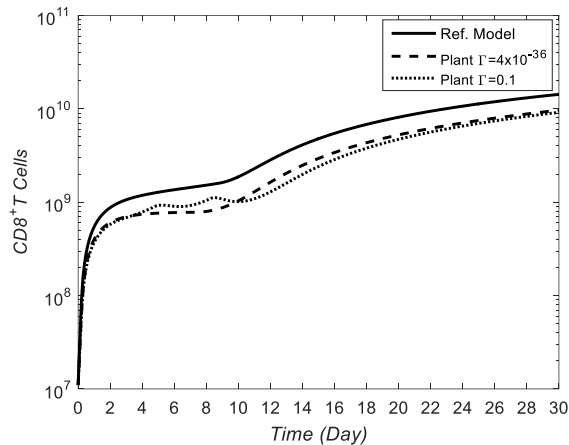
نقطه تعادل متناظر با حالت بدون تومور سیستم است، و به همین جهت است که هر ورودی که باعث کاهش سلول‌های سرطانی در بدن گردد ولی تغییری در دینامیک سیستم حول این نقطه ایجاد نکند، پس از قطع آن ورودی، سلول‌های سرطانی مجدد رشد کرده و بیمار می‌میرد. یکی دیگر از مشکلات درمان سرطان با استفاده از روش‌های کنترل حلقه‌بسته، معلوم بودن دینامیک سیستم و پارامترهای سیستم است که این مشکل با استفاده از روش نو MRAC-SDRE حل شده است. در این مقاله روش درمانی و داروهای ای برای بیمار ۹ بر مبنای روش درمانی ارائه‌شده برای بیمار ۱۰ ارائه گردیده است. به عبارت دیگر در این روش بیمار ۹ مدل اصلی سیستم و بیمار ۱۰ مدل مرجعی می‌باشد که خروجی‌های بیمار ۹ باید آن را ردیابی کنند. نتایج شبیه‌سازی‌ها برای دو مقدار متفاوت نرخ تطبیق Γ ، نشان‌دهنده مؤثر بودن روش ارائه‌شده برای درمان سرطان است. نکته مهم دیگر پیاده‌سازی راحت روش ارائه‌شده در کارهای تجربی است [۱۷].

پیوست

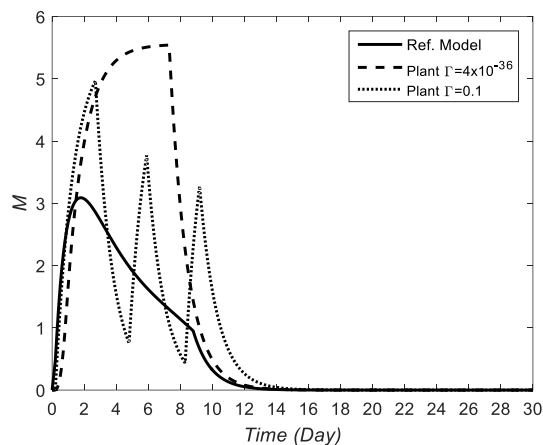
در این بخش، لیستی از پارامترهای مورد استفاده در مدل و مقدار تخمینی آن‌ها آمده است.

جدول ۱ پارامترهای تجربی برای دو بیمار [۳]

پارامتر	واحد	مقدار تخمینی بیمار ۹	مقدار تخمینی بیمار ۱۰
a	day ⁻¹	$4/3 \times 10^{-1}$	$4/3 \times 10^{-1}$
b	cells ⁻¹	$1/0.2 \times 10^{-9}$	$1/0.2 \times 10^{-9}$
c	cell ⁻¹ day	$6/4 \times 10^{-11}$	$6/4 \times 10^{-11}$
d	day ⁻¹	2/34	1/88
l	None	2/0.9	1/81
s	None	$8/39 \times 10^{-2}$	$5/12 \times 10^{-1}$
e	day ⁻¹	$2/0.8 \times 10^{-7}$	$2/0.8 \times 10^{-7}$
f	day ⁻¹	$4/12 \times 10^{-2}$	$4/12 \times 10^{-2}$
p	cell ⁻¹ day	$3/42 \times 10^{-6}$	$3/59 \times 10^{-6}$
m	day ⁻¹	$2/0.4 \times 10^{-1}$	9/12
j	day ⁻¹	$2/49 \times 10^{-2}$	$2/49 \times 10^{-2}$
k	cell ²	$3/66 \times 10^{-7}$	$5/66 \times 10^{-7}$
q	cell ⁻¹ day	$1/42 \times 10^{-6}$	$1/59 \times 10^{-6}$
r ₁	cell ⁻¹ day	$1/1 \times 10^{-7}$	$1/1 \times 10^{-7}$
r ₂	cell ⁻¹ day	$6/5 \times 10^{-11}$	$6/5 \times 10^{-11}$
u	cell ⁻² day	3×10^{-10}	3×10^{-10}
K _T	day ⁻¹	0/9	0/9
K _L , K _N	day ⁻¹	0/6	0/6



شکل ۱۳: جمعیت سلول‌های ایمنی تطبیقی در طول درمان (مدل مرجع: بیمار ۹؛ سیستم اصلی: بیمار ۱۰)



شکل ۱۴: غلظت داروی شیمی‌درمانی در داخل بدن (مدل مرجع: بیمار ۹؛ سیستم اصلی: بیمار ۱۰)

نتایج شبیه‌سازی انجام‌شده با استفاده از پارامترهای تجربی دو بیمار واقعی نشان‌دهنده موفقیت‌آمیز بودن روش درمانی ارائه‌شده در دو هدف محدود بودن طول دوره درمان و همچنین درمان با توجه به نامعلوم بودن پارامترهای سیستم بیمار است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تعداد سلول‌های سرطانی با وجود قطع شدن داروهای روبه‌کاهش و تعداد سلول‌های کشنده طبیعی روبه‌افزایش است.

۶- نتیجه‌گیری

در این مقاله روشی نو جهت درمان سرطان ارائه گردیده است. در ابتدا به مدل‌سازی دینامیک متغیر با ورودی رشد تومور پرداخته شده است. برای اینکه یک ورودی بتواند دینامیک یک سیستم را تغییر دهد، باید اثرات ماندگاری بر روی پارامترهای سیستم داشته باشد. از این‌رو، اثر واکسن درمانی بر روی برخی پارامترهای سیستم در نظر گرفته شده که باعث تقویت سیستم ایمنی و پایدار شدن نقطه تعادل بدون تومور که متناظر با حالت بهبودی کامل است، می‌شود. علت این کار، ناپایداری

- [۱۲] دنیا نوجوانزاده و محمدعلی بادامچی‌زاده، "کنترل جرثقیل هوایی دو درجه آزادی توسط کنترل‌کننده مدل‌غزشی تطبیقی"، *مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز*، دوره ۴۵، شماره ۴، صفحات ۲۰۳-۲۰۹، ۱۳۹۴.
- [۱۳] علیرضا مدیرروستا و مهدی خدابنده، "طراحی یک روش کنترل مدل‌غزشی انتگرالی تطبیقی برای پایداری‌سازی زمان محدود و مقاوم پرنده چهارمخه"، *مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز*، دوره ۴۶، شماره ۱، صفحات ۳۳۱-۳۳۲.

K_c	day^{-1}	۰/۶	۰/۶
α	$cellday^{-1}$	$7/5 \times 10^{-8}$	5×10^{-8}
β	day^{-1}	$1/2 \times 10^{-2}$	8×10^{-3}
μ	day^{-1}	۰/۹	۰/۹

مراجع

- [14] 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, pp. 1-19, 2015.
- [15] K. J. Åström and B. Wittenmark, "Adaptive control," ed. USA: Addison-Wesley, MA, 1995.
- [16] P. Ioannou and J. Sun, *Robust Adaptive Control*: Prentice Hall, 1996.
- [17] T. Cimen, "State-Dependent Riccati Equation (SDRE) Control: A Survey" in *17th World Congress The International Federation of Automatic Control*, Seoul, Korea, 2008, pp. 3761-3775.
- [18] N. Babaei and M. U. Salamci, "State Dependent Riccati Equation Based Model Reference Adaptive Control Design for Nonlinear Systems" presented at the *XXIV International Conference on Information, Communication and Automation Technologies (ICAT)*, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 2013.
- [19] A. Swierniak, M. Kimmel, and J. Smieja, "Mathematical modeling as a tool for planning anticancer therapy," *European Journal of Pharmacology*, vol. 625, pp. 108-121, 2009.
- [20] L. G. De Pillis and A. E. Radunskaya, "The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study," *Mathematical and Computer Modeling*, vol. 37, pp. 1221-1244, 2003.
- [21] A. K. Abbas and A. H. Lichtman, *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*, 3rd ed. Philadelphia, USA: Elsevier - Health Sciences Division, 2010.
- [22] A. Ghaffari and M. Khazaei, "Cancer dynamics for identical twin brothers," *Theoretical Biology and Medical Modeling*, vol. 9, pp. 1-13, 2012.
- [23] A. Ghaffari, M. Nazari, B. Bahmaie, and B. Ghaffari, "How finite duration inputs are able to change the dynamics of a system: Application to finite duration cancer treatment," presented at the *22nd Annual Conference of Mechanical Engineering*, Ahvaz, Iran, 2014.
- [۲۴] علی غفاری، مصطفی نظری، مصطفی خزائی و بهناز بهمنی، "تغییر در دینامیک یک سیستم با استفاده از ورودی‌های زمان محدود"، *مجله مکانیک سازه‌ها و شاره‌ها*، دوره ۴، شماره ۱، صفحه ۷۹-۹۱، ۱۳۹۳.
- [1] American Cancer Society, *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta, USA: American Cancer Society Inc, 2016.
- [2] A. Ghaffari, B. Bahmaei and M. Nazari, "Amixed radiotherapy and chemotherapy model for treatment of cancer with metastasis," *Mathematical methods in the applied sciences*, vol. 39, pp. 4603-4617, 10.1002/mma.3887 2016.
- [3] L. G. De Pillis, W. Gu and A. E. Radunskaya, "Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 238, pp. 841-862, 2006.
- [4] S. Chareyron and M. Alamir, "Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: feedback design and model updating schemes," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 258, pp. 444-454, 2009.
- [5] 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. 10, pp. 1-26, 2011.
- [6] G. W. Swan and T. L. Vincent, "Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma," *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 39, pp. 317-337, 1977.
- [7] G. W. Swan, "Role of optimal control theory in cancer chemotherapy," *Mathematical Bioscience*, vol. 101, pp. 237-284, 1990.
- [8] S. E. Clare, F. Nakhliis and J. C. Panetta, "Molecular biology of breast metastasis: The use of mathematical models to determine replace and to predict response to chemotherapy in breast cancer," *Breast Cancer Research*, vol. 2, pp. 430-435, 2000.
- [9] H. Moradi, G. Vossoughi and H. Salarieh, "Optimal robust control of drug delivery in cancer chemotherapy: A comparison between three control approaches," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 112, pp. 69-83, 2013.
- [10] F. S. Lobato, V. S. Machado and V. Steffen, "Determination of an optimal control strategy for drug administration in tumor treatment using multi-objective optimization differential evolution," vol. 131, pp. 51-61, 2015.
- [۱۱] امیر سیدموسوی و محمد فرخی، "طراحی کنترل‌کننده فازی-تطبیقی بهینه برای کنترل ربات‌های با بازوی انعطاف‌پذیر"، *مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز*، دوره ۳۹، شماره ۲، صفحه ۴۹-۶۰، ۱۳۸۸.