# 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. به‌دلیل 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 نشان‌دادن 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. Jafarpisheh[1], M.Sc; H. Khodadadi[2], Assistant Proffessor

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

امروزه سرطان‌ها یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر انسان‌ها محسوب می شوند. 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، نه‌تنها سلول‌های سرطانی بلکه سلول‌های سالم را نیز از بین می‌برد، باید از حد مشخصی از دارو استفاده کرد. همچنین به‌دلیل اثرات مخرب ذکرشده 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 هدفمندکردن 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 شبیه سازی 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 مورداستفاده، 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 پیداکردن بازدارنده‌های آنژیوژنیک و برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی به‌طور هم‌زمان، معرفی 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 نظرگرفتن 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 شیمی درمانی به‌کاررفته است.

رویکرد انتخاب‌شده در این مقاله، استفاده از کنترل بهینه مبتنی بر حل معادله ریکاتی وابسته به حالت[1](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 مینیمم‌کردن 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 خطی‌شده 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[2] برای سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان محاسبه می شود. 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 برروی 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 نظرگرفتن هم‌زمان دو ورودی شیمی‌درمانی و ایمن‌درمانی، 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 مقاوم‌بودن روش پیشنهادی SDRE برروی مدل رشد تومور، در نظر گرفت.

پس از مقدمه مطرح شـــده، در بخش دوم، ابتدا مدل ریاضـــی 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 می شود. در بخش چهارم کنترل‌کننده بهینه SDRE برای مدل سرطان طراحی خواهد شد و نتایج شبیه‌سازی به‌ازای حالات مختلف در بخش پنجم نشـــان داده می‌شـــود. همچنین بررســـی میزان مقاومت روش پیشـــنهادی به عدم قطعیت‌های موجود و مقایســـه با دیگر روش‌ها در این بخش مطرح می‌شـــود. در پایان نتایج شبیه‌سازی مورد بحث قرار خواهد گرفت.

## ۲- مدل ریاضی رشد تومور

انتخاب یک مدل مناســـب که توانایی توصـــیف 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 مطرح‌شـــده در [۲۱] اســـت. مدل، جنبشـــی 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 اســـتفاده از یک ســـری معادلات دیفرانســـیل معمولی بیان شـــده اســـت. ویژگی اصـــلی مدل در نظرگرفتن برهمکنش بین رشد تومور و سیستم ایمنی بدن (با ملاحظه مدل خطر در ســـیســـتم ایمنی) اســـت. مدل خطر بر اســـاس این ایده بنانهاده شده که سیستم ایمنی تفاوتی بین سلول خودی و غیرخودی قائل نیست بلکه تمایز بر اساس سلول‌های ایمن و خطرناک است. معیار تشـــخیص، ســـیگنال‌های هشـــداری اســـت که توســـط ســـلول یا بافت آسیب‌دیده و یا تحت استرس به وجود می‌آید. متغیرهای فضای حالت این مدل که شـــامل جمعیت ســـلول‌ها و غلظت‌ها می‌باشـــد به‌شـــرح 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.

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

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

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

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

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_i I + \lambda D V_I(t) \quad (۵)$$

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

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

این معادلات شرایط اولیه عمومی (۸) را دارند.

$$T(0) = T_0 > 0, L(0) = L_0 > 0, N(0) = N_0 > 0$$
$$, D(0) = D_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, M(0) = 0 \quad (۸)$$

### ۲-۱- حالت بدون درمان

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

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

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

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

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

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

### ۲-۲- نقاط تعادل

در این بخش ابتدا نقاط تعادل سیستم در حالت بدون درمان (معادلات (۹)-(۱۳) مورد بررســـی قرار می‌گیرد. تعیین نقاط تعادل برای این ســـیســـتم غیرخطی به کمک نرم‌افزار Matlab صـــورت گرفته و از بین جواب‌های به‌دست‌آمده، ســـه پاســـخی که از نظر بیولوژیکی معقول و منطقی اســـت، در جدول ۱ ارائه شـــده اســـت. نقاط تعادل به‌دست‌آمده به‌ترتیب 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.

**جدول۱: 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 |
| $E_3$ | ۰/۹۷۸۷۴۲۶۳۵۳×۱۰^۹ | ۷۲/۳۷۸ | ۱۳۲/۵۷۳ | ۲۰۰ | ۰ |

### 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) به‌صورت (۱۴) است.

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

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

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

$$F_{22}=-m-qT-2uL+\frac{p_1 I}{g_1+I}+eD,F_{23}=rT \qquad (۱۴)$$

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

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

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

مقدار عددی ماتریس ژاکوبین برای سه نقطه تعادل ($E_1$، $E_2$ و $E_3$) به‌ترتیب به‌صورت $J_1$، $J_2$ و $J_3$ به‌دست می‌آید.

مقادیر ویژه $J_1$، $J_2$ و $J_3$ در جدول ۲ نشان داده شده است. برای $E_1$ و $E_3$ مقادیر ویژه همیشه منفی هستند و درنتیجه این دو نقطه همواره پایدار هستند، با این وجود برای $E_2$ مقدار ویژه مثبت هم وجود دارد، درنتیجه $E_2$ ناپایدار است.

$$J_1=\begin{bmatrix} -4.9019 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0347 & -19.98 & 0 & 0.666 & 0 \\ -0.0316 & 0 & -0.0412 & 0 & 0.0079 \\ 0 & 0 & 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -10 \end{bmatrix} \qquad (۱۵)$$

$$J_2=\begin{bmatrix} 0.0708 & -130.304 & -0.0153 & 0 & 0 \\ 0.0311 & -134.5325 & 0.0052 & 2.5752 & 0 \\ -0.0283 & 0 & -0.0459 & 0 & 0.0071 \\ 0 & 0 & 0 & -0.5 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -10 \end{bmatrix} \qquad (۱۶)$$

$$J_3=\begin{bmatrix} -0.199468 & -2646.8323 \\ 0.00001458 & -414.6248 \\ -0.0000133 & 0 \\ 0 & 0.00000125 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \qquad (۱۷)$$

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

**جدول۲: مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین به‌ازای تعادل‌های مختلف [۲۱]**

| تعادل‌ها | $\lambda_1$ | $\lambda_2$ | $\lambda_3$ | $\lambda_4$ | $\lambda_5$ |
|---|---|---|---|---|---|
| $E_1$ | -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. به‌ازای 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. شبیه سازی با چهار حالت اولیه مختلف در نظر گرفته شده است.

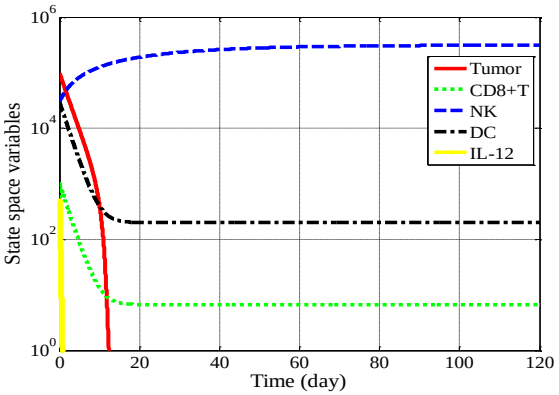
حالت اول، زمانی است که جمعیت سلول‌های تومور از نظر بالینی غیرقابل مشاهده و سیستم ایمنی بدن سالم است (به‌صورت «کوچک (سالم)» معرفی شده است)، در حالت دوم، جمعیت سلول‌های تومور از نظر بالینی غیرقابل مشاهده ولی سیستم ایمنی بدن تخلیه شده است (به صورت «کوچک (تخلیه شده)» معرفی شده است)، در حالت سوم جمعیت سلول‌های تومور قابل تشخیص است (به‌صورت «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، مجموعهٔ 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. بااین‌حال، 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 بین‌بردن تومور نیست. هر دو مورد به‌ترتیب در شکل‌های ۱ و ۳ نشان داده شده است.

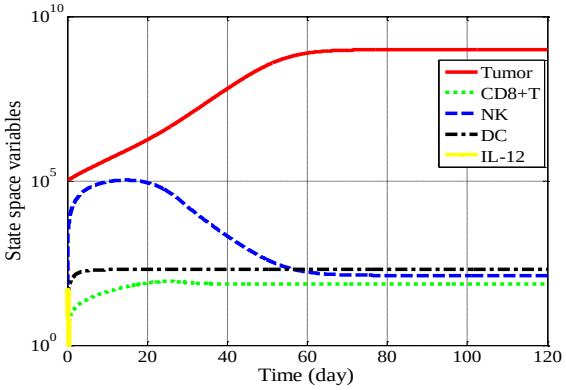
علاوه بر این، شکل ۲ نشان می‌دهد که یک سیستم ایمنی ضعیف قادر به کُشـــتن تومور در یک اندازه کوچکی از تومور نیســـت، زیرا بدن آسیب‌پذیر شده است. همچنین، سیستم ایمنی قادر به از بین‌بردن یک تومور با شرایط اولیه «بزرگ» نیست که این شرایط در شکل ۴ نشان داده شده است.

**جدول۳: شرایط اولیه برای شبیه‌سازی‌ها [۲۱]**

| | $T_0$ | $L_0$ | $N_0$ | $D_0$ | $I_0$ | $M_0$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| کوچک (سالم) | ۳۱۹ | ۳۱۲ | ۳۱۴ | ۳۱۴ | ۵۱۲ | ۰ |
| کوچک (تخلیه) | ۳۱۹ | ۳۱۱ | ۳۱۱ | ۳۱۱ | ۵۱۱ | ۰ |
| قابل تشخیص | ۳۱۶ | ۳۱۳ | ۵۱۴ | ۳۱۴ | ۳۱۳ | ۰ |
| بزرگ | ۳۱۸ | ۳۱۳ | ۵۱۴ | ۳۱۴ | ۳۱۳ | ۰ |

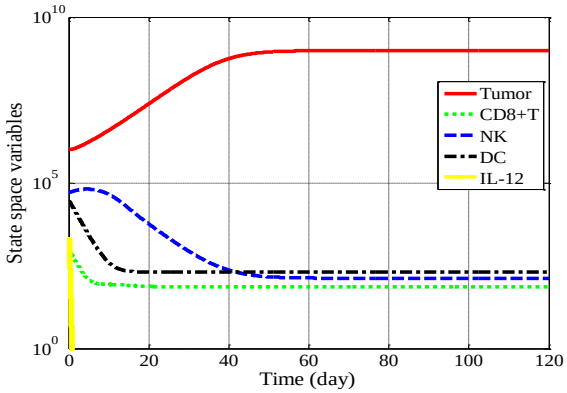



**شکل۱: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه کوچک (سالم)**

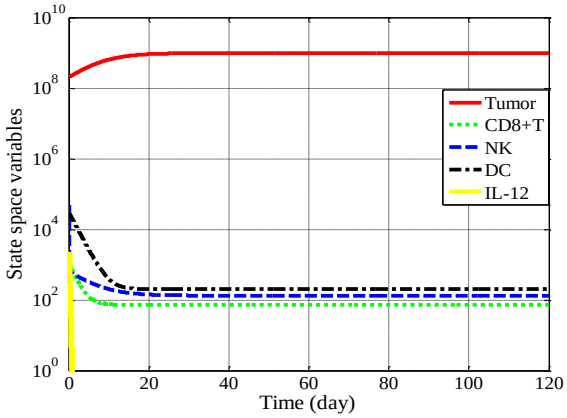



**شکل۲: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه کوچک (تخلیه‌شده)**

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی، برای از بین‌بردن تومور در اندازه‌های بزرگ و همچنین در مواردی که سیستم ایمنی تخلیه‌شده باید از درمان ترکیبی (تجویز هم‌زمان ایمنی‌درمانی و شـــیمی‌درمانی) بهره گرفت.




**شکل۳: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه قابل تشخیص**




**شکل۴: نتایج شبیه‌سازی بدون درمان با شرایط اولیه بزرگ**

## ۳- تئوری کنترل بهینه SDRE

تاکنون روش‌های مختلفی برای کنترل بهینه در سیستم‌های غیرخطی در نظر گرفته شده ا ست [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 بازمان و مشاهده‌پذیر را به فرم (۱۸) در نظر بگیرید [۱۶، ۲۵].

$$\dot{X} = F(X) + G(X)U \qquad (۱۸)$$

در این معادله $X \in R^n$ متغیرهای حالت ســیســتم و $U \in R^m$ ورودی سیستم است. همچنین، بدون از دست‌رفتن کلیت فرض می‌شود که $F(0)=0$ باشـد. ســیســتم (۱۸) را می‌توان به‌فرم شــبه‌خطی (۱۹) نوشت.

$$\dot{X} = \mathbf{A}(X)X + \mathbf{B}(X)U \qquad (۱۹)$$

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

این ماتریس‌ها منحصـــربه‌فرد نیســـتند. 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 $\mathbf{A}(X)$ به‌دست می‌آید.

$$\mathbf{A}(X)=\alpha\mathbf{A}_1(X)+(1-\alpha)\mathbf{A}_2(X) \qquad (۲۰)$$

در معادله (۲۰)، $\alpha$ 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 $\mathbf{B}(X)$ کنترل‌پذیر باشند. ماتریس کنترل‌پذیری از رابطهٔ (۲۱) به‌دست می‌آید.

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\varphi}_{\mathbf{c}}(X)=\big[&\mathbf{B}(X)\quad \mathbf{A}(X)\mathbf{B}(X)\quad \cdots\\ &\mathbf{A}^{n-2}(X)\mathbf{B}(X)\quad \mathbf{A}^{n-1}(X)\mathbf{B}(X)\big]\end{aligned} \qquad (۲۱)$$

سیستم غیرخطی (۱۸) به شرطی کنترل‌پذیر است که ماتریس $\boldsymbol{\varphi}_{\mathbf{c}}(X)$ به‌ازای 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.

$$J=\frac{1}{2}\int_0^{\infty}(X^T\mathbf{Q}(X)X+U^T\mathbf{R}(X)U)dt \qquad (۲۲)$$

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 به‌ازای همه مقادیر $X$، رابطه (۲۳) را برآورده می‌کنند. فرض می‌شود که $\mathbf{Q}(X)$ و $\mathbf{R}(X)$ متقارن‌اند و $\mathbf{R}(X)$ معین است.

$$\mathbf{Q}(X)\geq 0,\ \mathbf{R}(X)>0 \qquad (۲۳)$$

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 بزرگ‌شدن 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 بهینه به‌صورت رابطه (۲۴) است.

$$\begin{aligned}\mathbf{H}(X,U,\lambda)=&\frac{1}{2}(X^T\mathbf{Q}(X)X+U^T\mathbf{R}(X)U)\\ &+\lambda^T(\mathbf{A}(X)X+\mathbf{B}(X)U)\end{aligned} \qquad (۲۴)$$

در معادله (۲۴)، $\lambda$ ضریب لاگرانژ است. با اعمال اصل حداکثری پونتریاگین رابطه (۲۵) به‌دست می‌آید. [۶]

$$\begin{cases}\dot{X}=\dfrac{\partial\mathbf{H}}{\partial\lambda}=\mathbf{A}(X)X+\mathbf{B}(X)U\\ \dot{\lambda}=-\dfrac{\partial\mathbf{H}}{\partial X}\\ =-\mathbf{Q}(X)X-\left[\dfrac{d\mathbf{A}(X)X}{dX}\right]^T\lambda-\left[\dfrac{d\mathbf{B}(X)U}{dX}\right]^T\lambda\\ 0=\dfrac{\partial\mathbf{H}}{\partial U}=\mathbf{R}(X)U+\mathbf{B}^T(X)\lambda\end{cases} \qquad (۲۵)$$

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

$$\begin{aligned}&\mathbf{R}(X)U+\mathbf{B}^T(X)\lambda=0\\ &\Rightarrow U(X)=-\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\lambda\end{aligned} \qquad (۲۶)$$

با به‌کاربردن تئوری LQR و با فرض بردار حالت الحاقی به‌صورت $\lambda=P(X)X$، درنهایت ورودی کنترلی به صورت رابطه (۲۷) به‌دست می‌آید، که همان قانون کنترل فیدبک است.

$$U(X)=-\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\mathbf{P}(X)X \qquad (۲۷)$$

رابطهٔ (۲۷) کنترل فیدبک با ماتریس بهره فیدبکی است که از رابطهٔ (۲۸) به‌دست می‌آید.

$$\mathbf{K}(X)=-\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\mathbf{P}(X) \qquad (۲۸)$$

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

$$\begin{aligned}&\mathbf{A}^T(X)\mathbf{P}(X)+\mathbf{P}(X)\mathbf{A}(X)\\ &-\mathbf{P}(X)\mathbf{B}(X)\mathbf{R}^{-1}(X)\mathbf{B}^T(X)\mathbf{P}(X)+\mathbf{Q}(X)=0\end{aligned} \qquad (۲۹)$$

برای حل معادله (۲۹) باید جفت ماتریس‌های $\mathbf{A}(X)$ و $\mathbf{B}(X)$ کنترل‌پذیر باشند. به‌دلیل 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 هرلحظه محاسبه کرد. دینامیک حاکم بر سیستم حلقه بسته از رابطه (۳۰) به‌دست می‌آید.

$$\dot{X}=(\mathbf{A}(X)-\mathbf{B}(X)\mathbf{K}(X))X \qquad (۳۰)$$

مباحث تکمیلی‌تر در خصوص روش طراحی SDRE در [۲۵] ارائه شده است. همچنین، بحث پایداری سیستم با کنترل‌کننده SDRE در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته و شرایط مختلفی برای این سیستم‌ها مطرح شده است. به‌عنوان مثال در [۲۶] اثبات پایداری مجانبی کلی سیستم با کنترل‌کننده SDRE در شرایط مختلف (محدودکردن 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)

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

## ۴- طراحی کنترل‌کننده 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 به‌فرم شبه‌خطی نوشت. بنابراین معادلات به نقطه تعادل بدون تومور انتقال‌یافته و دوباره بازنویسی می‌شود. متغیرهای حالت جدید به‌صورت رابطه (۳۱) می‌باشند:

$$X_1 = T,\ X_2 = L - (\frac{-m+200e}{u}),\quad X_3 = N - \frac{\alpha}{f},\ X_4 = D - 200,\ X_5 = I,\ X_6 = M \tag{۳۱}$$

سیستم معادلات به‌صورت روابط (۳۲)-(۳۸) در می‌آید:

$$W = d\frac{\left((X_2+(\frac{-m+200e}{u}))/X_1\right)^l}{s+\left((X_2+(\frac{-m+200e}{u}))/X_1\right)^l} \tag{۳۲}$$

$$\frac{dX_1}{dt} = aX_1(1-bX_1) - c(X_3+\frac{\alpha}{f})X_1 - WX_1 - k_tX_6X_1 \tag{۳۳}$$

$$\begin{aligned}\frac{dX_2}{dt} &= -m(X_2+(\frac{-m+200e}{u})) - q(X_2+(\frac{-m+200e}{u}))X_1 - u(X_2+(\frac{-m+200e}{u}))^2 \\ &+rX_1(X_3+\frac{\alpha}{f}) + e(X_4+200)(X_2+(\frac{-m+200e}{u})) \\ &+\frac{p_1X_5}{g_1+X_5}(X_2+(\frac{-m+200e}{u})) - k_lX_6(X_2+(\frac{-m+200e}{u}))\end{aligned} \tag{۳۴}$$

$$\begin{aligned}\frac{dX_3}{dt} &= \alpha - f(X_3+\frac{\alpha}{f}) - p(X_3+\frac{\alpha}{f})X_1 \\ &+\frac{p_2X_5}{g_2+X_5}(X_3+\frac{\alpha}{f}) - k_nX_6(X_3+\frac{\alpha}{f})\end{aligned} \tag{۳۵}$$

$$\begin{aligned}\frac{dX_4}{dt} &= \kappa - \beta(X_4+200) \\ &+\frac{p_3(X_2+(\frac{-m+200e}{u}))(X_4+200)}{g_3+(X_2+(\frac{-m+200e}{u}))} \\ &-k_dX_6(X_4+200)\end{aligned} \tag{۳۶}$$

$$\frac{dX_5}{dt} = -\mu_iX_5 + \lambda(X_4+200)V_I(t) \tag{۳۷}$$

$$\frac{dX_6}{dt} = -\gamma X_6 + V_M(t) \tag{۳۸}$$

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

$$\mathbf{A}(x) = \begin{bmatrix} A_{11} & 0 & -cX_1 & 0 & 0 & -k_tX_1 \\ A_{21} & A_{22} & 0 & A_{24} & A_{25} & A_{26} \\ -p\frac{\alpha}{f} & 0 & A_{33} & 0 & A_{35} & A_{36} \\ 0 & A_{42} & 0 & A_{44} & 0 & A_{46} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_i & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix} \tag{۳۹}$$

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

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

$$A_{22} = -m - uX_2 - 2u(\frac{-m+200e}{u}) + \frac{p_1X_5}{g_1+X_5} + eX_4 + 200e$$

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

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

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

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

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

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

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

$$A_{44} = \frac{p_3\left(X_2 + (\frac{-m + 200e}{u})\right)}{g_3 + \left(X_2 + (\frac{-m + 200e}{u})\right)} - \beta \qquad (۴۰)$$

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

$$\mathbf{B}(x) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ B_{51} & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \qquad (۴۱)$$

$$B_{51} = \lambda(X_4 + 200) \qquad (۴۲)$$

همان‌گونه که قبلاً نیز ذکر شـــد، شـــرط کافی برای پایدارپذیری ســیســتم آن اســت که ماتریس کنترل‌پذیری (رابطهٔ (۲۱)) رتبه کامل باشـــد. به این منظور ماتریس کنترل‌پذیری به‌صـــورت (۴۳) تشـــکیل می‌شود.

$$\boldsymbol{\varphi}_{\mathbf{c}}(x) = \left[\mathbf{B}(x) \quad \mathbf{A}(x)\mathbf{B}(x) \quad \ldots \quad \mathbf{A}^5(x)\mathbf{B}(x)\right] \qquad (۴۳)$$

دترمینان ماتریس کنترل‌پذیری مخالف صـــفر بوده و این ماتریس دارای رتبه کامل اســـت. بنابراین امکان طراحی کنترل‌کننده SDRE وجود دارد.

در اعمال روش SDRE روی مدل رشـــد تومور، کاهش ســـلول‌های ســـرطانی در حین درمان، نابودی کامل ســـلول‌های ســـرطانی در پایان درمان و کاهش میزان دارودهی از اهداف اصـــلی کنترل اســـت. نابودی کامل سلول‌های سرطانی زمانی میسر می‌شود که سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور خود به پایداری بر سد. در سیستم ا ستفاده شده در این مقاله نقطه تعادل بدون تومور پایدار اســـت، بنابراین مســـیر حرکت سیستم همواره حول نقطه تعادل بدون تومور هدایت می‌شود؛ از این‌رو، درمان در زمان محدود میســـر خواهد شـــد. تابع هزینه مورد اســـتفاده، برحســـب داروهای مصـــرفی (ورودی‌ها) و جمعیت ســـلول‌های تومور وزن‌دهی می شود و سپس حل بهینه‌ای به‌د ست می‌آید که تابع هزینه (۴۴) را کمینه می‌کند.

$$J = \frac{1}{2}\int_0^\infty (X^T\mathbf{Q}\,X + U^T\mathbf{R}\,U)dt \qquad (۴۴)$$

در این پژوهش از کنترل SDRE و الگوریتم LQR برای تعیین بهینه میزان داروی م صرفی ا ستفاده شده ا ست. ماتریس **Q** برای تابع هزینه (۴۴) به‌صورت رابطه (۴۵) در نظر گرفته می‌شود.

$$\mathbf{Q} = \begin{bmatrix} 100 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.1 \end{bmatrix} \qquad (۴۵)$$

به‌منظور اثر بیشتر داروی مصرفی بر جمعیت سلول‌های تومور، وزن مربوط به این متغیر حالت در ماتریس **Q** بسیار بزرگ‌تر از بقیه انتخاب شـده اسـت. همچنین، برای متغیرهای حالت مربوط به غلظت IL-12 و غلظت داروی شـیمی‌درمانی وزن‌های اندکی برای اثر بیشـتر 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 برروی مدل اصلی سیستم و در سه حالت مختلف ماتریس‌های وزنی ارائه می‌گردد. سپس با در نظر گرفتن نایقینی برروی 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 برروی سلول‌های سالم می‌شود. بنابراین لازم است برروی میزان تزریق این دو دارو محدودیت‌هایی به‌صورت (۴۶) انتخاب شود [۱۶].

$$\begin{cases} 0 \le V_M(t) \le 5 \\ 0 \le V_I(t) \le 5\times 10^5 \end{cases} \qquad (۴۶)$$

### ۵-۱- نتایج شبیه‌سازی روی مدل اصلی

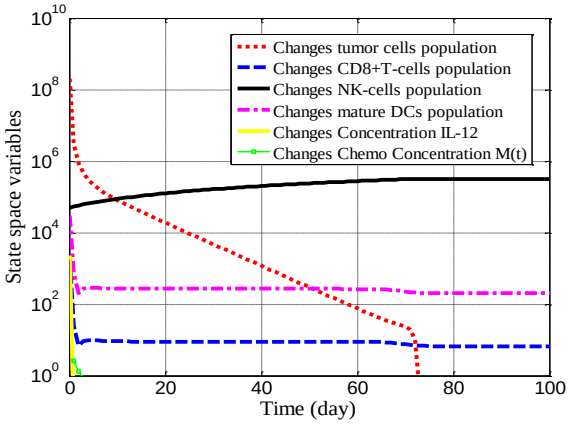
یکی از مهم‌ترین مز یت های روش SDRE انع طاف پذیری در طراحی اســـت که منجر به داشـــتن انتخاب‌های متعدد برای ماتریس‌های وزنی می‌شود. در ادامه، برای نشان‌دادن اثر ماتریس‌های وزن‌دهی، سه حالت مختلف برای ماتریس وزنی مربوط به ورودی در نظر گرفته شده ا ست. همان‌طور که قبلاً بیان شـد هر چه مقدار وزن **R** بیشـتر باشـد مقدار

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** به‌صورت (۴۷) استفاده شده است.

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 4\times10^{13} & 0 \\ 0 & 4\times10^{13} \end{bmatrix} \quad (۴۷)$$

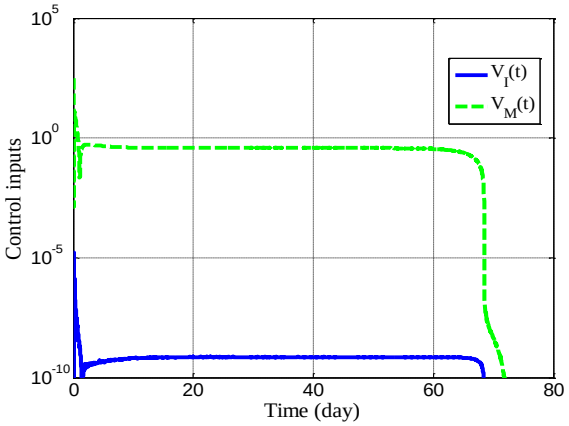
پاسخ سیستم به کنترل اعمالی در شکل ۵ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود تومور در کمتر از ۷۵ روز به‌میزان قابل قبولی، با استفاده از پروتکل درمانی ارائه‌شده کاهش یافته است (نمودار قرمز رنگ). شکل ۶ ورودی های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در این حالت را نشان می‌دهد.



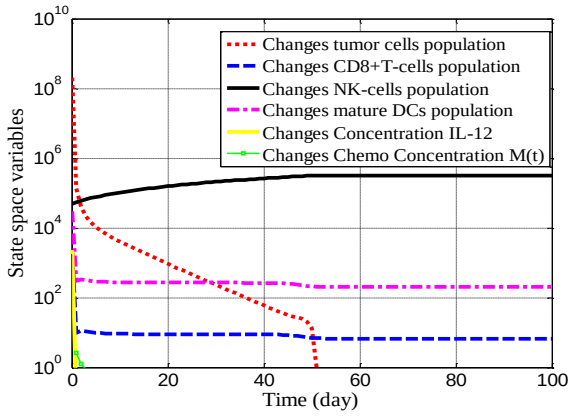

**شکل۵: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت اول**

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

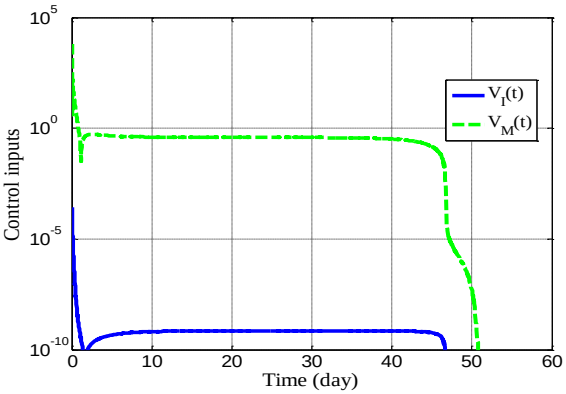
$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 1\times10^{11} & 0 \\ 0 & 1\times10^{11} \end{bmatrix} \quad (۴۸)$$




**شکل۶: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت اول**




**شکل۷: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت دوم**



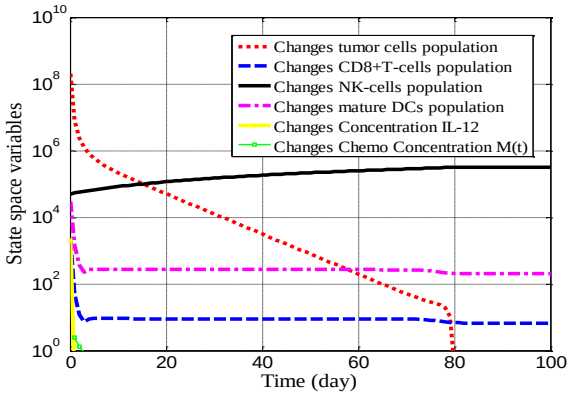

**شکل۸: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت دوم**

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

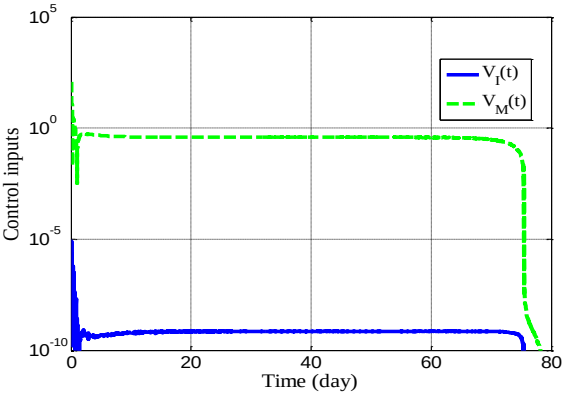
حالت سوم: در این حالت از ماتریس **R** به‌صورت (۴۹) استفاده شده است.

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 2.8\times10^{14} & 0 \\ 0 & 2.8\times10^{14} \end{bmatrix} \quad (۴۹)$$

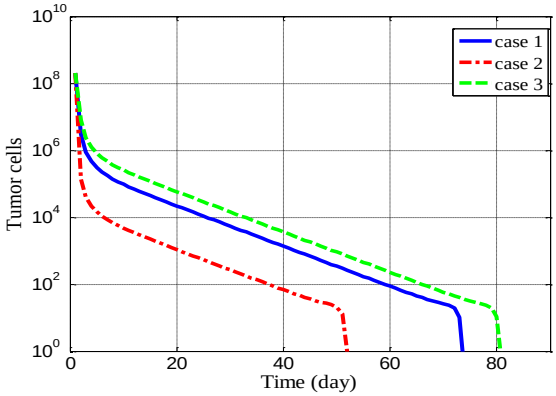
پاسخ سیستم به کنترل اعمالی در شکل ۹ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می شود، تومور در کمتر از ۸۰ روز به میزان قابل قبولی، با استفاده از پروتکل درمانی ارائه‌شده کاهش یافته است (نمودار قرمز رنگ). شکل ۱۰ ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) را در این حالت نشان می‌دهد.




**شکل۹: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت سوم**




**شکل۱۰: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت سوم**




**شکل۱۱: تغییرات جمعیت سلول‌های تومور در حالت‌های مختلف**

نتایج مربوط به ر شد 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، درنتیجه در این حالت طول دوره درمان نسبت به دو حالت دیگر کمتر است. ولی مقدار داروهای مصرفی در این حالت از بقیه حالت‌های ذکرشده بیشتر است. در حالت سوم مقدار داروهای مصرفی از مابقی حالت‌ها کمتر می‌باشد. به‌دلیل 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 بین‌بردن تومور به زمان بیشتری نیاز

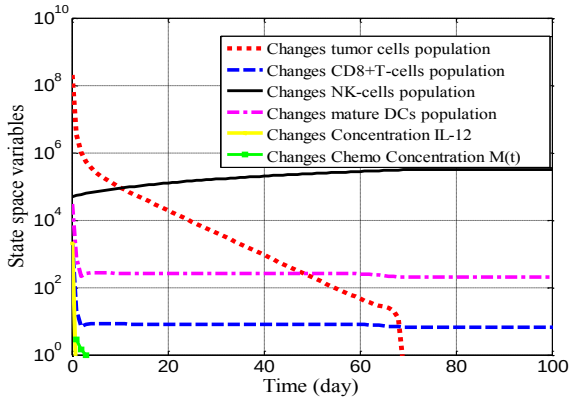
**جدول۴: مقایسه عملکرد حالت‌های مختلف**

| | حالت اول | حالت دوم | حالت سوم |
|---|---|---|---|
| مجموع مربعات خطا مربوط به جمعیت سلول‌های تومور | ۳/۳۰۶۶ ×۱۰^۱۴ | ۳/۳۰۵۸ ×۱۰^۱۴ | ۳/۳۱۱۸ ×۱۰^۱۴ |
| دوز داروی ایمنی‌درمانی مصرفی | ۳/۵۲۳۹ ×۱۰^۵ | ۰/۰۰۱۷ | ۲/۵۳۲۲ ×۱۰^۵ |
| دوز داروی شیمی‌درمانی مصرفی | ۲/۴۳۴۲ ×۱۰^۳ | ۲/۰۰۸۶ × ۱۴ | ۱/۲۲۸۶ ×۱۰^۳ |

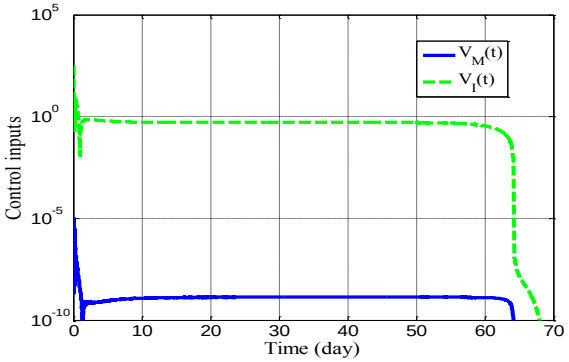
است. در حالت اول که ماتریس وزنی **R** مقدار متوسطی دارد، از نظر مقدار مجموع مربعات خطا مربوط به جمعیت سلول‌های تومور، مقدار ورودی (میزان داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی مصرفی) و همچنین طول دوره درمان حد متوسطی بین دو حالت دیگر به‌دست آمده است. در جدول ۴، مجموع مربعات خطا مربوط به جمعیت سلول‌های تومور، دوز داروی ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی مصرفی در سه حالت مطرح شده با یکدیگر مقایسه شده‌اند. با در نظرگرفتن این موضوع که در این سیستم نقطه تعادل بدون تومور پایدار است، از این پس دارودهی 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 به‌دلایل زیادی می‌تواند تغییر کند. به‌منظور بررسی اثر نایقینی‌های موجود با فرض ±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 به‌ترتیب در شکل‌های ۱۲ و ۱۳ ارائه شده است. ماتریس‌های وزنی در این حالت مشابه حالت اول فرض شده است.




**شکل۱۲: تغییرات متغیرهای فضای حالت در حالت دوم با در نظرگرفتن عدم قطعیت**




**شکل۱۳: ورودی‌های کنترلی (داروهای ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی) در حالت دوم با در نظرگرفتن عدم قطعیت**

یکی از ویژگی‌های شناخته‌شده روش SDRE، مقاومت روش در مقابل عدم قطعیت‌های پارامتری، دینامیک‌های مدل‌نشده و اغتشاشات سیستم است. به‌همین دلیل، همان‌گونه که انتظار می‌رفت نتایج چندان تغییر نکرده و مرگ سلول‌های سرطانی همچنان محقق شده است.

### ۵-۳- نتایج مقایسه

در این قسمت به‌منظور بررسی میزان کارآمدی روش پیشنهادی SDRE برای تعیین هم‌زمان میزان دوز شیمی‌درمانی و ایمن‌درمانی، 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 ایمن‌درمانی در [۲۱] به‌مدت ۱۴۰ روز ادامه داشته است. این در حالی‌است‌که روش پیشنهادی در مدت‌زمان کمتر از ۶۰ روز تعداد سلول‌های توموری را به صفر رسانده است. همچنین، تزریق هر دو داروی شیمی‌درمانی و ایمن‌درمانی در روش پیشنهادی در روز ۵۰ ام تقریباً 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 دارودهی 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 دارودهی را باید متوقف کرد؛ بنابراین درمان کامل سرطان در تمام حالت‌ها در زمان محدود میسر می‌شود.

همچنین روش کنترلی ارائه‌شده SDRE برای درمان 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 ارائه‌شده، 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 به‌صورت زیر است:

**جدول۵: مقادیر تخمینی پارامترها [۲۱]**

| پارامتر | واحد | توضیح | مقدار تخمینی |
|---|---|---|---|
| $a$ | $day^{-1}$ | نرخ رشد تومور | $۲/۰۰ \times ۱۰^{-۱}$ |
| $b$ | $cells^{-1}$ | ظرفیت حمل تومور است $1/b$ | $۱/۰۲ \times ۱۰^{-۹}$ |
| $c$ | $(cells \cdot day)^{-1}$ | کسری از سلول‌های تومور کشته‌شده به‌وسیله سلول NK | $۳/۲۳ \times ۱۰^{-۷}$ |
| $d$ | $day^{-1}$ | سطح اشباع کسری از سلول‌های تومور کشته‌شده به‌وسیله سلول‌های $CD8^+T$ | ۵ |
| $s$ | 1 | ضریب تمایلی از فرسایش تومور در عبارت W | $۳/۰۰ \times ۱۰^{-۱}$ |
| $l$ | 1 | ارائه‌دهنده کسری از سلول تومور کشته‌شده به‌وسیله سلول‌های $CD8^+T$ | $\frac{۲}{۳}$ |
| $k_l$ | $liter\ (mg \cdot day)^{-1}$ | کسری از سلول‌های تومور کشته‌شده به‌وسیله شیمی‌درمانی | $۸ \times ۱۰^{-۱}$ |
| $k_1, k_n, k_d$ | $liter\ (mg \cdot day)^{-1}$ | کسری از لنفوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک کشته‌شده به‌وسیله شیمی‌درمانی | $۶ \times ۱۰^{-۱}$ |
| $m$ | $day^{-1}$ | نرخ مرگ سلول‌های $CD8^+T$ | $۲/۰۰ \times ۱۰^{-۲}$ |
| $q$ | $(cells \cdot day)^{-1}$ | نرخ غیرفعال‌سازی سلول‌های $CD8^+T$ | $۳/۴۲ \times ۱۰^{-۱۰}$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| $u$ | (cells . day) $^{-1}$ | مقیاسی از خودتنظیمی سلول‌های $CD8^+T$ | ۳ |
| $r$ | (cells . day) $^{-1}$ | مقیاسی از خودتنظیمی سلول‌های $CD8^+T$ | $۱/۱ \times ۱۰^{-۷}$ |
| $p_1$ | day $^{-1}$ | بالاترین نرخ به‌کارگیری سلول $CD8^+T$ به‌وسیله IL-12 | ۰/۵ |
| $g_1$ | IU. liter $^{-1}$ | نرخ تمایل به‌کارگیری سلول $CD8^+T$ به‌وسیله IL-12 | $۲/۰۰ \times ۱۰^{۷}$ |
| $e$ | (cells . day) $^{-1}$ | نرخ تحریک همکاری بین سلول‌های $CD8^+T$ و سلول‌های دندریتیک | $۱/۰۰ \times ۱۰^{-۱}$ |
| $\alpha$ | (cells . day) $^{-1}$ | ثابت رشدی از سلول‌های NK | $۱/۳ \times ۱۰^{۴}$ |
| $f$ | day $^{-1}$ | نرخ مرگ سلول‌های NK | $۴/۱۲ \times ۱۰^{-۲}$ |
| $P_2$ | day $^{-1}$ | بالاترین نرخ به‌کارگیری سلول NK به‌وسیله IL-12 | ۰/۵ |
| $g_2$ | IU. liter $^{-1}$ | نرخ تمایل به‌کارگیری سلول NK به‌وسیله IL-12 | $۲/۰۰ \times ۱۰^{۷}$ |
| $p$ | (cells . day) $^{-1}$ | نرخ غیرفعال‌سازی سلول‌های NK | $۱/۰۰ \times ۱۰^{-۷}$ |
| $\kappa$ | (cells . day) $^{-1}$ | ثابت رشد سلول‌های دندریتیک | $۱ \times ۱۰^{۲}$ |
| $\beta$ | day $^{-1}$ | نرخ مرگ سلول‌های دندریتیک | ۰/۵ |
| $p_3$ | day $^{-1}$ | بالاترین نرخ به‌کارگیری سلول دندریتیک به‌وسیله $CD8^+T$ | $۱/۲۵ \times ۱۰^{-۱}$ |
| $g_3$ | IU. liter $^{-1}$ | نرخ تمایل به‌کارگیری سلول دندریتیک به‌وسیله IL-12 | $۲/۰۰ \times ۱^{۷}$ |
| $\mu_i$ | day $^{-1}$ | نرخ تنزل‌کردن IL-12 | $۱/۰۰ \times ۱۰^{۱}$ |
| $\lambda$ | (cells . day) $^{-1}$ | تولید IL-12 به‌وسیله سلول دندریتیک بر اساس سیگنال خطر | $۱/۰۰ \times ۱۰^{۲}$ |
| $\gamma$ | day $^{-1}$ | نرخ تنزل‌کردن داروی شیمی‌درمانی | $۹/۰۰ \times ۱۰^{-۱}$ |

## مراجع


[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. Nakhlis 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.

[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 بهمئی، بهاره غفاری و میترا دانشمند، «ارائه پروتکل شیمی‌درمانی بهینه برای درمان سرطان با در نظر گرفتن متاستاز با استفاده از فیدبک کامل بهینه SDRE»، 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.

[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.

[22] محمدرضا رمضانی 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 quation controller," Journal of Guidance, Control, and Dynamics, Vol. 38, No. 10, pp. 2050-2054, 2015.

## زیرنویس‌ها

[1] State Dependent Riccati Equation (SDRE)

[2] Algebraic Riccati Equations (ARE)

[3] Interleukin (IL)

[4] State Dependent Coefficient (SDC)

[5] Hamiltonian

[6] Maximum Pontryagin Principle

[7] Globally Asymptotically Stable (GAS)