Amirkabir Journal of Mechanical Engineering

Amirkabir J. Mech. Eng., 52(5) (2020) 341-344
DOI: 10.22060/mej.2019.14307.5834

Proposing a Finite Duration Cancer Treatment Using Multi-Objective Optimization

A. Ghaffari[1], M. Rezapour Shafigh[1], M. Nazari[2*]

[1] Faculty of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran
[2] Faculty of Mechanical and Mechatronics Engineering, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

ABSTRACT: The main target of this paper is to propose an optimal method for eradicating cancer, such that it cannot be relapsed. The major issue is that the tumor-free equilibrium point at the end of chemotherapy is still unstable. Mathematically, it means that when the chemotherapy is stopped, the trajectory of the system moves away from the tumor-free equilibrium point and the tumor cells start increasing. To overcome this problem, we can either restart the process of chemotherapy or try to stabilize the equilibrium. In this article, the dynamics of the system is changed around the tumor-free equilibrium point using the vaccine therapy and the chemotherapy pushes the system to the domain of attraction of the desired point. In other words, some inputs have an effect on the parameters of the system. For optimal chemotherapy, two objective functions optimized simultaneously in order to minimize the size of the tumor as well as the side effects of the anticancer drug on the patients' body. After removing the chemotherapy, cancer does not relapse due to the change in the dynamics of the system. Simulation results show that by applying this method, the cancer cells population approaches to zero even after the cessation of chemotherapy for a long time.

Review History:

Received: 4/9/2018
Revised: 11/13/2018
Accepted: 12/3/2018
Available Online: 1/19/2019

Keywords:

Mathematical cancer model
Chemotherapy
Vaccine therapy
Multi-objective optimization
Finite duration treatment

1- INTRODUCTION

Modeling and treatment of cancer are the main focus of many researchers worldwide from clinicians, biologists, mathematicians, and control engineers. Cancer mathematical models create an appropriate insight into the behavior of cells in the presence of cancer cells and their interaction with drugs. On the other hand, preparation of such drugs and medical examination has high risk and cost. These illustrate the importance of mathematical modeling and suitable control of the system for cancer treatment. The cancer treatment models, in addition, will enable researchers to forecast and adjust the behavior of the cancerous tumor. The modeling approaches to study the disease dynamics include but are not limited to the following: optimization, compartmental, and dynamical system approaches. In this study, we use a dynamical system approach which shows the interaction between cells and drugs. In order to avoid the adverse side effects of such drugs and preserve the level of drug dosage, drugs should be used based on a regular program. Different control methods have been used for solving this problem. Using these methods along with optimizing the number of drugs used yield to the effective diminishing of cancer cells. Theory of optimal control has been used in the modeling of chemotherapy treatment problems [1-14]. In this problem, the optimal controller is gained by solving a series of differential equations. Currently, many researchers presented mathematical models to simulate the behavior of the drug and its effects on the body [11]. However, these studies assumed that the dynamics of cancer during treatment is time invariant. In other words, the authors considered the effects of therapeutic inputs only on the system states. However, the dynamics of cancer changes during its progression.

*Corresponding author's email: nazari_mostafa@shahroodut.ac.ir

In this paper, a method for finite duration treatment is proposed such that at the end of treatment the system approaches its healthy equilibrium point. The base model used in this paper is [14]:

$$\frac{dT}{dt} = -aT\ln\frac{bT}{a} - cTL, \tag{1}$$

$$\frac{dL}{dt} = d + eLI_2 - fL, \tag{2}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{gT}{T+l} - jLI_2 - kTI_2. \tag{3}$$

2-METHODOLOGY

The tumor-free equilibrium point is very important from the physiological viewpoint. The tumor-free equilibrium point is as follows:

$$E_0 = \left(0, \frac{d}{f}, 0\right) \tag{4}$$

The modified equations of the model with treatment are as following:

Copyrights for this article are retained by the author(s) with publishing rights granted to Amirkabir University Press. The content of this article is subject to the terms and conditions of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC 4.0) License. For more information, please visit https://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.

$$\frac{dT}{dt} = -aT\ln\left(\frac{bT}{a}\right) - cTL - K_T\left(\frac{1.2M}{0.8+M}\right)T, \tag{5}$$

$$\frac{dL}{dt} = d + eLI_2 - fL - K_L\left(\frac{1.2M}{0.8+M}\right)L, \tag{6}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{gT}{T+l} - jLI_2 - kTI_2, \tag{7}$$

$$\frac{dM}{dt} = -\mu M + V_M(t), \tag{8}$$

$$\frac{dc}{dt} = \mu_c v_v(t)\left(1-\frac{c}{k_c}\right), \tag{9}$$

$$\frac{de}{dt} = \mu_e v_v(t)\left(1-\frac{e}{k_e}\right), \tag{10}$$

$$\frac{dg}{dt} = \mu_g v_v(t)\left(1-\frac{g}{k_g}\right), \tag{11}$$

$$\frac{dj}{dt} = \mu_j v_v(t)\left(1-\frac{j}{k_j}\right). \tag{12}$$

For analyzing the stability of the tumor-free equilibrium point and to find a Lyapunov function. The following scaled model is used:

$$\frac{dT}{dt} = -aT\ln(bT) - cTL \tag{13}$$

$$\frac{dL}{dt} = 1 + eLI_2 - L \tag{14}$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{gT}{T+1} - jLI_2 - kTI_2 \tag{15}$$

where;

$$T^* = \frac{T}{l}, \quad L^* = \frac{f}{d}L, \quad I_2^* = \frac{j}{f}I_2, \quad t^* = ft \tag{16}$$

By applying Lyapunov's direct method, the following Lyapunov function is selected:

$$V(x) = \frac{\alpha}{2}(L-1)^2 + \beta\ln(T+1) + \frac{\gamma}{2}I_2^2 \tag{17}$$

Where

$$\dot{V}(x) = -\alpha(L-1)^2 - \alpha eLI_2 - \gamma jLI_2^2 - \gamma kTI_2^2 + \left(-\beta a\ln bT_* + \alpha eI_{2*}L_*^2 + \gamma gI_{2*}\right)\frac{T}{T+1} + \left(\alpha eI_{2*}L_* - \beta cT_*\right)\frac{L}{T+1} \tag{18}$$

By considering the saturated value for defined parameters, the tumor-free equilibrium point is stable after vaccine therapy.

2-1-Multi-objective optimization

In this paper, we use the following cost function to minimize tumor cells during chemotherapy:

$$J_1 = \int_0^{t_f} T(t)\,dt, \tag{19}$$

$$J_2 = \int_0^{t_f} (L_0 - L(t))\,dt, \tag{20}$$

By considering another objective function to consider the effect of the injected drug on healthy cells:

Fig. 1 shows the Pareto front which the horizontal and vertical axes represent the first and second objective functions.

3-RESULTS AND DISCUSSION

3-1-The patient is young

The behavior of the system during the treatment for a young patient is shown in Fig. 2. Oncologist puts the goal of the chemotherapy to reduce cancer cells, so, an optimal drug regimen from region 1 can be selected.

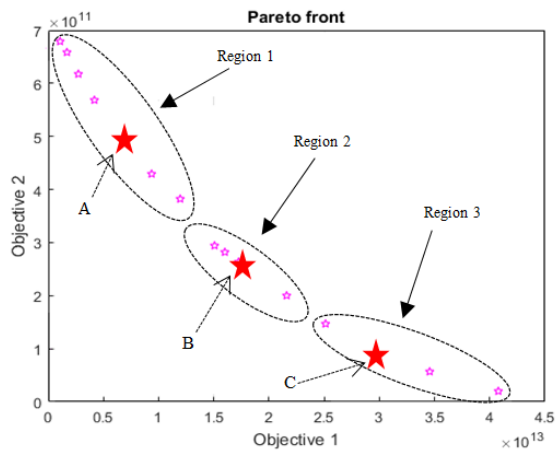


Fig. 1: Pareto front obtained by NAGA-II

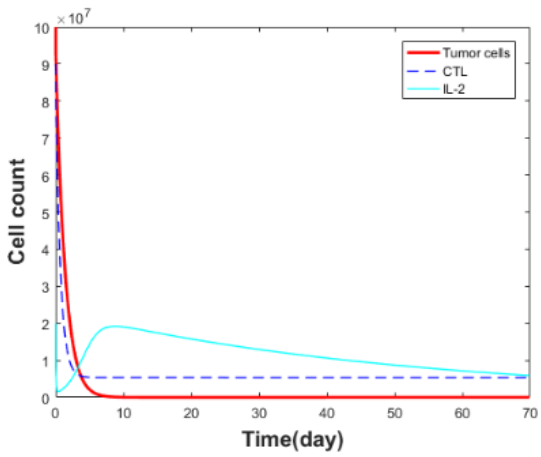


Fig. 2: The behavior of the system during the treatment for a young patient

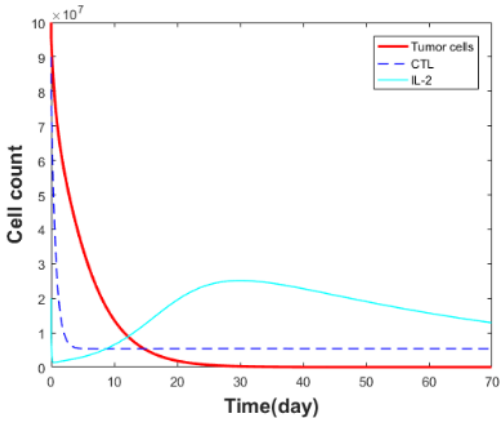


Fig. 3: The behavior of the system during the treatment for a middle-aged patient.

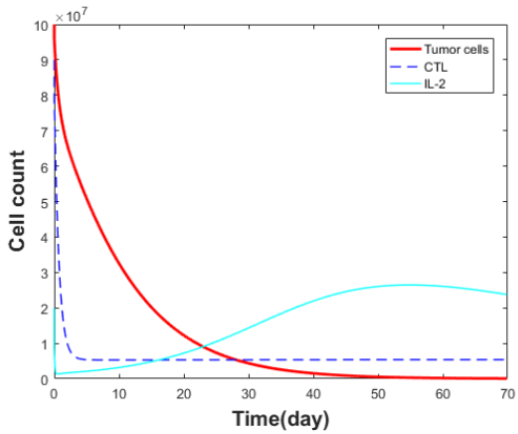


Fig. 4: The behavior of the system during the treatment for a pregnant patient

3-2-The middle-aged patient

The behavior of the system during the treatment for a middle-aged patient can be seen in Fig. 3. The doctor prescribes the chemotherapy based on both decreasing the tumor cells and protecting the healthy cells, so an optimal drug regimen from region 2 can be selected.

3-3-The patient is pregnant

The behavior of the system during the treatment for a pregnant patient can be seen in Fig. 4. The doctor chooses one of the optimal therapeutic regimens in region 3 because keeping healthy cells is more important than killing cancer cells.

4-CONCLUSION

In this paper, we showed that to obtain the finite duration treatment, a change in the dynamics of the system is necessary.

REFERENCES

[1] Y. Batmani, H. Khaloozadeh, Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach, Computers in biology and medicine, 43(12) (2013) 2089-2095.

[2] G.W. Swan, T.L. Vincent, Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma, Bulletin of mathematical biology, 39(3) (1977) 317-337.

[3] G.W. Swan, Role of optimal control theory in cancer chemotherapy, Mathematical biosciences, 101(2) (1990) 237-284.

[4] S.E. Clare, F. Nakhlis, 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, 2(6) (2000) 430.

[5] R.S. Parker, F.J. Doyle, Control-relevant modeling in drug delivery, Advanced drug delivery reviews, 48(2) (2001) 211-228.

[6] S.-S. Feng, S. Chien, Chemotherapeutic engineering: application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases, Chemical Engineering Science, 58(18) (2003) 4087-4114.

[7] J.M. Harrold, Model--Based Design of Cancer Chemotherapy Treatment Schedules, University of Pittsburgh, 2005.

[8] L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T.a. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, K. Yoshida, Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, Mathematical Biosciences, 209(1) (2007) 292-315.

[9] A. d'Onofrio, U. Ledzewicz, H. Maurer, H. Schättler, On optimal delivery of combination therapy for tumors, Mathematical biosciences, 222(1) (2009) 13-26.

[10] M. Engelhart, D. Lebiedz, S. Sager, Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: a view on the potential of optimal schedules and choice of objective function, Mathematical Biosciences, 229(1) (2011) 123-134.

[11] J. Shi, O. Alagoz, F.S. Erenay, Q. Su, A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning, Annals of Operations Research, 221(1) (2014) 331-356.

[12] V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, Robbins Basic Pathology E-Book, Elsevier Health Sciences, 2017.

[13] C.A. Klein, D. Hölzel, Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet single cell genomics, Cell cycle, 5(16) (2006) 1788-1798.

[14] O. Isaeva, V. Osipov, Different strategies for cancer treatment: mathematical modelling, Computational and Mathematical Methods in Medicine, 10(4) (2009) 253-272.

This page intentionally left blank

نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر

نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر، دوره ۵۲، شماره ۵، سال ۱۳۹۹، صفحات ۱۳۶۵ تا ۱۳۷۶
DOI: 10.22060/mej.2019.14307.5834

ارائه پروتکل برای درمان زمان محدود سرطان با استفاده از بهینه‌سازی چند هدفه

علی غفاری[۱]، مهدی رضاپور شفیق[۱]، مصطفی نظری[۲*]

[۱]دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران
[۲] دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

خلاصه: هدف اصلی این مقاله طراحی یک روش بهینه با درنظر گرفتن شرایط خاص یک بیمار برای درمان سرطان است، به‌طوریکه بیماری قادر به بازگشت نباشد. مساله مهمی که در بسیاری از مطالعات قبلی کمتر مورد توجه قرار گرفته است، ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور در پایان درمان است. بدین معنی که بعد از توقف شیمی‌درمانی، مسیر حرکت سیستم از نقطه تعادل بدون تومور دور می‌شود و سلول‌هایی تومور دوباره شروع به رشد می‌کنند. برای برطرف کردن این مشکل، یا باید در تمام طول زندگی بیمار، شیمی‌درمانی را ادامه دهیم که از منظر بیولوژیکی عملی نبوده، و یا این نقطه تعادل را پایدار کنیم. در این مقاله برای رسیدن به درمان زمان محدود از منطق دوم استفاده می‌کنیم؛ یعنی از واکسن درمانی برای تغییر دینامیک سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور استفاده می‌شود و شیمی‌درمانی برای بردن سیستم به ناحیه جذب این نقطه تعادل اعمال می‌گردد که منطق جدیدی برای درمان سرطان است. برای ارزیابی میزان اصلاح سیستم از تئوری پایداری لیاپانوف استفاده شده است. برای بهینه‌سازی شیمی‌درمانی، دو تابع هدف متعارض را هم‌زمان بهینه می‌کنیم، به گونه‌ای که اندازه تومور و اثرات جانبی دارو بر روی بیمار کمینه شوند. شرایط بیمار از قبیل سن و بیماری نیز درنظر گرفته شده‌اند.

تاریخچه داوری:
دریافت: ۲۰-۰۱-۱۳۹۷
بازنگری: ۲۲-۰۸-۱۳۹۷
پذیرش: ۱۲-۰۹-۱۳۹۷
ارائه آنلاین: ۲۹-۱۰-۱۳۹۷

کلمات کلیدی:
مدل ریاضی سرطان
شیمی‌درمانی
واکسن درمانی
بهینه‌سازی چندهدفه
درمان زمان محدود

۱-مقدمه

تحقیق و مطالعه در مورد مدل‌سازی و درمان سرطان مورد توجه بسیاری از پژوهشگران از جمله پزشکان، زیست شناسان، ریاضی‌دانان و مهندسین کنترل در سراسر دنیا قرار گرفته است. مدل‌های ریاضی سرطان دیدگاه مناسبی از رفتار سلول‌های در حضور سلول‌هایی سرطانی و عکس‌العمل آن‌ها نسبت به داروی ضد سرطان را ارائه می‌دهند. اما هزینه بالایی که ساخت این داروها و آزمایش‌های پزشکی مربوط به آن‌ها دارند، نشان‌دهنده اهمیت استفاده از مدل‌های ریاضی و کنترل مناسب برای درمان این بیماری مهلک است. علاوه بر این مدل‌های درمانی سرطان پژوهشگران را قادر به پیش‌بینی و کنترل رفتار تومور سرطانی می‌کند [۱]. راه‌های مختلفی مانند جراحی، رادیودرمانی، ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی برای مقابله با این بیماری بر حسب نوع سرطان و شرایط بیمار وجود دارد. شیمی‌درمانی هنوز به عنوان یک روش مناسب برای مقابله با سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای تمام درمان‌هایی که به کمک شیمی‌درمانی انجام می‌شوند، داروی اعمال شده نه تنها سلول‌هایی تومور را نابود می‌کنند، بلکه بر روی سلول‌هایی سالم هم اثر می‌گذارند و آن‌ها را هم می‌کشند. بنابراین اطمینان یافتن از اینکه بدن بیمار توان تحمل اثرات جانبی دارو را دارد، قبل از تجویز دارو اهمیت فراوانی دارد. در حقیقت اثرات جانبی داروهای شیمی‌درمانی یکی از عوامل مهم در فوت بیماران سرطانی است. بنابراین روش‌های کنترل بهینه می‌توانند به گونه‌ای مورد استفاده قرار بگیرند که رژیم دارویی مناسب در درمان سرطان متناسب با وضعیت بیمار باشد. همچنین، به دلیل اثرات مخرب ذکر شده و همچنین اثرات مقاومت دارویی، باید طول دوره درمان تا جای ممکن کوتاه و در بازه زمانی محدودی باشد.

برنامه درمانی شیمی‌درمانی به عنوان یک مساله کنترل بهینه در سال ۱۹۷۷ توسط سوان و وینسنت ارائه شد [۲]. در سال ۱۹۹۰، سوان کاربرد تئوری‌های کنترل بهینه در شیمی‌درمانی سرطان را مورد بررسی قرار داد و تنوع وسیعی در میان این مدل‌ها را نشان

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: nazari_mostafa@ shahroodut.ac.ir

حقوق مؤلفین به نویسندگان و حقوق ناشر به انتشارات دانشگاه امیرکبیر داده شده است. این مقاله تحت لیسانس آفرینندگی مردمی (Creative Commons License) در دسترس شما قرار گرفته است. برای جزئیات این لیسانس، از آدرس https://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode دیدن فرمائید.

داد [۳]. در سال ۲۰۰۰، کلیر و همکاران [۴] مدل‌های فراوانی را در زمینه کاربردهای شیمی‌درمانی در درمان سرطان سینه ارائه کردند. در سال ۲۰۰۱، پارکر و دویل [۵] تحقیقاتی برای مدل‌سازی ریاضی تحویل دارو انجام دادند و بخش کوچکی را به شیمی‌درمانی بهینه درمان سرطان اختصاص دادند. در سال ۲۰۰۳، فنگ و چاین [۶] شیمی‌درمانی را با استفاده از خواص شیمیایی آن معرفی کردند. در سال ۲۰۰۵، هارولد [۷] کمبودها و نقاط ضعف برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی را که مربوط به برنامه‌های بالینی بود را تشخیص داد. در سال ۲۰۰۷، دیپیلیس و همکاران [۸] یک مطالعه مقایسه‌ای بین کنترل‌های خطی و مربعی انجام دادند. دی انفریو و همکاران [۹] در سال ۲۰۰۹، یک مدل کنترل بهینه به منظور پیدا کردن بازدازنده‌های آنژیوژنیک و برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی به طور همزمان ارائه کردند و در سال ۲۰۱۱، انگلهارت و همکاران [۱۰] پژوهشی برای مقایسه کنترل بهینه مدل‌های متفاوت انجام دادند. در سال ۲۰۱۱ نیز شی و همکاران [۱۱] خلاصه‌ای از مدل‌های بهینه شده در برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی نشان دادند. در مطالعات اخیر فرض شده است که دینامیک سرطان در طول درمان نامتغیر نسبت به زمان است؛ به عبارت دیگر، نویسندگان فرض کرده‌اند که اثر درمان ورودی فقط بر روی حالت‌های سیستم است. درحالی‌که دینامیک سرطان در طول زمان با درمان تغییر می‌کند [۱۲]. به عنوان مثال، ورودی‌های مخرب مانند استرس‌های خارجی می‌توانند باعث ناتوان ساختن ژن‌های اصلاح دی‌ان‌ای شوند [۱۳]. بنابراین، یک روش درمان موثر باید تغییر دینامیک سرطان در طول زمان را در نظر بگیرد، کاری که باعث تمایز این مقاله با کارهای دیگر می‌شود.

سازماندهی این مقاله به شرح زیر است. در قسمت بعدی مدل غیر خطی ریاضی تراکنش بین سلول‌ها بیان می‌شود. سپس در قسمت سوم به بررسی نقاط تعادل و نحوه تغییر در دینامیک یک سیستم می‌پردازیم. در بخش چهارم با استفاده از نتایج بدست آمده در بخش سوم، مدل ریاضی را با اضافه کردن ترم‌های درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و واکسن‌درمانی بسط می‌دهیم، بطوری‌که قابلیت تغییر در دینامیک سیستم وجود داشته باشد. در بخش پنجم مساله بهینه‌سازی چندهدفه مربوط به طراحی رژیم دارویی ضد سرطان را معین می‌کنیم. در قسمت ششم نتایج شبیه‌سازی ارائه می‌شوند و پروتکل‌های درمانی بهینه بر مبنای شرایط خاص بیمار مورد بررسی قرار می‌گیرند. همچنین اثر تغییر در پارامترهای سیستم مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در نهایت، قسمت هفتم مربوط به نتیجه‌گیری است.

۲-مدل ریاضی رشد تومور

در مقاله حاضر، مدل ریاضی اندامی که توسط سرطان مورد حمله قرار گرفته با استفاده از مرجع [۱۴] با معادلات زیر نمایش داده می‌شود. این مدل روی نوع خاصی از سرطان تمرکز ندارد. این مدل بر مبنای اصول حاکم بر تقابل سلول‌هایی بدن توسعه داده شده است که در ادامه به آن پرداخته خواهد شد. مقدار صحیح پارامترها، از اطلاعات تجربی و آزمایشات انجام شده بر روی بیماران استخراج گردیده است (جدول ۱). ازاین‌رو، مدل استفاده شده دارای اعتبار کافی جهت بررسی و تحلیل را داراست.

در غیاب درمان، مدل شامل سه معادله دیفرانسل معمولی[1] است. متغیرهای مدل عبارتند از جمعیت سلول‌های سرطانی $T(t)$، جمعیت سلول‌های CTL، $L(t)$، و جمعیت سلول‌های $IL-2$، I_2. لازم به ذکر است که سلول‌های $IL-2$ در حقیقت بهبود دهنده‌های پاسخ ایمنی بدن هستند(سایتوکین[2]) که از گذشته به طور گسترده در درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند و همچنین سلول‌هایی CTL لمفوسیت‌های[3] نوع T هستند (نوعی از سلول‌های سفید خون) که وظیفه آن‌ها کشتن سلول‌های سرطانی است. مدل بدون درمان مطابق زیر است:

$$\frac{\mathrm{d}T}{\mathrm{d}t} = -aT\ \ln\frac{bT}{a} - cTL, \tag{۱}$$

$$\frac{\mathrm{d}L}{\mathrm{d}t} = d + eLI_2 - fL, \tag{۲}$$

$$\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t} = \frac{gT}{T+l} - jLI_2 - kTI_2. \tag{۳}$$

رشد سلول‌های تومور با قانون گومپرتز توصیف شده است (ترم اول در معادله (۱)). سلول‌های CTL سلول‌های تومور را مطابق ترم دوم معادله (۱) می‌کشند. فرض شده است که این نرخ مرگ متناسب است با جمعیت سلول‌های تومور و سلول‌های CTL. در معادله(۲)،

1 ODE
2 Cytokines
3 Lymphocyte

جدول ۱: مقادیر تخمینی پارامترها با استفاده از مرجع

Table 1: The estimated parameters

پارامتر	واحد	مقدار	منبع
a	Day^{-1}	۰/۱۳	[۱۴]
b	$Cell^{-1}\,Day^{-1}$	۳×۱۰^{-۱۰}	[۱۴]
c	$Cell^{-1}Day^{-1}$	$۴/۴\times۱۰^{-۹}$	[۱۴]
d	$Cell^{-1}\,Day^{-1}$	$۷/۳\times۱۰^{۶}$	[۱۴]
e	$Cell^{-1}\,Day^{-1}$	$۹/۹\times۱۰^{-۹}$	[۱۴]
f	$Cell^{-1}\,Day^{-1}$	۰/۳۳	[۱۴]
g	Day^{-1}	$۱/۶\times۱۰^{۷}$	[۱۴]
j	$Cell^{-1}\,Day^{-1}$	$۳/۳\times۱۰^{-۹}$	[۱۴]
k	$Cell^{-1}\,Day^{-1}$	$۱/۸\times۱۰^{-۸}$	[۱۴]
l	Cell	۳×۱۰^{۶}	[۱۴]
K_T	Day^{-1}	۰/۹	[۱۶]
K_L	Day^{-1}	۰/۶	[۱۶]
μ	Day^{-1}	۰/۹	[۱۶]

d توصیف‌کننده جریان ورودی CTL به بافت سرطانی است. ترم‌های دوم و سوم در معادله دوم به ترتیب توصیف‌کننده تکثیر جمعیت CTL در پاسخ به اثر سلول‌هایی $IL-2$ و نرخ مرگ سلول‌های CTL است. در معادله (۳) تولید سلول‌های $IL-2$ با یک ترم هذلولی توصیف شده است که اجازه می‌دهد محدودیت در تحریک سیستم ایمنی توسط رشد تومور را نشان دهیم. در مقادیر کم سلول‌های تومور، نرخ رشد تقریبا خطی است، در حالی‌که برای تومورهای بزرگ ($T \gg l$) نرخ رشد تمایل دارد تا به مقدار بیشینه g برسد. مقدار پارامتر l روی نرخ تولید $IL-2$ اثر می‌گذارد. طبق تحقیقات انجام شده، نابودی سلول‌های $IL-2$ نتیجه انباشت سرکوب کننده‌های سیستم ایمنی (پروستاگلاندین‌ها[1]) هستند. تعداد آن‌ها متناسب است با غلظت سلول‌های تومور. پروستاگلاندین‌ها تولید سلول‌های $IL-2$ را متوقف می‌کنند و مستقیما باعث مرگ مولکول‌های این سلول‌ها می‌شوند. در رابطه (۳) نرخ نابودی سلول‌های $IL-2$ با ترم سوم نمایش داده شده است و همچنین نرخ مصرف آن‌ها با ضریب j در ترم دوم نشان داده شده است.

1 Prostaglandins

۳-نقاط تعادل و ایجاد تغییر ماندگار در دینامیک سیستم

سیستم دارای دو نوع نقطه تعادل می‌باشد. نقطه تعادل بدون تومور ($T^*=۰$) و نقطه تعادل سرطانی ($T^*\neq۰$). نقطه تعادل بدون تومور از منظر بیولوژیکی بسیار حائز اهمیت است؛ زیرا هدف از درمان قرار گرفتن سیستم در این نقطه تعادل است. از طرف دیگر به دلیل پیوسته بودن سیستم، قرار گرفتن سیستم در این نقطه تعادل زمانی بی‌نهایت نیاز دارد. از این رو برای داشتن درمان در زمان محدود؛ این نقطه تعادل باید پایدار باشد. با صفر قرار دادن طرف دوم معادلات (۱) تا (۳)، سیستم دارای نقطه تعادل بدون تومور $E_0=\left(۰,\frac{d}{f},۰\right)$ است. تحلیل انجام شده در مرجع [۱۴] نشان می‌دهد که این نقطه تعادل ناپایدار می‌باشد. این بدان معناست که در پایان درمان، در صورت عدم تغییر در دینامیک سیستم، سرطان عود می‌کند. بنابراین، اصلاح مدل برای داشتن درمان زمان محدود ضروری است. برای این منظور باید برخی از ورودی‌ها به صورت انتگرالی بر روی پارامترهای سیستم اثر ماندگار بگذارند. در این صورت سیستم، سیستم با دینامیک تغییرپذیر نامیده می‌شود.

قضیه ۱: فرض کنید سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان $\dot{x}=f(x), f(۰)=۰$ یک سیستم با دینامیک تغییرپذیر در برابر یک ورودی زمان محدود باشد که این ورودی دارای دارای انتگرال غیرصفر در تکیه‌گاه[2] خود است. در این صورت حداقل یکی از پارامترهای سیستم تغییر کرده است [۱۵].

بر مبنای این قضیه، برای تغییر در دینامیک سیستم، باید مدل‌سازی به صورت زیر باشد:

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

که μ بخشی از پارامترهای سیستم است که توسط ورودی زمان محدود $u(t)$ اثر می‌پذیرد. در این صورت پس از قطع ورودی برای $t>t_2$ داریم: $\dot{x}=f(x,\mu')\neq f(x,\mu)$. به عبارت دیگر، پس از قطع ورودی، دینامیک سیستم نسبت به قبل از اعمال ورودی برای $t<t_1$ تغییر کرده است.

۴-مدل ریاضی درمان سرطان

هدف اصلی مقاله حاضر بهبودی کامل بیمار بعد از یک دوره

2 Support

درمان زمان محدود است به گونه‌ای که سرطان قابل برگشت نباشد. به عبارت دیگر، جمعیت سلول‌های سرطانی بعد از پایان درمان باید به سمت صفر میل کند. با توجه به ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور، درمان باید در طول زندگی بیمار اعمال گردد. در غیر این صورت، بعد از حذف ورودی، سیستم دوباره به نقطه تعادل ناپایدار می‌رود. بنابراین برای درمان زمان محدود دینامیک سیستم باید تغییر کند. واکسن‌درمانی بر روی بعضی از پارامترهای سیستم اثر می‌گذارد و شیمی‌درمانی باعث مرگ سلول‌ها می‌شود. وظیفه واکسن‌درمانی تغییر دینامیک سیستم و وظیفه شیمی‌درمانی بردن سیستم به ناحیه جذب نقطه تعادل بدون تومور است.

باید توجه داشت که به خاطر تاخیرهای دینامیکی اثر کامل واکسن‌درمانی در بیماران با تاخیر زمانی ظاهر می‌شود، بنابراین در این مدل از یک سیستم دینامیک اشباع برای تغییر دادن پارامترهای سیستم استفاده شده است. اثر واکسن بر روی پارامترهای c، e، g و j لحاظ شده است [۱۴]. به جز این چهار پارامتر که در مدل اصلاح شده، متغیر نسبت به زمان هستند، بقیه پارامترها ثابت فرض شده‌اند. در مدل اصلاح شده در این مقاله، اثر واکسن‌درمانی در مدل ریاضی توسط ترم $v_v(t) \geq ۰$. فرض می‌شود که نرخ تغییرات این پارامترها با اندازه بزرگی ورودی $v_v(t)$ متناسب است [۱۶ و ۱۷]. مقادیر μ_c ، μ_e ، μ_g و μ_j به ترتیب به دینامیک‌های c، e، g و j بستگی دارند. این ضرایب به صورت اشباعی به حدود نهایی k_c ، k_e ، k_g و k_j که مربوط به محدودیت‌های زیستی عضوهای بدن و انباشتگی اثرات خارجی هستند اشباع می‌شوند که این مقادیر نهایی به ترتیب عبارتند از $۲/۸\times۱۰^{-۸}$، $۷/۶\times۱۰^{-۸}$، $۱/۰۴\times۱۰^{۸}$ و $۹/۸\times۱۰^{-۹}$. (مقادیر نهایی پارامترهای c، e ، g و j همچنین مقادیر اولیه این پارامترها در جدول ۱ ذکر شده اند). معادلات (۸) تا (۱۱) نشان‌دهنده دینامیک اشباع‌شونده این متغیرها می‌باشند. علاوه بر این اثر شیمی‌درمانی با ترم $M(t)$ وارد معادلات می‌شود که $V_M(t)$ مقدار عامل شیمی‌درمانی تزریق شده در هر روز به ازای هر لیتر خون است. بنابراین معادلات اصلاح شده در حضور درمان مطابق زیر درنظر گرفته می‌شوند که مطابق با نتیجه قضیه ۱ می‌باشد.

$$\frac{\mathrm{d}T}{\mathrm{d}t} = -aT\ \ln\left(\frac{bT}{a}\right) - cTL - K_T\left(\frac{1.2M}{0.8+M}\right)T, \qquad (۴)$$

$$\frac{\mathrm{d}L}{\mathrm{d}t} = d + eLI_2 - fL - K_L\left(\frac{1.2M}{0.8+M}\right)L, \qquad (۵)$$

$$\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t} = \frac{gT}{T+l} - jLI_2 - kTI_2, \qquad (۶)$$

$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = -\mu M + V_M(t), \qquad (۷)$$

$$\frac{\mathrm{d}c}{\mathrm{d}t} = \mu_c v_v(t)\left(1-\frac{c}{k_c}\right), \qquad (۸)$$

$$\frac{\mathrm{d}e}{\mathrm{d}t} = \mu_e v_v(t)\left(1-\frac{e}{k_e}\right), \qquad (۹)$$

$$\frac{\mathrm{d}g}{\mathrm{d}t} = \mu_g v_v(t)\left(1-\frac{g}{k_g}\right), \qquad (۱۰)$$

$$\frac{\mathrm{d}j}{\mathrm{d}t} = \mu_j v_v(t)\left(1-\frac{j}{k_j}\right). \qquad (۱۱)$$

پارامترهای سیستم و مقادیر آن‌ها از داده‌های تجربی در جدول ۱ ذکر شده‌اند. در این قسمت دینامیک سیستم در حین واکسن‌درمانی و متغیر به زمان مدل شده است.

۴-۱- پایداری نقطه تعادل بدون تومور در مدل اصلاح شده

برای پیدا کردن تابع لیاپانوف در بررسی پایداری نقطه تعادل مذکور، سیستم را مطابق زیر اصلاح می‌کنیم. توجه داریم که در معادلات زیر از مقادیر اشباع پارامترهای c، e، g و j استفاده شده است، این پارامترها به خاطر تاثیر واکسن افزایش یافته و به مقادیر اشباع رسیده‌اند، بنابراین در معادلات زیر این چهار متغیر ثابت فرض شده‌اند. درضمن معادلات (۱۲) تا (۱۹) برای اثبات پایداری نقطه تعادل بدون تومور قبل از اعمال شیمی‌درمانی هستند، بنابراین ترم‌های مربوط به اثرات شیمی‌درمانی حذف شده‌اند. متغیرهای

حالت جدید مطابق زیر هستند:

$$T^* = \frac{T}{l}, \quad L^* = \frac{f}{d}L, \quad I_2^* = \frac{j}{f}I_2, \quad t^* = ft \tag{۱۲}$$

و پارامترهای متناظر عبارتند از:

$$g^* = \frac{jg}{f^2}, \quad j^* = \frac{jd}{f^2}, \quad k^* = \frac{kl}{f}, \tag{۱۳}$$

$$e^* = \frac{e}{j}, \quad a^* = \frac{a}{f}, \quad c^* = \frac{cd}{f^2}, \quad b^* = \frac{bl}{a}$$

با صرف‌نظر کردن از نشانه‌گذاری‌های بالای متغیرها، مدل زیر بدست می‌آید:

$$\frac{\mathrm{d}T}{\mathrm{d}t} = -aT\ \ln(bT) - cTL \tag{۱۴}$$

$$\frac{\mathrm{d}L}{\mathrm{d}t} = 1 + eLI_2 - L \tag{۱۵}$$

$$\frac{\mathrm{d}I_2}{\mathrm{d}t} = \frac{gT}{T+1} - jLI_2 - kTI_2 \tag{۱۶}$$

در این قسمت برای تحلیل پایداری نقطه تعادل بدون تومور، از روش مستقیم لیاپانوف استفاده می‌کنیم. با درنظر گرفتن نقطه تعادل $E_0 = \left(0, \frac{1}{f}, 0\right)$ تابع لیاپانوف مطابق زیر تعیین می‌گردد:

$$V(x) = \frac{\alpha}{2}(L-1)^2 + \beta \ln(T+1) + \frac{\gamma}{2}I_2^2 \tag{۱۷}$$

در طول خط مسیر سیستم داریم:

$$\dot{V}(x) = \alpha(L-1)\dot{L} + \beta\left(\frac{1}{T+1}\right)\dot{T} + \gamma I_2 \dot{I}_2 \tag{۱۸}$$

بنابراین، داریم:

$$\dot{V}(x) = \alpha(L-1)(1 + eLI_2 - L) + \beta\left(\frac{1}{T+1}\right)\left(-aT\ \ln(bT) - cTL\right) + \gamma I_2\left(\frac{gT}{T+1} - jLI_2 - kTI_2\right) \tag{۱۹}$$

بعد از ساده‌سازی معادلات داریم:

$$\dot{V}(x) = -\alpha L(L-1) + \alpha(L-1) + \alpha e L^2 I_2\left(\frac{T+1}{T+1}\right) - \alpha e L I_2 - \beta a \ln bT\left(\frac{T}{T+1}\right) - \beta c L\left(\frac{T}{T+1}\right) + \gamma g I_2\left(\frac{T}{T+1}\right) - \gamma j L I_2^2 - \gamma k T I_2^2 \tag{۲۰}$$

نهایتا:

$$\dot{V}(x) = -\alpha(L-1)^2 - \alpha e L I_2 - \gamma j L I_2^2 - \gamma k T I_2^2 + \left(-\beta a \ln bT_* + \alpha e I_{2*} L_*^2 + \gamma g I_{2*}\right)\frac{T}{T+1} + \left(\alpha e I_{2*} L_* - \beta c T_*\right)\frac{L}{T+1} \tag{۲۱}$$

با لحاظ کردن مقادیر اشباع شده برای پارامترهای c، e، g و j داریم $\beta c T_* > \alpha e I_{2*} L_*$ و $\beta a \ln bT_* > \alpha e I_{2*} L_*^2 + \gamma g I_{2*}$. (این‌جا اثرات زمان محدود واکسن به اتمام رسیده و پارامترهای c، e، g و j به مقادیر اشباع خود رسیده و دیگر متغیر با زمان نیستند. توجه شود که تمام پارامترهای طرفین نامساوی بالا مقادیری ثابت هستند. اثبات این نامساوی‌ها با محاسبات عددی به راحتی بدست می‌آیند. نتیجه آزمایش‌های مرجع [۱۴] تضمین‌کننده این موضوع هستند که چهار پارامتر ذکر شده به طور مستقل بر اثر واکسن‌درمانی به مقادیر مطلوب ثانویه می‌رسند، اگرچه در مقاله مذکور مسیر افزایش این پارامترها مورد توجه قرار نگرفته که در این مقاله، با توجه به نتایج مقاله [۱۷] اثر اشباعی درنظر گرفته شده است). به عبارت دیگر پارامترهای سیستم توسط واکسن‌درمانی باید به گونه‌ای تغییر کنند که در رابطه (۲۱) داشته باشیم $\dot{V}(x) < 0$. بنابراین با توجه به مقادیر داده شده نقطه تعادل بدون تومور پایدار است. توجه داریم که T_*، L_* و I_{2*} ابعاد کره B_R هستند که در آن $V(x) > 0$ و $\dot{V}(x) \le 0$.

۵-بهینه‌سازی چند هدفه

روش بهینه‌سازی چند هدفه روشی بسیار رایج در حل بسیاری از مسائل در علوم مختلف از جمله ریاضیات و مهندسی هستند. این نوع مسائل از این نظر با مسائل بهینه‌سازی تک هدفه متمایز هستند که به جای یک جواب واحد، یک مجموعه از جواب‌های بهینه دارند، که به جبهه پرتو معروف هستند. علاوه بر این، مفهوم بهینه‌گی برای این نوع مسائل، با مفهوم بهینه‌گی در مسائل بهینه‌سازی تک هدفه کاملا متفاوت است، چرا که در مسائل بهینه‌سازی چند هدفه پیدا

کردن جواب یکتا که تمام توابع هدف را به طور همزمان بهینه کند غیر ممکن است [۱۸]. تاکنون الگوریتم‌های تکاملی بسیاری در زمینه بهینه‌سازی چندهدفه مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اولین الگوریتم کاربردی در این زمینه توسط شافر در سال ۱۹۸۵ ارائه شد [۱۹]. ایراد اساسی این الگوریتم، تمایل آن به سمت بهینه کردن یک هدف خاص بود، بنابراین برای غلبه بر این مشکل، در سال ۱۹۹۴ دب [۲۰] الگوریتم ژنتیک چندهدفه با مرتب‌سازی نامغلوب[1] را معرفی کرده است که تنها تفاوت آن با الگوریتم ژنتیک ساده در نحوه عملکرد اپراتور انتخاب می‌باشد. به دلیل پیچیدگی محاسباتی این الگوریتم، دب در سال ۲۰۰۲ نسل دوم این الگوریتم[2] راپیشنهاد داد [۲۱]. در این الگوریتم از میان جواب‌های هر نسل، تعدادی از آن‌ها با استفاده از روش انتخاب تورنمنت دودویی انتخاب می‌شوند. در روش انتخاب دودویی، دو جواب به تصادف از میان جمعیت انتخاب می‌شوند و سپس میان این دو جواب، مقایسه‌ای انجام می‌شود و هرکدام بهتر باشد، نهایتا انتخاب می‌شود. معیارهای انتخاب در این الگوریتم در درجه اول، رتبه جواب و در درجه دوم فاصله تراکمی مربوط به جواب است. هرچقدر رتبه جواب کمتر باشد و دارای فاصله تراکمی بیشتری باشد، مطلوب‌تر است. در الگوریتم ژنتیک چند هدفه نسل دوم، با تکرار عملگر انتخاب دودویی بر روی جمعیت هر نسل، مجموعه‌ای از افراد آن نسل برای شرکت در تقاطع و جهش انتخاب می‌شوند. بر روی بخشی از مجموعه افراد انتخاب شده، عمل تقاطع و بر روی بقیه، عمل جهش انجام می‌شود و جمعیتی از فرزندان و جهش‌یافتگان ایجاد می‌شود. در ادامه، این جمعیت با جمعیت اصلی ادغام می‌شود. اعضای جمعیت تازه تشکیل یافته، ابتدا برحسب رتبه و به صورت صعودی مرتب می‌شوند. اعضایی از جمعیت که دارای رتبه یکسانی هستند، بر حسب فاصله تراکمی و به صورت نزولی مرتب می‌شوند. حال اعضای جمعیت در درجه اول بر حسب رتبه، و در درجه دوم بر حسب فاصله تراکمی مرتب‌سازی شده‌اند. برابر با تعداد افراد جمعیت اصلی، اعضایی از بالای فهرست مرتب شده انتخاب می‌شوند و بقیه اعضای جمعیت دور ریخته می‌شوند. اعضای انتخاب شده جمعیت نسل بعدی را تشکیل می‌دهند. و چرخه مذکور در این بخش، تا محقق شدن شرایط خاتمه، تکرار می‌شود.

در این قسمت فرض بر این است که شیمی‌درمانی زمانی شروع می‌شود که مقادیر چهارگانه مذکور به مقدار ثانویه رسیده‌اند و نقطه تعادل بدون تومور پایدار شده است. هدف اصلی شیمی‌درمانی، نابودی سلول‌های سرطانی است. بنابراین باید یک تابع هدف را برای این موضوع درنظر بگیریم. در این مقاله از تابع هزینه زیر برای کمینه کردن سلول‌هایی تومور در طول شیمی‌درمانی استفاده می‌کنیم:

$$J_1 = \int_0^{t_f} T\left(t\right)dt, \qquad (۲۲)$$

کاملا مشخص است که داروی ضد سرطان نه تنها سلول‌های تومور را نابود می‌کند، بلکه روی سلول‌های سالم هم اثر می‌گذارد و باعث مرگ آن‌ها خواهد شد. در حقیقت، یکی از اثرات جانبی اصلی داروهای ضد سرطان ضعیف شدن سیستم ایمنی بدن است. بنابراین کاملا منطقی است اگر یک تابع هدف دیگر برای درنظر گرفتن اثر داروی تزریق شده بر روی سلول‌هایی ایمنی در نظر بگیریم. به این دلیل تابع هدف زیر را تعیین می‌کنیم:

$$J_2 = \int_0^{t_f} (L_0 - L\left(t\right))dt, \qquad (۲۳)$$

روش‌های بهینه‌سازی چندهدفه وقتی مورد استفاده قرار می‌گیرند که لازم است دو یا چند تابع هدف به طور همزمان بهینه شوند. این روش‌ها به طور کلی یک مجموعه از جواب‌ها را به وجود می‌آورند که جبهه پرتو نام دارند که همگی بهینه هستند [۱۱]. در حقیقت اگر یک پاسخ متعلق به جبهه پرتو باشد، هیچ پاسخ دیگری وجود ندارد که بر آن غلبه کند. یک بررسی بر روی روش‌های بهینه‌سازی چندهدفه در مرجع [۲۲] ارائه شده است.

مساله بهینه‌سازی چند منظوره بیان شده در این مقاله، پیدا کردن دوز دارویی ورودی بهینه به گونه‌ای است که تابع برداری $J = \left[J_1 J_2\right]$ کمینه شود. به عبارت دیگر دوز داروی شیمی‌درمانی، ورودی کنترلی سیستم می‌باشد که سیستم را در یک جبهه پرتو بدست آمده قرار می‌دهد. از آنجایی‌که توابع هدف J_1 و J_2 با یکدیگر تضاد دارند، غیر ممکن است یک پاسخ بهینه یکتا برای مساله بهینه‌سازی چند هدفه پیدا شود. از آنجاکه الگوریتم ژنتیک جزء الگوریتم‌های جمعیت محور به حساب می‌آیند، تعداد پاسخ‌های بهینه پارتو که ممکن است در طی فرایند حل یافت شوند، الگوریتم‌های ژنتیک چندهدفه را به

1 Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm (NSGA)
2 NSGA-II

ابزاری مناسب در حل مسائل چند هدفه تبدیل کرده است. در این راستا در این مقاله، برای حل مساله بهینه‌سازی ذکر شده، از تولباکس بهینه‌سازی نرم‌افزار متلب استفاده شده است [۲۳]. این دستور از الگوریتم ژنتیک رتبه‌بندی غیرمغلوب که یکی از شناخته‌شده‌ترین و پرکاربردترین الگوریتم‌های موجود برای این نوع مسائل است استفاده می‌کند.

۶-نتایج شبیه‌سازی

در این قسمت به شبیه‌سازی رفتار مدل ریاضی با درنظر گرفتن درمان ترکیبی می‌پردازیم. با توجه به اینکه نقطه تعادل بدون تومور ابتدا پایدار نیست، بنابراین از واکسن‌درمانی استفاده می‌کنیم تا این نقطه تعادل پایدار شود، و شیمی‌درمانی به صورت بهینه، سیستم را به داخل ناحیه جذب این نقطه می‌کشاند. بنابراین این سیستم بعد از پایان درمان برای همیشه در نقطه تعادل بدون تومور باقی می‌ماند. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهند که ترکیب واکسن‌درمانی و شیمی‌درمانی برای درمان زمان محدود بسیار موثر است. به عبارت دیگر برای داشتن درمان زمان محدود، تغییر دینامیک سرطان ضروری است. یعنی اگر واکسن مورد استفاده قرار نگیرد، سیستم بعد از قطع درمان از نقطه تعادل مطلوب دور می‌شود.

همان‌طور که ذکر شد، در این مقاله برای کمینه کردن همزمان توابع هزینه آورده شده در روابط (۲۲) و (۲۳) از نرم‌افزار متلب[1] استفاده شده است. شکل ۱ نشان‌دهنده جبهه پرتو بدست آمده است. در این شکل محورهای افقی و عمودی نشان‌دهنده توابع هدف اول و دوم هستند. همانطور که قبلا ذکر شد، رژیم‌های دارویی در جبهه پرتو بهینه هستند. به کلام دیگر، اگر یک رژیم دارویی متعلق به مجموعه پرتو نباشد، حداقل یک عضو از جبهه پرتو بر آن غلبه دارد.

می‌توان مشاهده کرد که جبهه پرتو بدست آمده به سه ناحیه متفاوت تقسیم می‌شوند: در ناحیه اول تابع هدف J_1 اهمیت بیشتری نسبت به تابع هدف J_2 دارد. بنابراین در این ناحیه رژیم‌های دارویی بهینه دوز بالایی دارند. رژیم‌های موجود در ناحیه دوم دوزهای متعادل‌تری دارند و در ناحیه سوم رژیم‌های بهینه دوزهای پایین‌تری دارند. بهترین رژیم دارویی می‌تواند متناسب با شرایط خاص بیمار شبیه‌سازی شده انتخاب گردد. شایان توجه است که در مدل مورد استفاده و مقادیر پارامترهای آن تاکنون این شرایط مورد بررسی قرار نگرفته اند. درقسمت‌های زیر سه حالت خاص متفاوت را برای بیمار شبیه‌سازی شده در نظر می‌گیریم و برای هرکدام براساس شرایط خاص بیمار، یک رژیم دارویی مناسب انتخاب می‌کنیم.

۶-۱- بیمار جوان است

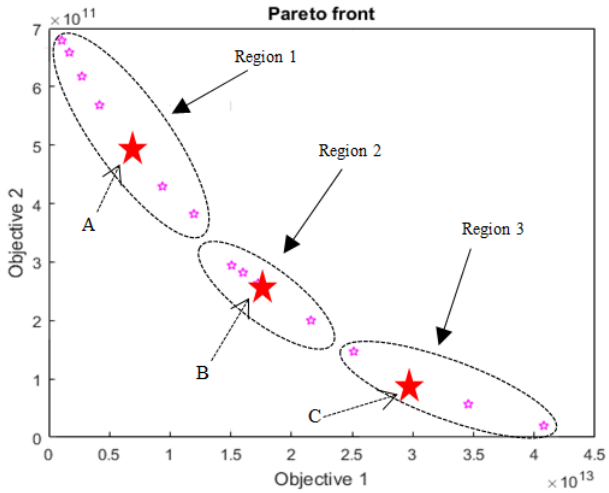
در این مثال فرض می‌کنیم که بیمار شبیه‌سازی شده جوان است و از بیماری دیگری رنج نمی‌برد. با این شرایط پزشکان معالج هدف شیمی‌درمانی را بر کاهش سریع‌تر سلول‌هایی سرطانی قرار می‌دهند، چرا که بدن بیمار جوان است و می‌تواند سلول‌هایی ایمنی را بازتولید کند. بنابراین یک رژیم دارویی بهینه از ناحیه ۱ می‌تواند توسط پزشک معالج انتخاب شود. مطابق انتظار، دوز داروی این رژیم بالا است. با فرض اینکه این رژیم انتخاب شده با نقطه A مشخص شده باشد، دوز بهینه $۲۳/۵۳\ \mathrm{Day}^{-۱}\ \mathrm{mg/ml}$ است و شکل ۲ نشان‌دهنده عکس‌العمل سلول‌هایی تومور و سالم به این رژیم هستند. در این مورد بر اثر شیمی‌درمانی سلول‌هایی تومور کاهش شدیدتری نسبت به موارد دیگر دارد و سریع‌تر داخل ناحیه جذب نقطه تعادل بدون تومور قرار می‌گیرد. پس از مدتی شیمی‌درمانی، به دلیل قرار گرفتن مسیر حرکت سیستم[2] در داخل ناحیه جذب نقطه تعادل بدون تومور پایدار شده، دارودهی قطع می‌شود. به عبارت دیگر، با تغییر دینامیک سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور با استفاده از واکسن‌درمانی، درمان زمان محدود ایجاد شده است.

۶-۲- بیمار میان‌سال است

در این مورد، فرض می‌شود که بیمار شبیه‌سازی شده، میان‌سال و به هیچ بیماری سخت دیگری مبتلا نیست. بنابراین پزشک معالج شیمی‌درمانی را براین مبنا تجویز می‌کند که هم سلول‌هایی سرطانی کشته شوند، و هم جمعیت سلول‌هایی ایمنی حفظ شوند. در نتیجه یک رژیم دارویی بهینه از ناحیه ۲ می‌تواند انتخاب شود. یکی از این رژیم‌ها دارویی با دوز $۱۸/۳۶\ \mathrm{Day}^{-1}\mathrm{mg/ml}$ که در شکل ۱ با نقطه B مشخص شده است که نشان‌دهنده این است که رژیم دارویی بهینه انتخاب شده است. نحوه عکس‌العمل سلول‌های سرطانی و ایمنی متناظر به این رژیم در شکل ۳ نشان داده شده‌اند. در این

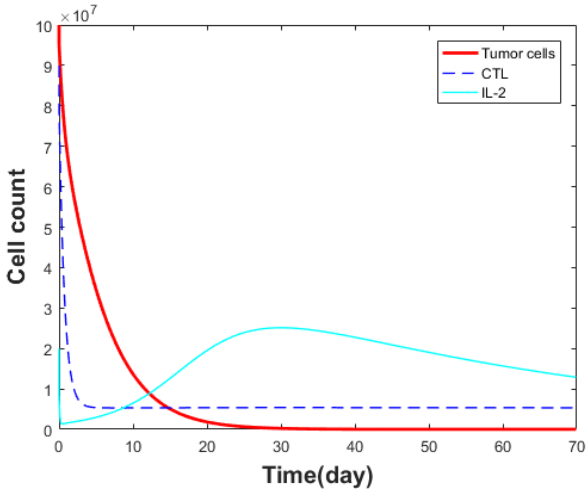
1 MATLAB

2 Trajectory



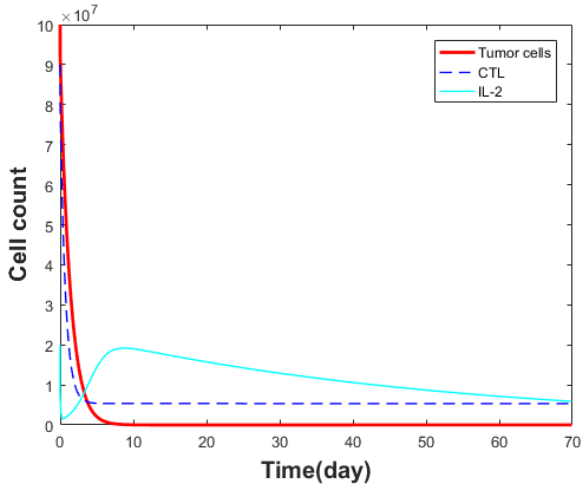
شکل۱: جبهه پرتو بدست آمده با الگوریتم NSGA-II

Fig. 1: Pareto front obtained by NAGA-II



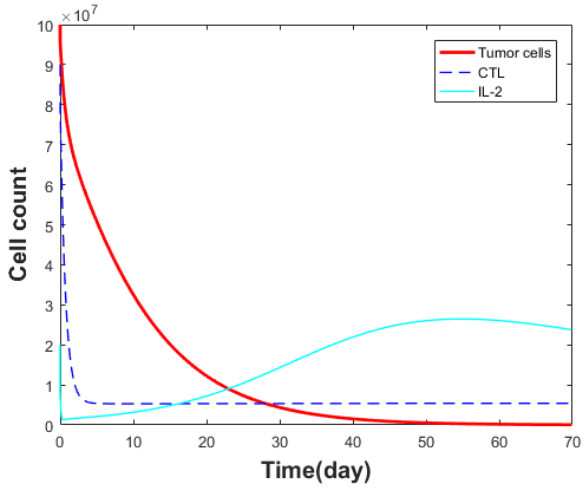
شکل ۳: رفتار سیستم در طول درمان برای بیمار میان‌سال

Fig. 3: The behavior of the system during the treament for the middle aged patient



شکل ۲: رفتار سیستم در طول درمان برای بیمار جوان

Fig. 2: The behavior of the system during the treat-ment for the young patient



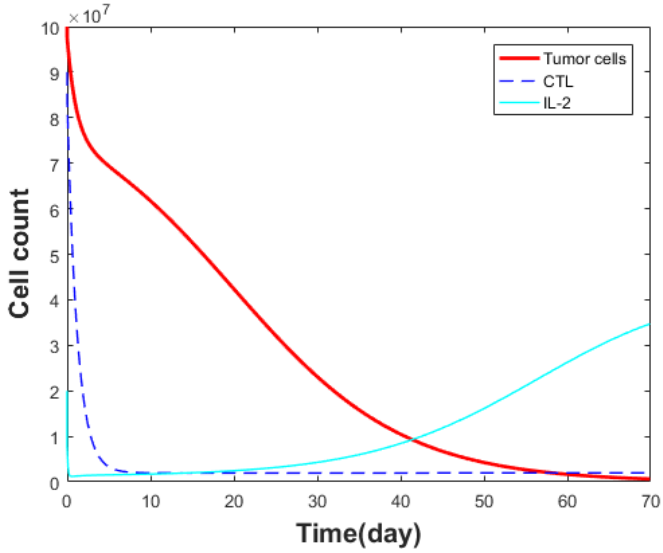
شکل ۴: رفتار سیستم در طول درمان برای بیمار باردار

Fig. 4: The behavior of the system during the treat-ment for the pregnant patient

حالت نیز پس از مدتی، شیمی‌درمانی متوقف شده است. مشاهده می‌شود حتی پس از توقف درمان، سلول‌های سرطانی به سمت حذف پیش می‌روند.

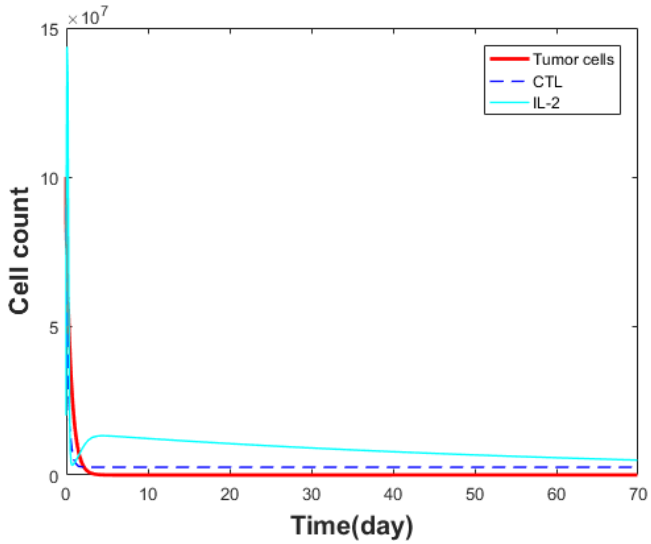
۶-۳- بیمار باردار است

در این قسمت فرض شده است که بیمار باردار است. در این وضعیت برای نگه داشتن جنین، پزشک معالج یکی از رژیم‌های درمانی بهینه از ناحیه ۳ را انتخاب می‌کند. این بدین معناست که حفظ سلول‌هایی سالم به مراتب اهمیت بیشتری نسبت به کشتن سلول‌هایی سرطانی دارد. یکی از این رژیم‌ها دارویی با دوز $10/03\ \mathrm{Day}^{-1}\ \mathrm{mg/ml}$ که در شکل ۱ با نقطه C مشخص شده است نشان می‌دهد که رژیم دارویی بهینه انتخاب شده است. نحوه عکس‌العمل سلول‌های سرطانی و ایمنی متناظر به این رژیم در شکل ۴ نشان داده شده‌اند. در این حالت باید دوز شیمی‌درمانی به گونه‌ای انتخاب شود که تا به دنیا آمدن نوزاد، صرفا سطح سلول‌هایی سرطانی افزایش زیادی نداشته باشد.



شکل ۵: رفتار سیستم در طول درمان برای بیمار میان‌سال با پارامترهای کاهش‌یافته

Fig. 5: The behavior of the system during the treatment for the middle aged patient with reduced parameters



شکل ۶: رفتار سیستم در طول درمان برای بیمار میان‌سال با پارامترهای افزایش یافته

Fig. 6: The behavior of the system during the treatment for the middle aged patient with increased parameters

جدول ۲: مقایسه روش‌های درمانی استفاده شده در مقالات و مدت زمان بهبودی بیمار

Table 2: The comparison among some treatment strategies and their duration

مقاله ارائه شده	روش درمان	زمان درمان
[۱]	بهینه‌سازی چندهدفه	۶۳ روز
[۲۴]	کنترل بهینه معادله ریکاتی وابسته به حالت[۱]	۱۵ روز
[۲۵]	کنترل بهینه معادله ریکاتی وابسته به حالت با فیلتر کالمن	۱۴ روز

[۱] State-Dependent Riccati Equation (SDRE)

۶-۴- نتایج شبیه‌سازی برای پارامترهای تغییر یافته

در این قسمت برای نشان دادن قابلیت سیستم نسبت به تغییر در پارامترها، نتایج شبیه‌سازی به ازای تغییر پارامترهای سیستم برای بیمار میان‌سال به ازای مقدار دوز ورودی شیمی‌درمانی قبلی نمایش داده می‌شوند. برای این منظور پارامترهای سیستم ۱۰± درصد تغییر کرده‌اند. البته دوز واکسن‌درمانی به گونه‌ای اعمال می‌شود که نقطه تعادل بدون تومور پایدار گردد؛ به عبارت دیگر، رابطه (۲۱) منفی معین باشد (شکل ۵ و ۶).

مطابق نتایج شبیه‌سازی فوق، کاهش مقدار پارامترها، باعث طولانی‌تر شدن زمان بهبود بیمار و افزایش پارامترها باعث تسریع بهبود بیماران می‌شود. در جدول ۲ به بررسی نوع درمان و میزان زمان درمان بر روی مدل‌های مشابه پرداخته شده است.

بر طبق نتایج بدست آمده در این مقاله، علاوه بر اینکه با تغییر در دینامیک سیستم، به درمان در زمان محدود دست یافته‌ایم، طول دوره درمان نیز کاهش یافته است. طول درمان نسبت به مقالات [۲۴ و ۲۵] کمی کاهش یافته است و این کاهش نسبت به مرجع [۱] قابل ملاحظه است. مقایسه طول دوره درمان، روش درمانی و نوع داروهای مورد استفاده نشان‌دهنده صحت کار انجام شده به لحاظ فیزیولوژیکی می‌باشد.

۷-نتیجه‌گیری

در این مقاله، یک مدل ریاضی موجود را با ترکیب واکسن‌درمانی و شیمی‌درمانی اصلاح کردیم. به عبارت دیگر، اثر درمان را نه تنها بر روی سلول‌ها بلکه بر روی پارامترها و دینامیک سیستم نیز درنظر گرفته‌ایم که تا کنون مورد توجه نبوده است. نشان داده‌ایم که برای درمان زمان محدود، تغییر در دینامیک سیستم ضروری است. به عبارت دیگر، یک روش درمان مناسب سرطان، روشی است که نه تنها جمعیت سلول‌هایی تومور را کاهش دهد، بلکه دینامیک سرطان را نیز تغییر دهد. از واکسن‌درمانی برای تغییر پارامترهای سیستم و درنتیجه تغییر دینامیک سیستم و از شیمی‌درمانی برای بردن سیستم به ناحیه جذب نقطه تعادل بدون تومور به روشی بهینه استفاده شده است که دیدگاهی جدید در درمان و مدل‌سازی سرطان می‌باشد. برای شیمی‌درمانی یک مساله بهینه‌سازی چند هدفه تعریف شده که هم سایز تومور و هم اثرات جانبی داروهای ضد سرطان به طور همزمان کمینه شوند. برای حل این مساله از الگوریتم ژنتیک چند هدفه استفاده شده و یک مجموعه از رژیم‌های دارویی بهینه بدست آمده‌اند که همگی بهینه هستند. جبهه پرتو بدست آمده به سه ناحیه قسمت می‌شود: زیاد، معمولی و کم. با توجه به شرایط خاص بیمار، مانند سن، جنسیت، و یا وضعیت حاملگی، پزشکان معالج می‌توانند رژیم دارویی بهینه‌ای را از جبهه پرتو بدست آمده انتخاب کنند که برای بیمار مناسب است. سه رژیم دارویی متفاوت برای سه وضعیت خاص متفاوت انتخاب شده‌اند که تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته بود. نتایج شبیه‌سازی نشان داده شده در قسمت ۵ نشان دهنده انعطاف در داشتن مجموعه‌ای از رژیم‌های بهینه است. با توجه به نمودارهای شبیه‌سازی شده، درمان سرطان در این روش درمانی به دلیل ترکیب شیمی‌درمانی و دوز بالای واکسن‌درمانی بسیار سریع‌تر از روش‌های درمانی دیگر است.

۸-مراجع

[1] Y. Batmani, H. Khaloozadeh, Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach, Computers in biology and medicine, 43(12) (2013) 2089-2095.

[2] G.W. Swan, T.L. Vincent, Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma, Bulletin of mathematical biology, 39(3) (1977) 317-337.

[3] G.W. Swan, Role of optimal control theory in cancer chemotherapy, Mathematical biosciences, 101(2) (1990) 237-284.

[4] S.E. Clare, F. Nakhlis, 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, 2(6) (2000) 430.

[5] R.S. Parker, F.J. Doyle, Control-relevant modeling in drug delivery, Advanced drug delivery reviews, 48(2) (2001) 211-228.

[6] S.-S. Feng, S. Chien, Chemotherapeutic engineering: application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases, Chemical Engineering Science, 58(18) (2003) 4087-4114.

[7] J.M. Harrold, Model--Based Design of Cancer Chemotherapy Treatment Schedules, University of Pittsburgh, 2005.

[8] L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T.a. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, K. Yoshida, Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, Mathematical Biosciences, 209(1) (2007) 292-315.

[9] A. d'Onofrio, U. Ledzewicz, H. Maurer, H. Schättler, On optimal delivery of combination therapy for tumors, Mathematical biosciences, 222(1) (2009) 13-26.

[10] M. Engelhart, D. Lebiedz, S. Sager, Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: a view on the potential of optimal schedules and choice of objective function, Mathematical Biosciences, 229(1) (2011) 123-134.

[11] J. Shi, O. Alagoz, F.S. Erenay, Q. Su, A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning, Annals of Operations Research, 221(1) (2014) 331-356.

[12] V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, Robbins Basic

Pathology E-Book, Elsevier Health Sciences, 2017.

[13] C.A. Klein, D. Hölzel, Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet single cell genomics, Cell cycle, 5(16) (2006) 1788-1798.

[14] O. Isaeva, V. Osipov, Different strategies for cancer treatment: mathematical modelling, Computational and Mathematical Methods in Medicine, 10(4) (2009) 253-272.

[15] M. Nazari, 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, 8(3) (2015) 1-19.

[16] L.G. de Pillis, W. Gu, A.E. Radunskaya, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, Journal of theoretical biology, 238(4) (2006) 841-862.

[17] A. Ghaffari, M. Khazaee, Cancer dynamics for identical twin brothers, Theoretical Biology and Medical Modelling, 9(1) (2012) 4.

[18] F.S. Lobato, V.S. Machado, V. Steffen Jr, Determination of an optimal control strategy for drug administration in tumor treatment using multi-objective optimization differential evolution, Computer methods and programs in biomedicine, 131 (2016) 51-61.

[19] J.D. Schaffer, Multiple objective optimization with vector evaluated genetic algorithms, in: Proceedings of the First International Conference on Genetic Algorithms and Their Applications, 1985, Lawrence Erlbaum Associates. Inc., Publishers, 1985.

[20] N. Srinivas, K. Deb, Muiltiobjective optimization using nondominated sorting in genetic algorithms, Evolutionary computation, 2(3) (1994) 221-248.

[21] K. Deb, A. Pratap, S. Agarwal, T. Meyarivan, A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: NSGA-II, IEEE transactions on evolutionary computation, 6(2) (2002) 182-197.

[22] R.T. Marler, J.S. Arora, Survey of multi-objective optimization methods for engineering, Structural and multidisciplinary optimization, 26(6) (2004) 369-395.

[23] M.A. Branch, A. Grace, Optimization Toolbox: for Use with MATLAB: User's Guide: Version 1, Math works, 1998.

[24] A. Ghaffari, M. Nazari, 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, 37(1) (2015) 45-56.

[25] M. Nazari, A. Ghaffari, 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, 23(01) (2015) 1-29.

این صفحه عمداً خالی است