



ارائه پروتکل شیمی درمانی بهینه برای درمان سرطان با در نظر گرفتن متاستاز با استفاده از فیدبک کامل بهینه SDRE

علی غفاری^{1*}، مصطفی نظری²، بهناز بهمنی³، بهاره غفاری⁴، میترا دانشمند⁵

- 1- استاد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
 2- دانشجوی دکتری مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
 3- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
 4- کارشناس، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی شریف، تهران
 5- کارشناس بهداشت، دانشگاه شهید بهشتی، تهران
 * تهران، صندوق پستی 19395-1999، ghaffari@kntu.ac.ir

چکیده

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
 دریافت: 18 بهمن 1392
 پذیرش: 09 اردیبهشت 1393
 ارائه در سایت: 05 مهر 1393

کلیدواژگان:
 سرطان
 مدل ریاضی
 رشد تومور
 متاستاز
 کنترل SDRE

به دلیل وجود اثرات مخرب شیمی درمانی و تعدیل شدن اثر آن به واسطه ایجاد مقاومت دارویی، این مقاله به دنبال ارائه پروتکل بهینه درمانی برای درمان سرطان در زمان محدود است. در این مقاله مدلی از رشد تومور به همراه عبارتهای مربوط به رادیو درمانی، شیمی درمانی و متاستاز سلولهای سرطانی ارائه شده است. تحلیل پایداری بر روی مدل بدون درمان، نشان می‌دهد که نقطه تعادل بدون تومور ناپایدار است. از این رو تغییر دینامیک رفتاری سیستم حول این نقطه تعادل جهت درمان در زمان محدود ضروری است. لذا، اثرات داروی شیمی درمانی هم بر روی جمعیت سلولها و هم بر روی پارامترهای سیستم، در نظر گرفته شده است. برای استخراج پروتکل بهینه درمانی، از روش کنترل بهینه بر مبنای حل معادله ریکاتی وابسته به حالت (SDRE) برای مدل غیرخطی توسعه یافته استفاده شده است. در ادامه برای نشان دادن انعطاف پذیری در طراحی، دو مورد برای ماتریس وزنی مربوط به ورودی در نظر گرفته شده است. همچنین مقاوم بودن این روش در برابر تغییر پارامترهای سیستم با شبیه سازی آن بر روی داده های دو بیمار مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد تغییر دینامیک سیستم برای داشتن درمان موفق، در کنار کاهش تعداد سلولهای سرطانی ضروری است.

Proposing optimal chemotherapy protocol for cancer treatment with metastasis by using SDRE based optimal control technique

Ali Ghaffari^{1*}, Mostafa Nazari¹, Behnaz Bahmaie¹, Bahare Ghaffari², Mitra Daneshmand³

- 1- Faculty of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran
 2- Faculty of Mechanical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran
 3- Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
 * P.O.B. 19395-1999, Tehran, Iran, ghaffari@kntu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
 Received 07 February 2014
 Accepted 29 April 2014
 Available Online 27 September 2014

Keywords:
 Cancer
 Mathematical Modeling
 Tumor Growth
 Metastasis
 SDRE Control

ABSTRACT

Although chemotherapy is one of the effective methods in cancer treatment its effects may be moderated due to drug resistance. The main objective of this paper is to propose optimal finite cancer treatment duration. In this paper, a mathematical model of tumor growth with radiotherapy, chemotherapy and metastasis of cancer cells terms is proposed. Stability analysis shows that the tumor free equilibrium point is unstable. Hence, changing the dynamics of the system around this equilibrium point for achieving finite duration treatment method is essential. Therefore, the effects of chemotherapy drug are considered not only on cells populations but also on the dynamics of the system. For this purpose, State Dependent Riccati Equation (SDRE) based optimal control is used. So, chemotherapy agent is used as the control input to the extended cancer nonlinear model. Then, in order to show the flexibility in design, two different types of input weighting matrices are selected. Moreover, the robustness of this control method is investigated by simulation. Results show that changing the dynamics of the system is necessary for finite duration cancer treatment method.

1- مقدمه

به مرگ می‌شوند [1] از این رو مطالعه و تحقیق در مورد این بیماری از دیرباز مورد توجه دانشمندان بوده است. راه‌های مختلفی مانند جراحی، رادیودرمانی، ایمنی درمانی، شیمی درمانی برای مقابله با این بیماری بر حسب نوع سرطان مبتلا به سرطان در آمریکا شناسایی می‌شوند که 571950 نفر از آن‌ها منجر

Please cite this article using:

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

A. Ghaffari, M. Nazari, B. Bahmaie, B. Ghaffari, M. Daneshmand, Proposing optimal chemotherapy protocol for cancer treatment with metastasis by using SDRE based optimal control technique, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 10, pp. 139-149, 2014 (In Persian)

عیب و ارائه پروتکل درمانی بهینه در زمان محدود است. تئوری کنترل بهینه به طور گسترده به منظور مدل کردن مسأله برنامه‌ریزی شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در حال حاضر محققان زیادی مدل‌های ریاضی را به منظور شبیه‌سازی رفتار دارو بر بدن و اثر آن ارائه کرده‌اند. محققان سپس روش‌های محاسباتی را برای حل این مدل‌ها و محاسبه برنامه شیمی‌درمانی بهینه به کار می‌برند، که به طور معمول ترکیب، تکرار و دوز دارو را مشخص می‌کند [5]. مسأله برنامه درمانی شیمی‌درمانی ابتدا به عنوان یک مسأله کنترل بهینه توسط سوان و وینسنت در سال 1977 مطرح شد [6]. در سال 1990، سوان کاربردهای تئوری کنترل بهینه را در شیمی‌درمانی سرطان مورد بررسی قرار داد و تنوع بسیار زیادی را در میان این مدل‌ها توصیف کرد [7]. پس از آن در سال 2000، کلیور و همکارانش چندین مدل را در زمینه کاربردهای شیمی‌درمانی در معالجه سرطان سینه معرفی کردند [8]. در سال 2001، پارکر و دوپله یک بررسی کامل از مقاله‌هایی انجام دادند که تحویل دارو را مدل‌سازی ریاضی کردند و بخش کوچکی را به شیمی‌درمانی بهینه سرطان اختصاص دادند [9]. فنگ و چاین در سال 2003 شیمی‌درمانی را با استفاده از خواص شیمیایی آن معرفی کردند [10]. در سال 2005 هارولد و در سال 2009 هارولد و پارکر، کمبودها و نقاط ضعف برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی را که مربوط به برنامه‌های بالینی بود را تشخیص دادند [11,12]. در سال 2007، ناندا و همکارانش یک مدل کنترل بهینه دو داروی شیمی‌درمانی را برای سرطان خون به کار بردند [13]. در سال 2007، پیلیس و همکارانش یک مدل کنترل بهینه را که تعامل بین سلول‌های تومور، سلول‌های ایمنی و داروی ضد سرطان بیان می‌کرد، توسعه دادند [14]. در سال 2009، دی اونوفریو و همکارانش یک مدل کنترل بهینه به منظور پیدا کردن بازدارنده‌های آنژیوژنیک و برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی به طور همزمان، ارائه کردند [15]. آنژیوژنسیس فرایندی شامل رشد رگ‌های خونی جدید از رگ‌های قبلی است. در سال 2011، شی و همکارانش، خلاصه‌ای از مدل‌های بهینه‌سازی در برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی ارائه کردند [5].

مسأله کنترل بهینه سیستم‌های دینامیکی، به طور تئوری، برای مینیمم کردن تابع هزینه مشخص مورد مطالعه قرار گرفته است. پاسخ این مسأله برای سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان¹ با تابع هزینه درجه دوم خطی، به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است. اساساً، پاسخ معادلات جبری ریکاتی، اطلاعات لازم برای محاسبه کردن بهره‌های فیدبک بهینه فراهم می‌کند. از این رو، مسأله پایداری سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان، که به عنوان LQR^2 شناخته شده، به روش بهینه حل شده است [16]. از این روش برای سیستم‌های غیرخطی نمی‌توان بهره جست. یکی از روش‌های کنترل بهینه برای سیستم‌های غیرخطی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، روش زیربهینه بر مبنای حل معادله ریکاتی وابسته به حالت³ است. این روش بر اساس شکل به اصطلاح شبه خطی یا شکل خطی شده توسعه یافته از سیستم غیرخطی است که در آن سیستم غیرخطی به عنوان مرتبه‌ای از سیستم خطی نامتغیر با زمان رفتار می‌کند. سپس پاسخ بهینه محاسبه شده از طریق حل معادله جبری ریکاتی⁴ برای سیستم‌های خطی نامتغیر با زمان، در هر گام زمانی بدست می‌آید. از این رو معادله جبری ریکاتی باید در هر گام زمانی محاسبه و حل شود.

و شرایط بیمار وجود دارد. شیمی‌درمانی هنوز به عنوان یک روش مناسب برای مقابله با سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. دارویی که در درمان شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد نه تنها سلول‌های سرطانی بلکه سلول‌های سالم را نیز از بین می‌برد. بنابراین اطمینان حاصل کردن از اینکه بیمار توانایی تحمل این روش را دارد بسیار اهمیت دارد. اثرات تخریبی این روش، استفاده از حد مشخصی از دارو را ممکن می‌کند. میزان داروی مورد استفاده باید به میزانی باشد که کمترین اثرات تخریبی را داشته و از طرف دیگر بیشترین تعداد سلول سرطانی را از بین ببرد. 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.

سرطان تنها یک بیماری نیست. بلکه یک گروه شامل بیش از 200 بیماری مختلف است. این بیماری‌ها، نشان و ویژگی‌های مشترکی دارند که از آن میان، سه مورد موجود در شمار زیادی از سرطان‌ها، به بیشترین اثرات کشندگی منجر می‌شود. نخستین و پایه‌ای‌ترین ویژگی بافت‌های سرطانی، بزرگ شدن دائمی آن توسط توانایی سلول سرطانی "یاغی و سرکش" برای تکثیر بی‌رویه و خارج از قوانین و نیازهای برنامه‌ریزی شده سلول طبیعی است. دومین ویژگی، تهاجم تومور به بافت‌های طبیعی پیرامون خود است که با فرایند رشد و تقسیم بدون کنترل همراه است؛ و سومین و خطرناکترین جنبه سرطان، تمایل برای گسترش در سراسر بدن - متاستاز - است. سلول‌های توموری که وارد بافت یا اندام جدید می‌شوند، مواضع جدیدی را یکی پس از دیگری اشغال می‌کنند. مستقل از نوع سرطان، عموماً خطر عمده سرطان در تومور نخستین نیست، بلکه در تومورهای ثانویه است که از متاستاز سلول‌های تومور منشاء گرفته‌اند [2]. درمان سرطانی که متاستاز داده و به طور معمول به اماکن بی‌شماری رسوخ کرده است، به طور آشکارا تنها با جراحی امکان‌پذیر نیست. زیرا رخداد متاستاز و تهاجم به بافت‌های طبیعی توسط سلول‌های سرطانی، برجسته‌ترین نشان بدخیمی است [2]. از این رو یک درمان منظم و نظام‌مند مانند شیمی‌درمانی می‌بایست برای از بین بردن سلول‌های سرطانی به کار رود. در این مقاله، متاستاز سلول‌های سرطانی از یک محل به محل دیگر مدل‌سازی شده‌اند.

در استفاده از روش‌های کنترلی در درمان سرطان، از روش‌های مدار باز و مدار بسته بهره گرفته شده است. یکی از مزیت‌های اصلی استفاده از روش‌های کنترل مدار بسته این است که رفتار سیستم نسبت به تغییرات در پارامترهای سیستم تا حدی غیر حساس است. به عنوان مثال در [3]، محققان یک روش درمانی ترکیبی مدار باز برای درمان سرطان برای یک سری از پارامترها (بیمار 9) ارائه کردند و آن را به دو بیمار (بیمار 9 و 10) اعمال کردند. این روش برای بیمار 9 موفقیت‌آمیز بود ولی برای بیمار 10 ناکارآمد بود. اما در [4]، محققان یک روش ترکیبی مدار بسته برای بیمار 9 ارائه کردند که بر روی هر دو بیمار 9 و 10 موفق بوده است. از این رو در این مقاله، روش کنترل مدار بسته مورد استفاده قرار می‌گیرد.

یکی از عیب‌های اساسی در بسیاری از کارهای انجام شده در زمینه درمان سرطان، چه به صورت کنترل مدار باز و چه به صورت کنترل مدار بسته این است که پس از حذف درمان، سرطان بازمی‌شود. به عنوان مثال، چنانچه در کنترل مدار باز ارائه شده در [3] بر روی بیمار 9 نیز درمان متوقف شود، تعداد سلول‌های سرطانی زیاد شده و در نهایت منجر به مرگ بیمار می‌شود. به عبارت دیگر پروتکل‌های درمانی ارائه شده باید در کل طول دوره زندگی بیمار اعمال شوند. یکی از ایده‌های اصلی در این مقاله، برطرف کردن این

1- Linear Time Invariant
2- Linear-Quadratic Regulator
3- State-Dependent Riccati Equation (SDRE)
4- Algebraic Riccati Equations

هدف کنترل SDR بردن تمامی متغیرهای حالت به صفر به همراه کمینه کردن تابع هزینه (5) است:

$$J = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} (x^T Q(x)x + u^T R(x)u) dt \quad (5)$$

این فرم از انتگرال موسوم به فرم مجذوری یا درجه دوم است؟ که در آن $Q(x) \in R^{n \times n}$ و $R(x) \in R^{m \times m}$ ماتریس‌های وزنی وابسته حالت هستند که به ازای همه مقادیر x ، نامساوی‌های (6) را ارضا می‌کنند. فرض می‌شود که Q و R متقارن اند و R معین است.

$$Q(x) \geq 0, \quad R(x) > 0 \quad (6)$$

انتخاب ماتریس‌های وزنی $Q(x)$ و $R(x)$ نقش مهمی را در عملکرد سیستم کنترلی دارند. ماتریس همیتونین برای مسائل کنترل بهینه به صورت رابطه (7) است:

$$H(x, u, \lambda) = \frac{1}{2} (x^T Q(x)x + u^T R(x)u) + \lambda^T (A(x)x + B(x)u) \quad (7)$$

که در آن λ ضریب لاگرانژ است. رابطه (8) از اعمال اصل حداکثری پونتریاگین از تغییرات اول انتگرال هزینه بدست می‌آید:

$$\begin{cases} \dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = A(x)x + B(x)u \\ \dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -Q(x)x - \left[\frac{dA(x)x}{dx} \right]^T \lambda - \left[\frac{dB(x)u}{dx} \right]^T \lambda \\ 0 = \frac{\partial H}{\partial u} = R(x)u + B^T(x)\lambda \end{cases} \quad (8)$$

رابطه آخر از معادله (8) ورودی کنترل بهینه به شکل رابطه (9) را می‌دهد:

$$u(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)\lambda \quad (9)$$

با بکار بردن تئوری LQR، بردار حالت الحاقی به صورت رابطه (10) است:

$$\lambda = P(x) \quad (10)$$

در نهایت ورودی کنترلی به شکل رابطه (11) بدست می‌آید (معادله (11) نمایش حلقه باز کنترل بهینه است ولی به دلیل فرض مناسب در معادله (2) بصورت قانون کنترلی فیدبک درآمده است):

$$u(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)P(x)x \quad (11)$$

رابطه (11) کنترل فیدبک با ماتریس بهره فیدبک (12) است:

$$K(x) = -R^{-1}(x)B^T(x)P(x) \quad (12)$$

ماتریس $P(x)$ ماتریسی مثبت معین و متقارن است که از حل معادله جبری ریکاتی (13) بدست می‌آید:

$$A^T(x)P(x) + P(x)A(x) - P(x)B(x)R^{-1}(x)B^T(x)P(x) + Q(x) = 0 \quad (13)$$

به منظور حل معادله (13)، جفت $A(x)$ و $B(x)$ می‌بایست کنترل پذیر باشند. به دلیل اینکه ماتریس‌های داده شده در رابطه (13) با تغییر متغیرهای حالت تغییر می‌کنند، از این رو این معادله باید در هر پله زمانی حل شود تا بتوان ورودی را در هر لحظه محاسبه کرد. دینامیک سیستم حلقه بسته مطابق رابطه (14) بدست می‌آید:

$$\dot{x} = (A(x) - B(x)K(x))x \quad (14)$$

3- مدل ریاضی رشد تومور

یک مدل از سیستم بیولوژیکی بصورت یک دستگاه معادلات درمی‌آید. حل این دستگاه معادلات رفتار سیستم بیولوژیکی را تشریح می‌کند. در [18] مروری بر مدل‌سازی‌های انجام شده در زمینه درمان سرطان آمده است.

در این پژوهش با توسعه مدل ارائه شده در [3]، مدلی جدید برای درمان سرطان با در نظر گرفتن متاستاز، ترم‌های شیمی درمانی و رادیو درمانی، برای اولین بار ارائه شده است. برای بهینه‌سازی پروتکل درمانی برای این سیستم غیرخطی، از روش زیربهینه بر مبنای حل معادله ریکاتی وابسته به حالت استفاده شده است. این روش به دلیل پایداری مجانبی، بهینه بودن، مقاوم بودن و داشتن انعطاف‌پذیری در طراحی تاکنون بسیار مورد توجه قرار گرفته است [17]. کاربرد این روش در درمان سرطان با متاستاز تاکنون بررسی نشده است. همچنین برای درمان قطعی بیمار در طول دوره محدود، عملکرد ورودی بر دینامیک سیستم نیز در نظر گرفته شده است که به عنوان یکی دیگر از نوآوری‌های دیگر در این پژوهش است.

در ادامه ابتدا به طور خلاصه تئوری کنترل بهینه SDR شرح داده می‌شود. سپس مدل سرطان در غیاب درمان تحلیل خواهد شد. در انتها کنترل بهینه SDR را برای مدل سرطان به کار برده و نتایج بررسی خواهند شد.

2- تئوری کنترل بهینه SDR

کنترل بهینه سیستم‌های غیرخطی را نمی‌توان مشابه با روش‌های مربوط به سیستم خطی انجام داد. یکی از دیدگاه‌های کنترل بهینه در سیستم‌های غیرخطی استفاده از روش SDR است. این روش علاوه بر پایداری، ایجاد عملکرد مناسب و مشخصه‌های مقاوم بودن را در دامنه وسیعی از سیستم‌های غیرخطی را دارد. در زیر به بیان مختصری از تئوری این روش پرداخته می‌شود. بحث کامل آن در [17] قابل یافت است.

فرض می‌شود سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان و مشاهده‌پذیر به شکل رابطه (1) باشد:

$$\dot{x} = f(x) + G(x)u \quad (1)$$

که در آن $x \in R^n$ متغیرهای حالت سیستم و $u \in R^m$ ورودی به سیستم است. همچنین بدون از دست رفتن کلیت فرض می‌شود که $f(0) = 0$. سیستم (1) را می‌توان به فرم شبه خطی (2) نوشت:

$$\dot{x} = A(x)x + B(x)u \quad (2)$$

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

در معادله (2)، $A(x) \in R^{n \times n}$ و $B(x) \in R^{n \times m}$ ماتریس‌های ضرایب وابسته حالت¹ هستند که سیستم‌های غیرخطی به فرم معادله (1) را به شکلی شبیه به خطی نشان می‌دهند. این ماتریس‌ها منحصر به فرد نیستند. به عنوان مثال اگر $f(x) = A_1(x)x$ و $f(x) = A_2(x)x$ دو فرم مختلف از نمایش سیستم باشند، در قالب رابطه (3)، فرم‌های جدید دیگری برای $A(x)$ قابل دست‌یابی هستند.

$$A(x) = \alpha A_1(x) + (1 - \alpha)A_2(x) \quad (3)$$

که در آن α یک مقدار اسکالر است. این یکی از مزایای استفاده از روش SRDE است که درجه آزادی را در طراحی بالا می‌برد. با این حال، بهتر است آن حالتی انتخاب شود که ماتریس‌های $A(x)$ و $B(x)$ کنترل‌پذیر باشند. ماتریس کنترل‌پذیری به صورت رابطه (4) است:

$$\Phi_c(x) = [B(x) \quad A(x)B(x) \quad \dots \quad A^{n-2}(x)B(x) \quad A^{n-1}(x)B(x)] \quad (4)$$

به منظور آن که سیستم غیرخطی کنترل پذیر باشد، باید ماتریس $\Phi_c(x)$ به ازای تمامی نقاط، در مسیر حرکت سیستم، مرتبه کامل باشد.

در این کار، ترم‌های جدیدی که توصیف‌کننده شیمی‌درمانی و رادیو-درمانی است و همچنین سه معادله دیفرانسیل دیگر که بیان‌کننده متاستاز هستند به مدل ارائه شده در [3] اضافه شده است. معادلات مربوط به محل متاستاز با یک ترم تاخیر زمانی با معادلات اولیه ارتباط دارند. این روش در نظر گرفتن متاستاز در سال 2002 توسط پینهو و همکارانش مطرح شد [23]. همان‌طور که بیان شد، اثر شیمی‌درمانی در تغییر پارامترهای مدل نیز در نظر گرفته شده است. این مدل، تغییرات ده دسته جمعیت سلولی را تعقیب می‌کند. این جمعیت‌ها عبارتند از:

$$T_p(t): \text{جمعیت کل سلول‌های تومور در مکان اولیه}$$

$$N_p(t): \text{تراکم سلول‌های کشته‌شده طبیعی در هر لیتر خون در مکان اولیه}$$

$$L_p(t): \text{تراکم سلول‌های CD8+T در هر لیتر خون در مکان اولیه}$$

$$C_p(t): \text{تراکم لنفوسیت‌ها در هر لیتر خون در مکان اولیه (بدون در نظر گرفتن سلول‌های کشته‌شده طبیعی و سلول‌های CD8+T فعال)}$$

$$T_s(t): \text{جمعیت کل سلول‌های تومور در مکان ثانویه}$$

$$N_s(t): \text{تراکم سلول‌های کشته‌شده طبیعی در هر لیتر خون در مکان ثانویه}$$

$$L_s(t): \text{تراکم سلول‌های CD8+T در هر لیتر خون در مکان ثانویه}$$

$$M(t): \text{غلظت ماده شیمی‌درمانی در هر لیتر خون}$$

$$u(t): \text{جمعیت سلول‌های سرطانی که در معرض پرتودهی قرار گرفته‌اند}$$

$$v(t): \text{جمعیت سلول‌های کشته‌شده طبیعی که در معرض پرتودهی قرار گرفته‌اند}$$

$$x(t): \text{جمعیت سلول‌های CD8+T که در معرض پرتودهی قرار گرفته‌اند}$$

$$D(t): \text{تابع پرتو درمانی}$$

$v_M(t)$: مقدار ماده شیمی‌درمانی تزریق شده در هر روز بر هر لیتر از خون سیستم کلی معادلات، همراه با ترم‌های جدید به فرم (15-29) است. مقادیر پارامترهای سیستم، تجربی و بر مبنای نتایج آزمایشگاهی می‌باشند که در جدول 1 آورده شده است.

$$\frac{dT_p}{dt} = a_1 T_p (1 - b_1 T_p) - c_1 N_p T_p - D_p T_p - \alpha_1 T_p - D(t) T_p + \gamma_1 u - K_{1T} \left(\frac{T_p M}{W_{1T} + T_p} \right) \quad (15)$$

$$\frac{dN_p}{dt} = e_1 C - p_1 N_p T_p - f_1 N_p + g_1 \left(\frac{T_p^2}{h_1 + T_p^2} \right) N_p - \varepsilon D(t) N_p + \gamma_2 v - K_{1N} \left(\frac{N_p M}{W_{1N} + N_p} \right) \quad (16)$$

$$\frac{dL_p}{dt} = -m_1 L_p + j_1 \frac{D_p^2 T_p^2}{k_1 + D_p^2 T_p^2} L_p - q_1 L_p T_p + r_{11} N_p T_p + r_{12} C T_p - u_1 N_p L_p^2 - \varepsilon D(t) L_p + \gamma_3 x - K_{1L} \left(\frac{L_p M}{W_{1L} + L_p} \right) \quad (17)$$

$$D_p = d_1 \frac{L_p^l}{s T_p^l + L_p^l} \quad (18)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_{1C} \left(\frac{CM}{W_{1C} + C} \right) \quad (19)$$

$$\frac{dT_s}{dt} = a_2 T_s (1 - b_2 T_s) - c_2 N_s T_s - D_s T_s + \alpha_2 T_p (t - \tau) - K_{2T} \left(\frac{T_s M}{W_{2T} + T_s} \right) \quad (20)$$

$$\frac{dN_s}{dt} = e_2 C - p_2 N_s T_s - f_2 N_s + g_2 \left(\frac{T_s^2}{h_2 + T_s^2} \right) N_s - K_{2N} \left(\frac{N_s M}{W_{2N} + N_s} \right) \quad (21)$$

سیستم‌های دفاعی بدن از مکانیزم‌های ایمنی ذاتی و تطبیق‌پذیر تشکیل شده است. سیستم ایمنی ذاتی به محض ورود عامل بیماری وارد عمل می‌شود. اما، این سیستم نمی‌تواند به طور مستقیم عوامل ایجاد تومور را از بین ببرد. وظیفه دفاع در برابر این عوامل و عواملی که در برابر سیستم دفاعی ذاتی مقاوم هستند، بر عهده سیستم ایمنی تطبیقی است. سلول‌های کشته‌شده طبیعی¹ بخشی از ایمنی ذاتی هستند که به عنوان اولین خط دفاعی، نقش بارزی را در از بین بردن سلول‌های سرطانی و سلول‌های آلوده به ویروس دارند. سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن، شامل لنفوسیت‌های CD8+T هستند.

بیشتر کارهای کنترلی که اخیراً بر روی درمان سرطان انجام پذیرفته است بر روی مدل ارائه شده در [19] است. اهمیت این مدل، در نظر گرفتن عملکرد سلول‌های ایمنی در سیستم دفاعی بدن است. در این مدل، عملکرد سیستم دفاعی ذاتی (سلول‌های کشته‌شده طبیعی) و سیستم دفاعی تطبیقی (سلول‌های CD8+T) در نظر گرفته شده است. همچنین، این مدل شامل پارامترهای ویژه بیمار است که نشان‌دهنده مقاومت سیستم ایمنی بدن است. مشاهدات بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد سیستم ایمنی بدن قادر به از بین بردن سلول‌های تومور بدون نیاز به درمان خارجی است [20]. در [3]، این مدل با اضافه شدن عبارت‌های جدیدتری مربوط به تقابل سلول‌ها با یکدیگر، تکمیل و ارائه شده است.

با توجه به اهمیت متاستاز در سرطان، در این مقاله با در نظر گرفتن یک تأخیر زمانی برای رخداد این واقعه، متاستاز مورد بررسی قرار گرفته است که تاکنون چنین مدلی ارائه نشده است. برای درمان در ابتدا یک دوره رادیو-درمانی را منطبق بر واقعیات پزشکی و دوره‌های بکار رفته در کلینیک‌های بالینی، به بیمار اعمال می‌شود. این پرتوها به صورت موضعی و خارج از بدن، تنها بر تومور اولیه وارد می‌شوند. پس از پایان دوره رادیودرمانی و کاهش حجم تومور اولیه، یک دوره شیمی‌درمانی آغاز می‌شود. شیمی‌درمانی در سرتاسر بدن هم بر سلول‌های تومور اولیه و هم بر سلول‌های تومور ثانویه اثر می‌گذارد. در اینجا از مدل شکار و شکارچی برای توصیف اثر شیمی‌درمانی استفاده شده است. از طرفی مدل سرطان با ضرایب ثابت نمی‌تواند برای محدوده گسترده‌ای از تغییرات تومور به کار رود. در واقع با گذشت زمان و اعمال دارو درمانی و پیشرفت وضعیت بیمار، این پارامترها تغییر خواهند کرد. در این پژوهش، تغییرات وارده بر برخی پارامترها در طول دوره شیمی‌درمانی اعمال شده است که بخشی از نوآوری در این مقاله است. این تغییرات برگرفته شده از مدلی است که غفاری و همکارانش در سال 2012 ارائه کردند [21]. در این مقاله، نشان داده شده است که تغییر در دینامیک بدن از عوامل ایجاد سرطان است. بنابراین، یکی از اهداف راهکار درمانی مناسب باید اصلاح چنین دینامیک‌هایی باشد. همچنین در [22] نشان داده شده است که یک ورودی در زمان محدود نمی‌تواند دینامیک یک سیستم غیرخطی را تغییر دهد اگر، ورودی باعث تغییر ماندگار در یک یا چند پارامتر سیستم شود. بنابراین استراتژی درمانی در زمان محدود به صورت زیر بیان می‌شود:

الف) کاهش سلول‌های سرطانی با استفاده از رادیو درمانی و شیمی درمانی و حرکت دادن مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل بدون تومور. ب) تغییر در دینامیک سیستم به منظور پایدارسازی نقطه تعادل بدون تومور سیستم جهت قطع درمان پس از یک دوره درمانی محدود با قرار گرفتن مسیر حرکت سیستم در ناحیه جذب این نقطه.

1- Natural killer (NK) Cells

شکل 1 متغیرهای حالت را در غیاب درمان نشان می‌دهد. شرایط اولیه برای شبیه‌سازی در حالت بدون درمان برابر است با:

$$T_{p0} = 100, N_{p0} = 5e4, L_{p0} = 100, C_0 = 1.1e7, T_{s0} = 0, N_{s0} = 100, L_{s0} = 1e3.$$

در حالت بدون درمان، سلول‌های تومور در محل اولیه شروع به رشد می‌کنند. پس از عبور تعداد سلول‌های سرطانی از تعداد از یک میلیون سلول، پس از 25 روز متاستاز رخ دهد. با رخ دادن متاستاز، سلول‌های تومور در محل دوم به شدت شروع به تکثیر می‌کنند. به عبارت دیگر، سلول‌های سرطانی در هر دو مکان ثانویه و اولیه در رقابت با سلول‌های ایمنی در کمتر از 100 روز پیروز می‌شوند. این نتیجه متناسب با فرضیه سرطان است. شکل 1 نشان می‌دهد در هر دو مکان اولیه و ثانویه پس از اینکه سیستم دفاعی بدن حضور سلول‌های تومور را تشخیص می‌دهد، سلول‌های ایمنی شروع به رشد کرده و با سلول‌های مهاجم مقابله می‌کنند اما با توجه به اینکه رشد سلول‌های تومور بسیار زیاد و کنترل نشده است، در نهایت سیستم ایمنی شکست خورده و این سلول‌ها رو به کاهش می‌گذارد. این رفتار سیستم نشان می‌دهد که در این مدل نقطه تعادل بدون تومور با پارامترهای تجربی داده شده در پیوست، ناپایدار است که در بخش بعد پایداری آن مورد بررسی قرار می‌گیرد.

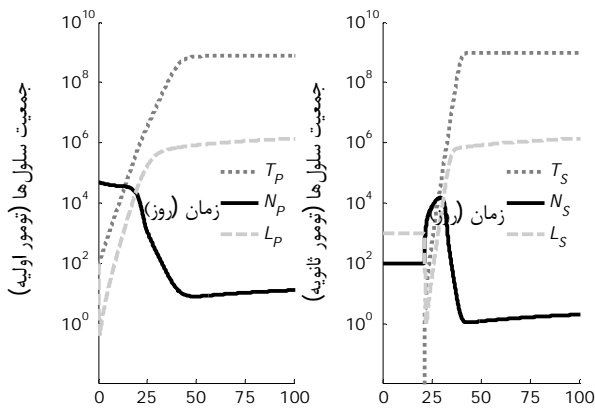
2-3- تعیین نقاط تعادل

به منظور تعیین نقاط تعادل، معادلات (30) تا (36) برابر با صفر قرار داده می‌شود و از حل آنها نقاط تعادل سیستم بدست می‌آید. در حالت بدون تومور $(T_p + T_E = 0)$ نقطه تعادل به صورت رابطه (37) است:

$$E_0 = \left(0, \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1}, 0, \frac{\alpha}{\beta}, 0, \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2}, 0\right) \quad (37)$$

این نقطه تعادل عاری از بیماری است و برای بهبودی شخص بیمار می‌بایست حل سیستم معادلات به سمت نقطه تعادل مذکور هدایت شود. با توجه به اهمیت این نقطه تعادل، از محاسبه دیگر نقاط تعادل و بررسی پایداری آنها در این پژوهش صرف‌نظر شده است.

پایداری نقاط تعادل از نقطه نظر زیست‌شناسی بسیار حائز اهمیت است. اگر سیستم در تعادل باشد، اما این نقطه تعادل ناپایدار باشد، اندک تغییری از این حالت تعادل، باعث می‌شود که سیستم از این نقطه به سمت نقطه تعادل پایدار خود حرکت کند. همچنین قرار دادن سیستم در این نقطه تعادل توسط یک ورودی خارجی (دارو) بدون تغییر در دینامیک سیستم، نیاز به زمان نامحدود دارد و از این رو دارو دهی باید در طول کل زندگی بیمار



شکل 1 تغییرات جمعیت سلول‌ها در حالت بدون درمان

$$\frac{dL_s}{dt} = -m_2 L_s + j_2 \frac{D_s^2 T_s^2}{k_2 + D_s^2 T_s^2} L_s - q_2 L_s T_s + r_{21} N_s T_s + r_{22} C T_s - u_2 N_s L_s^2 - K_{2L} \left(\frac{L_s M}{W_{2L} + L_s} \right) \quad (22)$$

$$D_s = d_2 \frac{L_s^l}{s T_s^l + L_s^l} \quad (23)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\mu M + v_M(t) \quad (24)$$

$$\frac{du}{dt} = D(t) T_p - \gamma_1 u - \delta u \quad (25)$$

$$\frac{dv}{dt} = \varepsilon D(t) T_p - \gamma_2 v - \delta v \quad (26)$$

$$\frac{dx}{dt} = \varepsilon D(t) T_p - \gamma_3 x - \delta x \quad (27)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = \mu_{c1} v_M(t) \left(1 - \frac{c_1}{k_{c1}}\right) \quad (28)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = \mu_{c2} v_M(t) \left(1 - \frac{c_2}{k_{c2}}\right) \quad (29)$$

معادلات (28) و (29)، نشان دهنده تغییر در پارامترهای C_1 و C_2 در اثر داروی شیمی درمانی است. این پارامترها به دلیل وجود محدودیت‌های زیستی تا مقادیر معینی (k_{c1} و k_{c2}) قابلیت افزایش دارند. استفاده از این نوع مدل‌سازی در تغییر پارامترهای سیستم به واسطه ورودی، مشابه با [22,21] است.

موضوع مهمی که در مدل بالا در نظر گرفته شده است تأخیر زمانی است. همان‌طور که گفته شد، سلول‌های سرطانی از تومور اولیه جدا شده و پس از طی مراحل، به مکان ثانویه رفته و در آنجا تومور جدیدی را تشکیل می‌دهند. این فرایند مستلزم گذشت زمان است. این مدت زمان، بسته به نوع سرطان و مکان ثانویه که تومور در آن تشکیل می‌شود متفاوت است. در این پژوهش فرض شده است که اگر تعداد سلول‌های سرطانی در تومور اولیه از مقدار مشخصی عبور کند و حجیم شوند، متاستاز رخ داده و در محل دیگری شروع به رشد و تشکیل تومور می‌کنند.

3-1- حالت بدون درمان

در غیاب شیمی‌درمانی و رادیودرمانی، مدل به یک سیستم با هفت جمعیت سلولی با معادلات دیفرانسیل معمولی کاهش می‌یابد. در قسمت‌های بعد، نقاط تعادل محاسبه شده و پایداری سیستم مورد بحث قرار می‌گیرد. سیستم در حالت بدون درمان به صورت روابط (30-36) در می‌آید:

$$\frac{dT_p}{dt} = a_1 T_p (1 - b_1 T_p) - c_1 N_p T_p - D_p T_p - \alpha_1 T_p \quad (30)$$

$$\frac{dN_p}{dt} = e_1 C - p_1 N_p T_p - f_1 N_p + g_1 \left(\frac{T_p^2}{h_1 + T_p^2} \right) N_p \quad (31)$$

$$\frac{dL_p}{dt} = -m_1 L_p + j_1 \frac{D_p^2 T_p^2}{k_1 + D_p^2 T_p^2} L_p - q_1 L_p T_p + r_{11} N_p T_p + r_{12} C T_p - u_1 N_p L_p^2 \quad (32)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C \quad (33)$$

$$\frac{dT_s}{dt} = a_2 T_s (1 - b_2 T_s) - c_2 N_s T_s - D_s T_s + \alpha_2 T_p (t - \tau) \quad (34)$$

$$\frac{dN_s}{dt} = e_2 C - p_2 N_s T_s - f_2 N_s + g_2 \left(\frac{T_s^2}{h_2 + T_s^2} \right) N_s \quad (35)$$

$$\frac{dL_s}{dt} = -m_2 L_s + j_2 \frac{D_s^2 T_s^2}{k_2 + D_s^2 T_s^2} L_s - q_2 L_s T_s + r_{21} N_s T_s + r_{22} C T_s - u_2 N_s L_s^2 \quad (36)$$

$$-\alpha_1 x_1 - K_{1T} \left(\frac{x_1 M}{W_{1T} + x_1} \right) \quad (43)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_2}{dt} = & e_1 x_4 - p_1 \left(x_2 + \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} \right) x_1 \\ & + g_1 \left(\frac{x_1^2}{h_1 + x_1^2} \right) \left(x_2 + \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} \right) \\ & + f_1 x_2 - K_{1N} \left(\frac{(x_2 + \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1}) M}{W_{1N} + (x_2 + \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1})} \right) \end{aligned} \quad (44)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} = & -m_1 x_3 + j_1 \frac{D_p^2 x_1^2}{k_1 + D_p^2 x_1^2} x_3 - q_1 x_3 x_1 + r_{11} x_2 x_1 \\ & + r_{12} x_4 x_1 - u_1 x_2 x_3^2 - K_{1L} \left(\frac{x_3 M}{W_{1L} + x_3} \right) \\ & + r_{11} \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} x_1 + r_{12} \alpha / \beta x_1 - u_1 \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} x_3^2 \end{aligned} \quad (45)$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -\beta x_4 - K_{1C} \left(\frac{(x_4 + \frac{\alpha}{\beta}) M}{W_{1C} + (x_4 + \frac{\alpha}{\beta})} \right) \quad (46)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_5}{dt} = & a_2 x_5 (1 - b_2 x_5) - x_{10} x_6 x_5 - D_s x_5 \\ & + a_2 x_1 (t - \tau) - K_{2T} \left(\frac{x_5 M}{W_{2T} + x_5} \right) - x_{10} \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} x_5 \end{aligned} \quad (47)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_6}{dt} = & e_2 x_4 - p_2 \left(x_6 + \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} \right) x_5 - f_2 x_6 \\ & + g_2 \left(\frac{x_5^2}{h_2 + x_5^2} \right) \left(x_6 + \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} \right) \\ & - K_{2N} \left(\frac{(x_6 + \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2}) M}{W_{2N} + (x_6 + \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2})} \right) \end{aligned} \quad (48)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_7}{dt} = & -m_2 x_7 + j_2 \frac{D_p^2 x_5^2}{k_2 + D_p^2 x_5^2} x_7 - q_2 x_7 x_5 + r_{21} x_6 x_5 \\ & + r_{22} x_4 x_5 - u_2 x_6 x_7^2 - K_{2L} \left(\frac{x_7 M}{W_{2L} + x_7} \right) \\ & + r_{21} \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} x_5 + r_{22} \alpha / \beta x_5 - u_2 \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} x_7^2 \end{aligned} \quad (49)$$

$$\frac{dx_8}{dt} = -\mu x_8 + v_M(t) \quad (50)$$

$$\frac{dx_9}{dt} = \mu_{c1} v_M(t) \left(1 - \frac{x_9 + c_1}{k_{c1}} \right) \quad (51)$$

$$\frac{dx_{10}}{dt} = \mu_{c2} v_M(t) \left(1 - \frac{x_{10} + c_2}{k_{c2}} \right) \quad (52)$$

برای استفاده از روش SDRE معادلات (43-52) به فرم شبه خطی (2) نمایش داده می‌شوند. باید توجه داشت که تفکیک سیستم به ماتریس‌های $A(x)$ و $B(x)$ منحصر به فرد است و این نیز یک نمونه دیگر از انعطاف‌پذیری در طراحی است. ماتریس‌های $A(x)$ و $B(x)$ در این مقاله به فرم روابط (53-55) در نظر گرفته شده‌اند:

$$A(x) = \begin{bmatrix} A_{11} & -x_9 x_1 & 0 & 0 & 0 \\ -p_1 \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} & -p_1 x_1 - f_1 & 0 & e_1 & 0 \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} & r_{12} x_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta & 0 \\ \alpha_2 & 0 & 0 & 0 & A_{55} \\ 0 & 0 & 0 & e_2 & -p_2 \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} \\ 0 & 0 & 0 & r_{22} x_5 & A_{75} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

اعمال شود. با خطی‌سازی سیستم حول این نقطه تعادل، ماتریس ژاکوبین به شکل (38) در می‌آید.

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ J_{21} & -f_1 & 0 & e_1 & 0 & 0 & 0 \\ J_{31} & 0 & -m_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_1 & 0 & 0 & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e_2 & J_{65} & -f_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & 0 & -m_2 \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} J_{11} = & a_1 - c_1 N_p - \alpha_1, & J_{21} = & -p_1 N_p \\ J_{31} = & r_{11} N_p + r_{12}, & J_{51} = & \alpha_2 \exp(-\tau \lambda) \\ J_{55} = & a_2 - c_2 N_s, & J_{65} = & -p_2 N_s \\ J_{75} = & r_{21} N_s + r_{22} C \end{aligned} \quad (38)$$

مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین در روابط (39) نشان داده شده است:

$$\begin{cases} \lambda_1 = a_1 - c_1 N_p - \alpha_1 \\ \lambda_2 = -f_1 < 0 \\ \lambda_3 = -m_1 < 0 \\ \lambda_4 = -\beta_1 < 0 \\ \lambda_5 = a_2 - c_2 N_s \\ \lambda_6 = -f_2 < 0 \\ \lambda_7 = -m_2 < 0 \end{cases} \quad (39)$$

با توجه به این که پارامترهای $f_1, m_1, \beta_1, f_2, m_2$ مقادیر مثبتی هستند، مقادیر ویژه $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_6, \lambda_7$ همواره منفی هستند. اما مقدار ویژه λ_5 و λ_1 برای پایداری باید کوچک‌تر از صفر باشد، بنابراین می‌توان روابط (40) و (41) را نوشت:

$$a_1 - c_1 N_p < 0 \rightarrow c_1 > \frac{(a_1 - \alpha_1) \beta f_1}{e_1 \alpha} \quad (40)$$

$$a_2 - c_2 N_s < 0 \rightarrow c_2 > \frac{a_2 \beta f_2}{e_2 \alpha} \quad (41)$$

این نقطه مرز پایداری سیستم است. بنابراین مقدار پارامترهای c_1 و c_2 در پایداری نقطه تعادل بدون تومور بسیار مهم است. بر مبنای پارامترهای تجربی داده شده در جدول 1 و روابط (40) و (41)، نقطه تعادل بدون تومور در این سیستم ناپایدار است. بنابراین برای داشتن یک روش درمانی در زمان محدود باید این نقطه تعادل با تغییر پارامترهای فوق در طول درمان پایدار شود. در این صورت، با فرستادن مسیر حرکت سیستم به سمت ناحیه جذب این نقطه و پس از آن حذف دارودهی، سیستم به سمت نقطه تعادل سلامت کامل (بدون نیاز به دارودهی) می‌رود. این از نکاتی است که در بسیاری از روش‌های درمانی مورد توجه قرار نگرفته است.

4- کنترل بهینه SDRE

در این بخش روش کنترل بهینه SDRE برای مدل رشد تومور که در بخش قبل بررسی شد، استفاده می‌شود. برای این منظور سیستم می‌بایست به شکل شبه خطی نوشته شود. بنابراین سیستم معادلات با انتقال به نقطه تعادل بدون تومور مجدداً بازنویسی می‌شود. متغیرهای حالت جدید به صورت رابطه (42) هستند:

$$\begin{aligned} x_1 = & T_p, & x_2 = & N_p - \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1}, & x_3 = & L_p, \\ x_4 = & C - \frac{\alpha}{\beta}, & x_5 = & T_s, & x_6 = & N_s - \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2}, \\ x_7 = & L_s, & x_8 = & M, & x_9 = & c_1, & x_{10} = & c_2. \end{aligned} \quad (42)$$

سیستم معادلات در این حالت به شکل روابط (43-52) در می‌آید:

$$\frac{dx_1}{dt} = a_1 x_1 (1 - b_1 x_1) - x_9 \left(x_2 + \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} \right) x_1 - D_p x_1$$

همان‌طور که بیان شد، انتخاب ماتریس‌های وزنی بر کارایی کنترل در روش LQR اثرگذار است. مقادیر بزرگ Q باعث بزرگ شدن اثر ورودی بر متغیرهای حالت می‌شود. هرچه که R کوچکتر انتخاب شود منجر به افزایش یافتن مقدار ورودی خواهد شد. در این مقاله ماتریس Q بر مبنای تابع هزینه داده شده در فوق به صورت رابطه (57) در نظر گرفته می‌شود.

$$Q(x) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & W_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & W_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & W_3 \end{bmatrix} \quad (57)$$

$W_1 = 100, \quad W_2 = 1, \quad W_3 = 1$

در رابطه فوق مقادیر W_1 و W_2 و W_3 وزن‌های مربوط به متغیرهای حالت x_8 و x_9 و x_{10} را نشان می‌دهند. به منظور اثر بیشتر ورودی بر مقدار ماده شیمی‌درمانی موجود در بدن، وزن مربوط به این متغیر حالت بسیار بزرگ‌تر از بقیه انتخاب شده است.

5- نتایج عددی

از جمله مزایای استفاده از روش SDRE انعطاف‌پذیری در طراحی و انتخاب ماتریس‌های وزنی است. برای نشان دادن چنین مزیتی، شبیه‌سازی‌ها برای دو مقدار وزن R انجام شده و نتایج مورد بررسی قرار گرفته است. هر چه مقدار وزن R بیشتر باشد مقدار ورودی کمتر است و برعکس. انتخاب ماتریس‌های وزنی می‌تواند با در نظر گرفتن شرایط بیمار، تابعی از متغیرهای حالت سیستم باشد که در ادامه مورد بررسی قرار می‌گیرد.

در این روش درمانی ابتدا تومور اولیه با استفاده از رادیو درمانی به مدت 19 روز مورد درمان قرار می‌گیرد. رادیو درمانی هر دو روز با دوز 2 و پس از آن یک روز استراحت اعمال می‌شود. پس از آن برای از بین رفتن تومورها در مکان اولیه و محل متاستاز داده شده، شیمی‌درمانی استفاده می‌شود.

نمونه 1:

در این حالت در نظر می‌گیریم: $R(x) = 0.08$. شکل 2 نتایج حاصل از حل عددی معادلات تحت تابع هزینه را نشان می‌دهد، که در آن متغیرهای حالت شامل غلظت ماده شیمی‌درمانی در بدن، مقدار پارامتر c_1 و مقدار پارامتر c_2 در طول یک دوره درمان به عنوان پارامترهای کنترلی در نظر گرفته شده‌اند. شرایط اولیه برای شبیه‌سازی در حالت درمان برابر است با:

$$T_{p0} = 10^7, \quad N_{p0} = 5 \times 10^4, \quad L_{p0} = 10^2, \quad C_0 = 1.1 \times 10^7, \\ T_{s0} = 0, \quad N_{s0} = 100, \quad L_{s0} = 10$$

این شکل، تغییرات جمعیت سلول‌ها در محل تومور اولیه و ثانویه را نشان می‌دهد. همان‌طور که قابل مشاهده است، تعداد سلول‌های تومور در مکان اولیه با استفاده از رادیو درمانی کاهش می‌یابد. در طول دوره رادیو درمانی به دلیل اثر کمتر رادیودرمانی بر سلول‌های ایمنی بدن، تعداد آن‌ها رو به افزایش است. ولی به دلیل تعداد زیاد سلول‌های تومور در محل اولیه، متاستاز رخ می‌دهد و در طول این دوره تعداد سلول‌های تومور در محل ثانویه به شدت رشد می‌کند. همچنین تعداد سلول‌های ایمنی تطبیق‌پذیر رو به کاهش می‌گذازند. از این رو استفاده از شیمی‌درمانی ضروری است. با استفاده از شیمی-

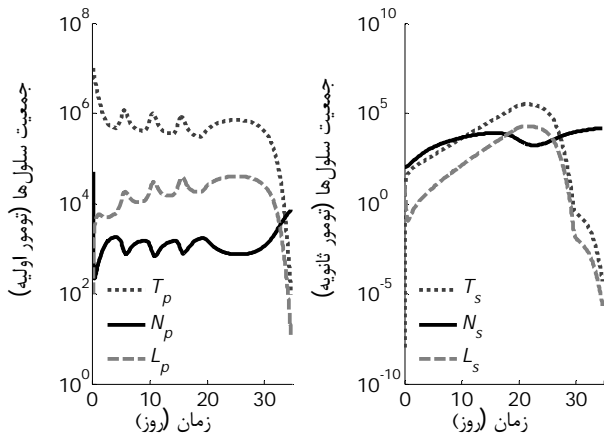
$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & A_{18} & -x_1 \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} & 0 \\ 0 & 0 & A_{28} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A_{38} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A_{48} & 0 & 0 \\ -x_{10} x_5 & 0 & A_{58} & 0 & -\frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} x_5 \\ -p_2 x_5 - f_2 & 0 & A_{68} & 0 & 0 \\ A_{76} & A_{77} & A_{78} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (53)$$

$$B(x) = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 1 \quad B_9 \quad B_{10}]^T \quad (54)$$

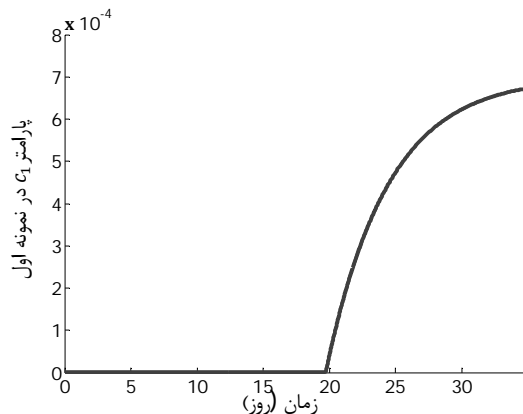
$$\begin{aligned} A_{11} &= a_1(1 - b_1 x_1) - D_p - \alpha_1 \\ A_{18} &= -K_{1T} \left(\frac{T_p}{W_{1T} + T_p} \right) \\ A_{28} &= -K_{1N} \left(\frac{N_p}{W_{1N} + N_p} \right) \\ A_{31} &= r_{11} \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} + r_{12} \frac{\alpha}{\beta} \\ A_{32} &= r_{11} x_1 - u_1 x_3^2 \\ A_{33} &= -m_1 + j_1 \frac{D_p^2 x_1^2}{k_1 + D_p^2 x_1^2} - q_1 x_1 - u_1 \frac{e_1 \alpha}{\beta f_1} x_3 \\ A_{38} &= -K_{1L} \left(\frac{x_3}{W_{1L} + x_3} \right) \\ A_{48} &= -K_{1C} \left(\frac{(x_4 + \frac{\alpha}{\beta})}{W_{1C} + (x_4 + \frac{\alpha}{\beta})} \right) \\ A_{55} &= a_2(1 - b_2 x_5) - D_s \\ A_{58} &= -K_{2T} \left(\frac{x_5}{W_{2T} + x_5} \right) \\ A_{68} &= -K_{2N} \left(\frac{(x_6 + \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2})}{W_{2N} + (x_6 + \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2})} \right) \\ A_{75} &= r_{21} \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} + r_{22} \frac{\alpha}{\beta} \\ A_{76} &= r_{21} x_5 - u_2 x_7^2 \\ A_{77} &= -m_2 + j_2 \frac{D_p^2 x_5^2}{k_2 + D_p^2 x_5^2} - q_2 x_5 - u_2 \frac{e_2 \alpha}{\beta f_2} x_7 \\ A_{78} &= -K_{2L} \left(\frac{x_7}{W_{2L} + x_7} \right) \end{aligned} \quad (55)$$

همان‌طور که بیان شد، اولین قدم در ایجاد یک مسأله کنترل بهینه استخراج یک تابع هزینه مطلوب است. هدف، کاهش سلول‌های سرطانی در حین درمان، نابودی کامل سلول‌های سرطانی در پایان درمان و کاهش میزان داروهای است. همان‌طور که از آنالیز پایداری در قسمت قبل نشان داده شد، نابودی کامل سلول‌های سرطانی زمانی میسر می‌شود که سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور خود به پایداری برسد و مسیر حرکت سیستم به سمت ناحیه جذب این نقطه هدایت شود. این امر زمانی محقق می‌شود که پارامترهای c_1 و c_2 به مقادیر مشخص شده در روابط (40) و (41) برسند. بنابراین تابع هزینه بصورت رابطه (56) استخراج شده است تا علاوه بر کم کردن تعداد سلول‌های سرطانی، به تغییر پارامترهای فوق جهت تقویت سیستم دفاعی بدن بپردازد.

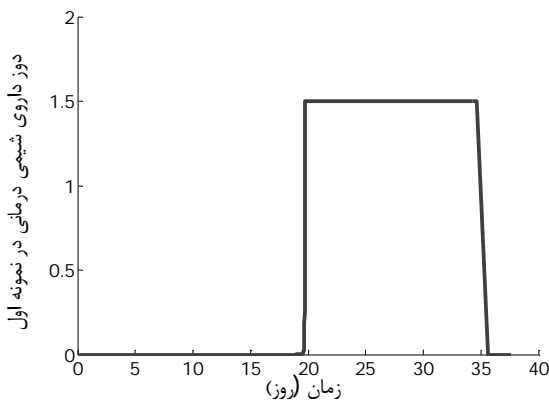
$$J = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} [W_1 x_8^2(t) + W_2 x_9^2(t) + W_3 x_{10}^2(t) + Ru^2] dt \quad (56)$$



شکل 2 تغییرات جمعیت سلولها در مکان تومور اولیه و ثانویه



شکل 3 تغییرات پارامتر c1 در طول دوره ی درمان



شکل 4 ورودی کنترلی (داروی شیمی درمانی)

گرفتن سیستم در ناحیه جذب این نقطه متوقف کرد.

شیوهی دارودهی در طول دوره ی درمان برای این مورد در شکل 7 نشان داده شده است. باید توجه داشت که میزان داروی شیمی درمانی در این حالت در مقایسه با قبل کمتر نیز است. همچنین، دارودهی نسبت به قبل زودتر شروع شده است. با توجه به اینکه تعداد سلولهای سرطانی به سرعت افزایش می یابد، از این رو دارودهی هر چه زودتر آغاز شود نتیجه بهتری خواهد داشت، که در این مورد این مطلب قابل مشاهده است.

شرایط اولیه در یک بیمار با استفاده از تجهیزاتاتی مانند CT اسکن، MRI و ... قابل اندازه گیری است. هرچند استفاده از این تجهیزات برای دسترسی به

درمانی سعی می شود تا علاوه بر کاهش تعداد سلولهای سرطانی، دینامیک رفتاری سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور با تغییر در پارامترهای c_1 و c_2 اصلاح شود. در صورت چنین رخدادی می توان پس از رسیدن پارامترهای فوق به مقادیر داده شده در روابط (40) و (41) و قرار گرفتن سیستم در ناحیه جذب این نقطه تعادل، ورودی را قطع کرد؛ چرا که خود سیستم به سمت این نقطه تعادل خواهد رفت.

همان طور که مشاهده می شود تومور در محل اولیه و ثانویه در کمتر از 36 روز به میزان قابل قبولی، با استفاده از پروتکل درمانی ارائه شده کاهش یافته است. در ابتدا با افزایش تعداد سلولهای تومور، تعداد سلولهای دفاعی کشنده طبیعی افزایش یافته و پس از کاهش سلولهای تومور رو به کاهش می روند. نوسانات در تعداد سلولها در محل اولیه تومور به دلیل ورودی پربودیک رادیودرمانی است. در طول دوره رادیو درمانی به دلیل اینکه ورودی فقط به محل اولیه اعمال می شود، تومور در ناحیه دوم متاستاز کرده و به شدت رشد می کند که پس از استفاده از شیمی درمانی، جلوی رشد تومور گرفته می شود.

همان طور که گفته شد، به منظور پایداری سیستم حول نقطه تعادل مطلوب، می بایست مقدار پارامترهای c_1 و c_2 به مقدار مشخصی برسند. شکل 3 نحوه تغییرات پارامتر c_1 با ورودی کنترلی را نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود، تا قبل از شیمی درمانی، این پارامترها تغییری ندارد؛ ولی پس از تزریق داروی شیمی درمانی افزایش یافته و به مقدار اشباع خود می رسد.

مقدار مطلوب پارامتر c_1 ، با توجه به رابطه (40) برابر است با $c_1 > 6 \times 10^{-4}$ است. همان طور که مشاهده می شود، با اعمال این ورودی، مقدار این پارامتر با پایان درمان به بیش از این مقدار رسیده است. بنابراین نقطه تعادل بدون تومور سیستم پایدار شده است. شکل 4 نحوه اعمال این ورودی کنترلی را نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود به دلیل پایدار شدن سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور و نزدیک شدن مسیر حرکت سیستم به این نقطه، ورودی در دوره محدودی اعمال شده است. همچنین برای جلوگیری از افزایش میزان سمیت دارو، حد بالای دوز داروی شیمی درمانی محدود شده است.

نمونه 2

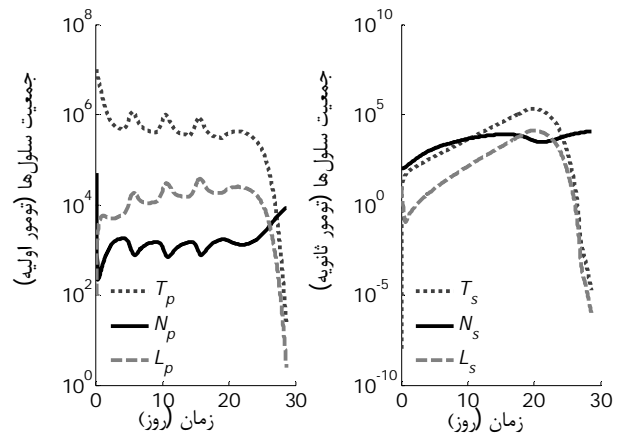
در این حالت: $R(x) = 0.08/(x_1^2(t) + 1)$. در این نمونه ورودی متناسب با تغییرات متغیرهای حالت (تعداد سلولهای سرطانی در محل اولیه) در نظر گرفته می شود. با توجه به اینکه x_1 در ابتدا زیاد است و به مرور کم می شود، از این رو مقدار $R(x)$ در ابتدا کمتر از حالت قبل بوده و با کم شدن سلولهای سرطانی به سمت مقدار داده شده در حالت 1 پیش می رود. از این رو در ابتدا ورودی نسبت به حالت قبل بیشتر خواهد بود. شکل 5 نتایج حاصل از حل عددی معادلات را نشان می دهد. همان طور که قابل مشاهده است، تعداد سلولهای تومور در مکان اولیه و ثانویه همانند حالت قبل با موفقیت کاهش می یابند. در مقایسه با حالت قبل، سلولهای تومور در کمتر از 30 روز به همان مقادیر مورد 1 رسیده اند. روند تغییر تعداد سلولها مشابه قبل است. همچنین با استفاده از ماتریس وزنی وابسته به متغیر حالت سیستم به نتیجه بهتری خواهیم رسید که نشان دهنده همان قابلیت انعطاف پذیری در طراحی با روش SDRE است.

شکل 6 نحوه تغییرات پارامتر c_1 توسط ورودی کنترلی را نشان می دهد. با توجه به پایدار شدن سیستم حول نقطه تعادل، ورودی را می توان پس از قرار

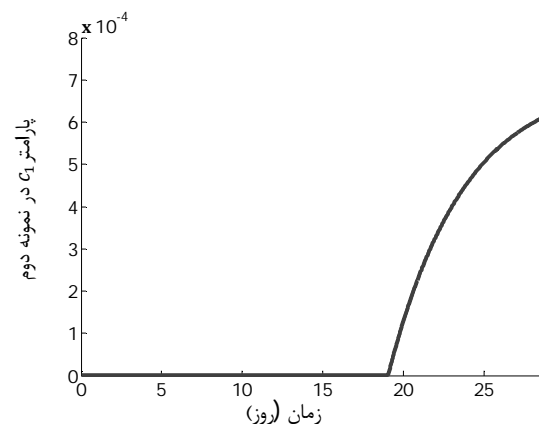
گرفته شده است. همان‌طور که در شکل 5 مشاهده می‌شود سلول‌های سرطانی در طی کمتر از 30 روز از بین می‌روند ولی این مقدار برای مرجع [16] 250 روز و برای مرجع [25] 150 روز گزارش شده است. در [26] یک الگو روشن-خاموش¹ با هدف کمینه کردن تعداد سلول‌های سرطانی ارائه شده است، به طوری که سلول‌های سالم در حد معینی باشند. شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که این روش توانایی از بین بردن کامل سلول‌های سرطانی را ندارد. می‌توان که روش ارائه شده در این مقاله منعطف نبوده و قابلیت در نظر گرفتن شرایط مختلف بیمار را ندارد. از طرفی در مقایسه با کار انجام شده در [16,25,26] در اینجا شیمی‌درمانی برای از بین بردن تومور اولیه و تومور متاستازی به کار رفته است. مزیت ایده به کار گرفته شده در این مقاله محدود بودن طول دوره درمان با ایجاد تغییر در دینامیک سیستم است که نقص بسیاری از پژوهش‌ها است.

6- نتیجه‌گیری

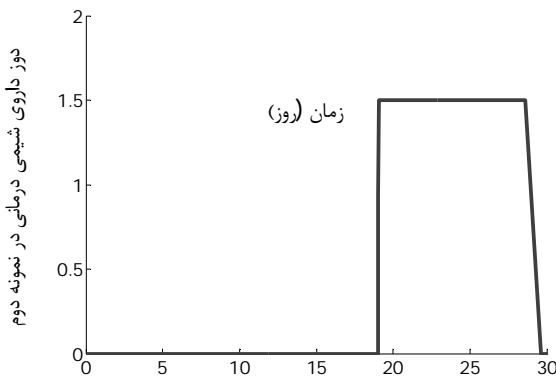
در این پژوهش یک مدل جدید برای تشریح دینامیک بین سلول‌های سرطانی، سلول‌های سالم، سلول‌های ایمنی، غلظت دارو و میزان سمیت دارو با در نظر گرفتن متاستاز تومور ارائه شده است. در ادامه برای بدست آوردن پروتکل درمانی، روش SDRE بر اساس تئوری کنترل بهینه به کار رفته است. نشان داده شده است که با استفاده از روش کنترل بهینه SDRE، و تنظیم ماتریس‌های وزنی، میزان دارودهی به میزان زیادی کاهش می‌یابد. از طرفی یک برنامه سریع‌تر، آسان‌تر و با دوز داروی کمتر برای شیمی‌درمانی به دست



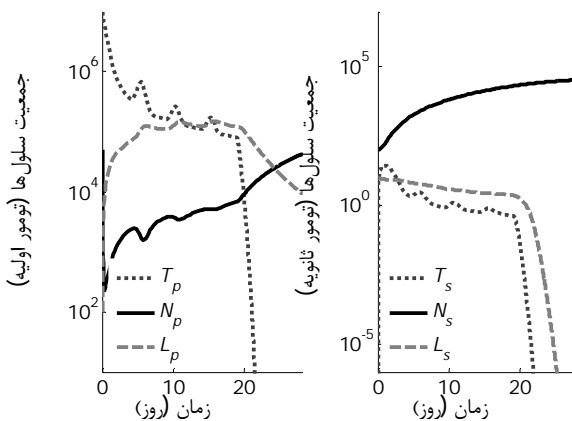
شکل 5 تغییرات جمعیت سلول‌ها در مکان تومور اولیه و ثانویه



شکل 6 تغییر پارامتر c_1 در طول دوره ی درمان



شکل 7 ورودی کنترلی (داروی شیمی درمانی)



شکل 8 تغییرات جمعیت سلول‌ها در مکان تومور اولیه و ثانویه در بیمار [3] 9

متغیرهای حالت در هر لحظه مناسب نیست. البته برای اجتناب از چنین کاری می‌توان از رویت‌گر نیز استفاده کرد. همچنین با توجه به این که اندازه-گیری‌ها معمولاً با نویز هستند و سیستم غیرخطی است، می‌توان از رویت‌گر فیلتر کالمن توسعه یافته استفاده کرد که از اهداف این پژوهش نیست [24-16,22]. باید توجه داشت که مدل استفاده شده در این مقاله و پارامترهای آن که در پیوست آورده شده است بر اساس نتایج آزمایشگاهی است و خروجی آن با سیستم‌های واقعی (بیمار) اعتبار سنجی شده است. هر چند همان‌طور که در ادامه بیان خواهد شد ممکن است در میزان پارامترهای مدل در بین بیماران مختلف کمی اختلاف وجود داشته باشد. در [3]، پارامترهای مربوط به دو بیمار (بیمار 9 و 10) آورده شده است. با مقایسه پارامترهای آن مشاهده می‌شود تفاوت‌های اندکی بین پارامترهای این دو بیمار است. از این رو چنانچه روش کنترلی مورد استفاده در برابر تغییر پارامترها مقاوم باشد، عملکرد آن تغییری چندانی نخواهد داشت. همان‌طور که در قبل بیان شد، یکی از مشخصه‌های روش SDRE مقاوم بودن آن در برابر تغییر پارامترها، دینامیک‌های مدل نشده و اغتشاشات است. برای نشان داده این موضوع شبیه‌سازی دیگری بر روی بیمار شماره 9 نیز انجام شده است که مشابه با کار انجام شده در [24] است. نتایج شبیه‌سازی در شکل 8 نشان می‌دهد که این روش قادر به حذف و نابود کردن سلول‌های تومور در مکان اولیه و ثانویه است.

در این پژوهش در مقایسه با کار انجام شده توسط ITIK [16] مدل ارائه شده شامل ترم‌های بیشتر تقابل سلول‌هاست و همچنین متاستاز نیز در نظر

آمد. مشاهده می‌شود که این ویژگی روش SDRE تا چه اندازه در مدیریت داروی شیمی‌درمانی موثر است. با این حال هیچ روش مستقیمی برای تعیین این ماتریس‌های وزنی و ماتریس‌های وابسته به حالت سیستم وجود ندارد. همچنین نقطه قابل توجه در روش درمانی ارائه شده، تغییر رفتار سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور بوده است. با این تغییر، با استفاده از یک دوره شیمی‌درمانی بهینه، مسیر حرکت سیستم در ناحیه جذب این نقطه قرار می‌گیرد و می‌توان از این پس، دارودهی را متوقف کرد. از این رو تغییر دینامیک سیستم یک فاکتور اساسی در درمان زمان محدود در سرطان است.

7- پیوست

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

جدول 1 مقادیر تخمینی پارامترها

پارامتر	واحد	مقدار تخمینی	مرجع
a_1	day ⁻¹	$4/31 \times 10^{-1}$	[3]
b_1	cells ⁻¹	$1/02 \times 10^{-9}$	[3]
c_1	cell ⁻¹ day ⁻¹	$6/41 \times 10^{-11}$	[3]
d_1	day ⁻¹	1/88	[3]
L	None	1/81	[3]
S	None	$5/12 \times 10^{-1}$	[3]
e_1	day ⁻¹	$2/08 \times 10^{-7}$	[3]
f_1	day ⁻¹	$4/12 \times 10^{-2}$	[3]
p_1	cell ⁻¹ day ⁻¹	$3/59 \times 10^{-6}$	[3]
m_1	day ⁻¹	9/12	[14]
j_1	day ⁻¹	$2/49 \times 10^{-2}$	[3]
k_1	cell ²	$5/66 \times 10^7$	[3]
q_1	cell ⁻¹ day ⁻¹	$1/25 \times 10^{-6}$	[3]
r_{11}	cell ⁻¹ day ⁻¹	$1/1 \times 10^{-7}$	[3]
r_{12}	cell ⁻¹ day ⁻¹	$6/5 \times 10^{-11}$	[3]
u_1	cell ⁻² day ⁻¹	3×10^{-10}	[3]
K_{1T}	day ⁻¹	1	تخمینی
K_{1L}, K_{1N}	day ⁻¹	0/6	تخمینی
K_{1C}	day ⁻¹	0/6	تخمینی
α	cellday ⁻¹	5×10^{-8}	[3]
β	day ⁻¹	8×10^{-3}	[3]
μ	day ⁻¹	0/9	[3]
a_2	day ⁻¹	0/4	تخمینی
b_2	cells ⁻¹	$1/02 \times 10^{-9}$	تخمینی
c_2	cell ⁻¹ day ⁻¹	$6/41 \times 10^{-12}$	تخمینی
d_2	day ⁻¹	1/9	تخمینی

8- مراجع

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. *American Cancer Society Inc.*: Atlanta, 2011.
- [2] M. Nooridalooi, Principles and practice of medical genetics, *Tehran University of Medical Sciences*, pp. 267-286, 1990. (In Persian)
- [3] L.G. De Pillis, W. Gu, A.E. Radunskaya, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 238, pp. 841-862, 2006.
- [4] S. Chareyron, M. Alamir, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: feedback design and model updating schemes, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 258, pp. 444-454, 2009.
- [5] J. Shi, O. Alagoz, F. S. Erenay, Q. Su, A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning, *Springer Science + Business Media*, Vol. 10, pp. 1-26, 2011.
- [6] G. W. Swan, T. L. Vincent, Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 39, No. 3, pp. 317-337, 1977.
- [7] G. W. Swan, H. Role of optimal control theory in cancer chemotherapy, *Mathematical Biosciences*, Vol. 101, No. 2, pp. 237-284, 1990.
- [8] S. E. Clare, F. Nakhliis, 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, pp. 430-435, 2000
- [9] R. S. Parker, F. J. Doyle, Control-relevant modeling in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 48, pp. 211-228, 2001.
- [10] S. S. Feng, S. Chein, Chemotherapeutic engineering: Application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases, *Chemical Engineering Science*, Vol. 58, No. 18, pp. 4087-4114, 2003.
- [11] J. M. Harrold, Model-based design of cancer chemotherapy treatment schedules, PhD. thesis, *University of Pittsburgh, Pittsburgh*, 2005.
- [12] J. M. Harrold, R. S. Parker, Clinically relevant cancer chemotherapy dose scheduling via mixed-integer optimization, *Computers & Chemical Engineering*, Vol. 33, No. 12, pp. 2042-2054, 2009.
- [13] S. Nanda, H. Moor, S. Lenhart, Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia, *Mathematical Biosciences*, Vol. 210, No. 1, pp. 143-156, 2007.

- the Immune System*, 3rd Edition. Elsevier- Health Sciences Division: Philadelphia, 2010.
- [21] A. Ghaffari, M. Khazaei, Cancer dynamics for identical twin brothers, *Theoretical Biology and Medical Modeling*, pp. 1-13, 2012.
- [22] A. Ghaffari, M. Nazari, B. Bahmaie, How finite duration inputs are able to are able to change the dynamics of a system: Application to finite duration cancer treatment, *The 22nd Annual International Conference on Mechanical Engineering-ISME*, 2014.
- [23] S. T. R. Pinho, H. I. Freedman, F. Nani, A Chemotherapy Model for the Treatment of Cancer with Metastasis, *Mathematical and Computer Modeling*, Vol. 36, pp. 773-803, 2002.
- [24] Y. Batmani, H. Khaloozadeh, Optimal chemotherapy in cancer treatment: state dependent Riccati equation control and extended Kalman filter, *Optimal Control Application and Methods*, 2013.
- [25] N. Nasserifar, Modeling and control of drug administration in cancer therapy, Master Thesis, *Department of Mechanical Engineering, K.N.Toosi University of Technology*, Tehran, 2009. (In Persian)
- [26] L.G. De Pillis, A.E. Radunskaya, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, Vol 3, pp. 79-100, 2001.
- [14] L. G. D. Pillis, W. Gu, K. R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, et al, Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, *Mathematical Biosciences*, Vol. 209, No. 1, pp. 292-315, 2007.
- [15] A. d'Onofrio, U. Ledzewicz, H. Maurer, H. Schattler, On optimal delivery of combination therapy for tumors, *Mathematical Biosciences*, Vol. 222, No. 1, pp. 13-26, 2009.
- [16] M. Itiki, M. U. Salamci, S. P. Banks, SDRE optimal control of drug administration in cancer treatment, *Turk] Elec. Eng & Comp Sci.*, Vol. 18, No. 5, pp. 715-729, 2010.
- [17] T. Çimen, State-dependent Riccati equation (SDRE) control: a survey, *In Proceedings of the 17th IFAC World Congress*, PP. 3761-3775, 2008.
- [18] A. Swierniak, M. Kimmel, J. Smieja, Mathematical modeling as a tool for planning anticancer therapy, *European Journal of Pharmacology*, Vol 625, pp. 108-121, 2009.
- [19] L.G. De Pillis, A.E. Radunskaya, The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study, *Mathematical and Computer Modelling*, Vol 37, pp. 1221-1244, 2003.
- [20] A.K. Abbas, A.H. Lichtman, *Basic Immunology: Functions and Disorders of*