



Fuzzy Control for Drug Delivery in Cancerous Tumors Chemotherapy

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Khalili P.¹ MSc,

Zolatash S.¹ BSc,

VatanKhah R.*¹ PhD

How to cite this article

Khalili P, Zolatash S, VatanKhah R. Fuzzy Control for Drug Delivery in Cancerous Tumors Chemotherapy Modares Mechanical Engineering. 2019;19(6):1467-1473.

ABSTRACT

Different strategies are studied to control chemotherapy delivery in cancerous tumors. The main aim of control is to reduce cancer cells immediately and, at the same time, it is the least harm to the healthy tissue of the body. Besides, at the end of treatment, the amount of drug remaining in the patient's body should be as low as possible. Various control algorithms are applied on dynamic models with different orders. In this paper, a modern dynamic model for cancer with five ordinary differential equations by considering normal, endothelial and cancer cells, and the amount of two chemotherapy drugs and anti-angiogenic residues in the body is considered as state space variables and the rate of injection of two drugs as a control signals. After discussing the mathematical model of the system, the system is controlled by fuzzy controller with defining the rules along with fuzzifier and defuzzifier by one of the control signals (rate of chemotherapy drug). This means that the rate of normal and cancerous cells counts as the input of the fuzzy controller and the amount of chemotherapy drug injections signal is the output. The simulation results show that in the last days of treatment, cancer cells have a downward trend, and normal and endothelial cells also tend to the healthy state. The solutions of the fuzzy controller are compared with the uncontrolled mode as well as the available experimental data. The results indicate that the system has met the permissible limits, which indicates the validity of the answer from the fuzzy controller.

Keywords Cancerous Tumor; Chemotherapy; Anti-Angiogenic; Fuzzy Controller

¹Mechanical Engineering Faculty, Shiraz University, Shiraz, Iran

*Correspondence

Address: Mechanical Engineering Faculty, Shiraz University, Shiraz, Iran

Phone: -

Fax: -

rvatankhah@shirazu.ac.ir

Article History

Received: July 09, 2018

Accepted: November 22, 2018

ePublished: June 01, 2019

CITATION LINKS

- [1] Prognostic factors and comparison of conservative treatment, percutaneous ... [2] ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European organisation for research and ... [3] North central cancer treatment ... [4] Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII, on the criteria and kinetics associated with "curability" ... [5] Mathematical modeling of ovarian cancer treatments ... [6] The Norton-Simon hypothesis: Designing more effective ... [7] Predicting the course of Gompertzian ... [8] The dynamics of an optimally controlled tumor ... [9] A mathematical model for the effect of obesity on ... [10] Continuous and discrete mathematical models of ... [11] A mathematical model for the effect of anti-angiogenic ... [12] Effects of the obesity on optimal control schedules ... [13] Optimal sliding mode control of drug delivery ... [14] Adaptive fuzzy back-stepping control of drug dosage ... [15] Embedded drug delivery controller for cancer ... [16] A course in fuzzy system and ... [17] Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves ...

کنترل فازی برای تزریق دارو در شیمی‌درمانی تومورهای سرطانی

پریا خلیلی MSc

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

ساره ذوالآتش BSc

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

رامین وطن‌خواه PhD*

دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

چکیده

روش‌های مختلفی برای کنترل تزریق داروی شیمی‌درمانی برای درمان تومورهای سرطانی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. هدف اصلی از کنترل، کم‌کردن سریع سلول‌های سرطانی و در عین حال رساندن کمترین آسیب به بافت‌های سالم بدن است. همچنین در انتهای درمان، میزان غلظت داروهای باقیمانده در بدن بیمار تا حد امکان باید کم باشد. الگوریتم‌های کنترلی مختلفی بر مدل‌های دینامیک با درجات متنوع اعمال شده‌اند. در این مقاله یک مدل دینامیک به‌روز سرطان با پنج معادله دیفرانسیل با در نظر گرفتن سلول‌های سالم، دیواره رگ، سلول‌های سرطانی و میزان دو داروی شیمی‌درمانی و آنتی‌آنژیوتیک باقیمانده در بدن به‌عنوان متغیرهای فضای حالت و نرخ تزریق دو دارو به‌عنوان سیگنال کنترلی در نظر گرفته شده است. بعد از بررسی مدل ریاضی سیستم، کنترل این بیماری به‌وسیله کنترلر فازی با تعریف قوانین به‌همراه فازی‌ساز و فازی‌زدا، یکی از سیگنال‌های کنترلی (نرخ داروی شیمی‌درمانی) کنترل شده است. بدین صورت که میزان تراکم سلول‌های سالم و سرطانی به‌عنوان ورودی کنترلر فازی و نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی، خروجی آن است. نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان می‌دهد که در روزهای آخر درمان، سلول‌های سرطانی روندی نزولی دارد و سلول‌های سالم و دیواره رگ نیز به مقدار حالت بدون بیماری میل می‌کنند. جواب‌های حاصل از کنترلر فازی با حالت بدون کنترلر و همچنین با داده‌های آزمایشگاهی موجود مقایسه شده است. نتایج مشخص می‌کند که سیستم محدوده‌های مجاز را رعایت کرده که بیانگر معتبر بودن جواب حاصل از کنترلر فازی است.

کلیدواژه‌ها: تومور سرطانی، شیمی‌درمانی، آنتی‌آنژیوتیک، کنترل فازی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۰۱

*نویسنده مسئول: rvatankhah@shirazu.ac.ir

۱- مقدمه

بیماری سرطان یکی از خطرناک‌ترین و کشنده‌ترین بیماری‌ها در سراسر جهان است. روش‌های مختلفی برای درمان این بیماری وجود دارد که از متداول‌ترین آنها می‌توان به عمل جراحی [1]، ایمن‌درمانی، پرتودرمانی [2] و شیمی‌درمانی [3] اشاره کرد. گفتنی است که این روش‌ها زمانی موثر واقع می‌شوند که بیماری به‌موقع تشخیص داده شود و بدن بیمار نیز مقاومت خود را در روند درمان حفظ کند. از میان تمام مدل‌هایی که دینامیک سرطان را بررسی می‌کنند، آنهایی که شیمی‌درمانی را به‌عنوان درمان این بیماری در نظر گرفته‌اند، نیز مانند بقیه مدل‌ها به‌طور مداوم در حال به‌روزرسانی هستند. این مدل‌ها می‌توانند کمکی برای پیدا کردن بهترین نرخ تزریق دارو در دوره درمان بیمار باشند. بنابراین به‌دست‌آوردن مدل ریاضی نسبتاً دقیق و کنترل کردن آن برای محققان چالش بزرگی است.

شاید بتوان گفت اولین مدل در سال ۱۹۶۴ ارائه شده است [4]. در این مدل فرضیه‌ای مطرح شده که به‌وسیله آزمایشات انجام‌شده بر بافت زنده و خارج از بدن (*in vitro*)، به اثبات رسیده است. در این فرضیه نشان داده شد که در شیمی‌درمانی نرخ کشته‌شدن سلول‌های سرطانی با حجم تومور متناسب است. در مدل دیگری که به ای‌ماکس معروف بوده، نحوه دیگری از تاثیر داروی

شیمی‌درمانی در بدن مورد بررسی قرار گرفته است [5]. بدین صورت که بعد از ورود دارو به بدن، آنزیم‌های بدن به‌صورت کاتالیزور عمل کرده و این دارو را به مواد کوچک‌تر تجزیه می‌کند. از آنجایی که تعداد این آنزیم‌ها در بدن محدود هستند، نمی‌توان داروی بیش از حد به بدن تزریق کرد. از این نکته در نوشتن معادلات دینامیک الهام گرفته شده است. سایمون و نورتن [6] و همچنین نورتن و سایمون [7]، در آزمایشات خود به این نتیجه رسیدند که کشتن سلول‌های سرطانی متناسب با رشد تومور است، نه حجم تومور. یکی دیگر از بررسی‌ها در این زمینه در سال ۲۰۰۳ انجام شد [8]. آنها با در نظر گرفتن گلبول‌های سفید، سلول‌های سالم و سرطانی دینامیک جدیدی ارائه دادند که علاوه بر تحلیل کامل دینامیک سیستم، مفهوم بیولوژیک هر یک از نقاط تعادل و سیگنال کنترلی بهینه سیستم را با تعریف یک تابع هدف به دست آوردند. در سال‌های اخیر، اثر چاقی نیز وارد معادلات شد و با تعریف تابع هدفی دیگر، سیگنال کنترلی جدیدی محاسبه شد [9].

تولید رگ‌های خونی جدید یک فرآیند طبیعی برای رشد و ترمیم بدن است که به این پدیده آنژیوژنسیس می‌گویند. در مشاهدات آزمایشگاهی مشخص شده است که وقتی اندازه تومورهای سرطانی به حدود ۲ تا ۳ میلی‌متر می‌رسد، با انتشار سیگنال شیمیایی باعث انشعاب رگ‌های خونی به سمت خود می‌شوند تا مواد مغذی و اکسیژن برای ادامه حیات خود را از خون بگیرند. در نتیجه، اندازه تومور سرطانی افزایش می‌یابد. داروهای آنتی‌آنژیوتیک داروهایی هستند که مانع رسیدن این سیگنال‌ها و تکثیر رگ‌های خونی می‌شوند و البته این روند را کند می‌کنند، ولی به صفر نمی‌رسانند. به این دلیل که خون‌رسانی باید به تومور صورت گیرد تا داروی شیمی‌درمانی را به آن برساند. باید به این نکته توجه داشت که این داروها باعث از بین رفتن تومور نمی‌شوند و تنها آن را گرسنه نگه می‌دارند. استفاده از داروی شیمی‌درمانی روشی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی است که به‌صورت موازی با داروی آنتی‌آنژیوتیک باعث درمان سرطان می‌شود.

در سال ۱۹۹۸، مدل ریاضی پیوسته و گسسته برای فرآیند رگ‌سازی القاشده توسط تومورها ارائه شده است [10]. یکی از کامل‌ترین مدل‌های ارائه‌شده در رابطه با درمان سرطان توسط پینهو و همکاران در سال ۲۰۱۳ صورت گرفته است [11]. در این مدل، تاثیر داروهای شیمی‌درمانی و آنتی‌آنژیوتیک روی سلول‌های سالم، سرطانی و دیواره رگ در نظر گرفته شده و پایداری نقطه تعادل معادلات دینامیک نیز بررسی شده است. علاوه بر مدل‌های دینامیک مختلف، انتخاب کنترلر مناسب چالشی دیگر برای این سیستم نسبتاً پیچیده بوده که نظر محققان زیادی را به خود جلب کرده است.

بعد از بررسی مدل‌های دینامیک در این زمینه، بحث کنترل آنها مطرح می‌شود. به دلیل پیچیدگی مدل‌های دینامیکی ارائه‌شده، بیشتر از کنترلرهای بهینه و فازی استفاده می‌شوند. برای مثال در پژوهشی [12]، کنترلر بهینه بر مدل دینامیک ارائه‌شده [9] اعمال شده است. در این پژوهش، دو رژیم غذایی کم‌کالری و پُرکالری با هم مقایسه شده‌اند. نتایج نشان می‌دهد که رژیم غذایی کم‌کالری جواب بهینه‌تری نسبت به رژیم غذایی دیگر می‌دهد که کاملاً منطقی به نظر می‌رسد. در مقاله ارائه‌شده در سال ۲۰۱۸، جواب بهینه به‌دست‌آمده در پژوهش ذکر شده، به‌عنوان مسیر مطلوب، انتخاب و کنترلر مقاوم مود لغزشی بر آن اعمال شده است [13]. می‌توان این مقاله را به‌عنوان معدود پژوهش‌های کنترل غیرخطی در این زمینه دانست. کنترلر فازی نیز در این زمینه مورد استفاده

ضرایب	مفاهیم	روابط ضرایب بی‌بعد
α_1	نرخ تکثیر سلول‌های سالم	-
α_2	نرخ تکثیر سلول‌های سرطانی	-
α_3	نرخ تکثیر سلول‌های دیواره رگ	-
K_1	ظرفیت حمل سلول‌های سالم	-
K_2	ظرفیت حمل سلول‌های سرطانی	-
K_3	ظرفیت حمل سلول‌های دیواره رگ	-
Q_1	ضریب رقابت سلول‌های سالم	$q_1 = Q_1 K_2$
Q_2	ضریب رقابت سلول‌های سرطانی	$q_2 = Q_2 K_1$
Γ	ضریب متناسب با سلول‌های دیواره رگ برای خون‌رسانی به تومور	$\gamma = \Gamma K_3 / K_2$
B	نرخ تولید سلول‌های سرطانی به دلیل سلول‌های دیواره رگ	$\beta = B K_2 / K_3$
A_1	نرخ اشباع سلول‌های سالم	$a_1 = A_1 / K_1$
A_2	نرخ اشباع سلول‌های سرطانی	$a_2 = A_2 / K_2$
A_3	نرخ اشباع سلول‌های دیواره رگ	$a_3 = A_3 / K_3$
d_1	نرخ ترکیب داروی شیمی‌درمانی با سلول‌های سالم	-
d_2	نرخ ترکیب داروی شیمی‌درمانی با سلول‌های سرطانی	-
d_3	نرخ ترکیب داروی آنتی‌آنزئوژنیک با سلول‌های دیواره رگ	-
P_{10}	نرخ ازبین‌رفتن سلول‌های سالم توسط داروی شیمی‌درمانی	$p_{10} = P_{10} / K_1$
P_{20}	نرخ ازبین‌رفتن سلول‌های سرطانی توسط داروی شیمی‌درمانی	$p_{20} = P_{20} / K_2$
P_3	نرخ ازبین‌رفتن سلول‌های دیواره رگ توسط داروی آنتی‌آنزئوژنیک	$p_3 = P_3 / K_3$
P_{11}	نرخ همکاری سلول‌های دیواره رگ و داروی شیمی‌درمانی برای سلول‌های سالم	$p_{11} = P_{11} K_3 / K_1$
P_{12}	نرخ همکاری داروی آنتی‌آنزئوژنیک و داروی شیمی‌درمانی برای سلول‌های سالم	$p_{12} = P_{12} / K_1$
P_{21}	نرخ همکاری سلول‌های دیواره رگ و داروی شیمی‌درمانی برای سلول‌های سرطانی	$p_{21} = P_{21} K_3 / K_2$
P_{22}	نرخ همکاری داروی آنتی‌آنزئوژنیک و داروی شیمی‌درمانی برای سلول‌های سرطانی	$p_{22} = P_{22} / K_2$

۳- طراحی کنترلر فازی

منطق فازی بر پایه استدلال‌های تقریبی مبنی بر درک تجربی از سیستم مورد نظر استوار است. با توجه به پیچیدگی سیستم‌های جهان اطراف، استدلال‌های تقریبی می‌توانند مدل‌سازی دقیق و منطقی‌تری را ارائه دهند. کنترل‌کننده‌های فازی بر مبنای قوانین عمل می‌کنند.

این قانون‌ها که براساس تجربه یا مدل سیستم نوشته می‌شوند، قسمت اصلی کنترلر فازی را تشکیل می‌دهند. می‌توان گفت که نوشتن صحیح این قوانین، گام نخست طراحی یک کنترلر فازی و گام بعدی، تخصیص مقادیر عددی به هر یک از این قوانین است. بدین منظور، عبارات این قوانین توسط مجموعه‌هایی پیوسته با مقادیری در بازه صفر و یک به نام تابع عضویت مشخص می‌شوند [16]. در واقع، مزیت اصلی این کنترلر نسبت به سایر کنترلرها همین قانون محوری بودن است. از دیگر مزایای آن می‌توان به عدم وابستگی کنترلر به پارامترهای سیستم دینامیک اشاره کرد. در این مقاله به علت پیچیدگی خاص مدل سیستم، محدودیت‌های متغیرهای مورد بررسی و سیگنال‌های کنترلی و همچنین تجربی بودن اطلاعات در مورد بیماری سرطان از کنترلر فازی با فازی‌ساز و فازی‌زدا استفاده شده است.

یکی از مهم‌ترین قسمت‌های کنترلر فازی، نوشتن قوانین با توجه

بسیاری قرار گرفته است. از روش گام به عقب فازی تطبیقی برای به‌دست آوردن برنامه تزریق دارو در روش ایمن‌درمانی [14] و از منطق فازی به منظور به‌کارگیری دانش پزشکی برای ارائه کنترلر حلقه- بسته در کنترل سرطان با شیمی‌درمانی و در نظر گرفتن محدودیت‌های درمان [15] استفاده شده است.

هدف از این مقاله، کنترل فازی مدل ریاضی سرطان به همراه دو داروی شیمی‌درمانی و آنتی‌آنزئوژنیک است. قابل ذکر بوده که تاکنون هیچ کنترلی روی این مدل از سرطان اعمال نشده است. در قسمت ۲ به مدل ریاضی پرداخته شده است و در قسمت‌های ۳ و ۴ به ترتیب طراحی کنترلر فازی و نتایج عددی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بخش آخر نیز به نتیجه‌گیری پرداخته شده است.

۲- مدل ریاضی

مدل ریاضی تاثیر همزمان دو داروی شیمی‌درمانی و آنتی‌آنزئوژنیک [11]، شامل پنج معادله دیفرانسیل معمولی است که در آن اثر پنج متغیر سلول‌های سالم (x_1)، سلول‌های سرطانی (x_2)، سلول‌های دیواره رگ (x_3)، داروی شیمی‌درمانی (y) و داروی آنتی‌آنزئوژنیک (w) بر هم در نظر گرفته شده است. معادلات بدون بُعد به صورت معادله ۱ است:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= \alpha_1 x_1 (1 - x_1) - q_1 x_1 x_2 - p_1 (x_3, w) \frac{x_1 y}{a_1 + x_1} \\ \dot{x}_2 &= \alpha_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{1 + \gamma x_3}\right) - q_2 x_1 x_2 - p_2 (x_3, w) \frac{x_2 y}{a_2 + x_2} \\ \dot{x}_3 &= \beta x_2 + \alpha_3 x_3 (1 - x_3) - p_3 \frac{x_3 w}{a_3 + x_3} \\ \dot{y} &= \delta - [\xi + d_1 \frac{x_1}{a_1 + x_1} + d_2 \frac{x_2}{a_2 + x_2}] y \\ \dot{w} &= \phi - [\eta + d_3 \frac{x_3}{a_3 + x_3}] w\end{aligned}\quad (1)$$

به طوری که $p_i(x_3, w) = p_{i0} + p_{i1}x_3 + p_{i2}w$ است.

مفاهیم هر ضریب در جدول ۱ توضیح داده شده و فرضیات این مدل به صورت زیر است:

۱- سلول‌های سالم و سرطانی هر دو به صورت لجستیک رشد می‌کنند و یکدیگر را از بین می‌برند.
۲- سلول‌های سالم با نرخ $\alpha_1 x_1 (1 - x_1)$ تولید می‌شوند و تعدادی از آنها توسط سلول‌های سرطانی ($q_1 x_1 x_2$) و هر دو دارو $p_1(x_3, w) \frac{x_1 y}{a_1 + x_1}$ از بین می‌روند. لازم به ذکر بوده که α_1 کوچک‌تر از q_1 است.

۳- سلول‌های سرطانی با $\alpha_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{1 + \gamma x_3}\right)$ تولید می‌شوند و تعدادی از آنها توسط سیستم ایمنی بدن ($q_2 x_1 x_2$) و داروها $p_2(x_3, w) \frac{x_2 y}{a_2 + x_2}$ از بین می‌روند. همچنین α_2 بزرگ‌تر از q_2 است.

۴- سلول‌های دیواره رگ براساس مقدار تومور تولید (βx_2) می‌شوند و با نرخ کمتری ($\alpha_3 x_3 (1 - x_3)$) رشد می‌کنند. تنها دارویی که بر سلول‌های دیواره رگ اثر می‌گذارد، داروی آنتی‌آنزئوژنیک بوده که اثر آن به صورت $p_3 \frac{x_3 w}{a_3 + x_3}$ مدل شده است.

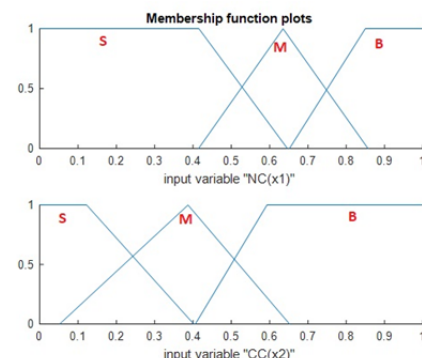
۵- δ و ϕ به ترتیب نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی و آنتی‌آنزئوژنیک بوده و ξ و η نرخ ازبین‌رفتن آنها در بدن است.

به مفاهیم بیولوژیک سیستم و انتخاب مناسب مجموعه توابع عضویت مربوط به هر یک از متغیرها بوده که در قسمت‌های بعد به آن پرداخته شده است.

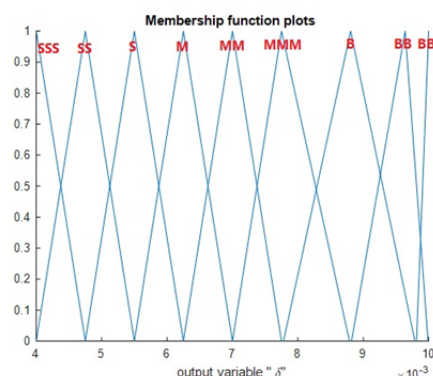
۳-۱- تعریف مجموعه‌های فازی مربوط به متغیرهای ورودی و خروجی

به‌منظور کنترل دینامیک سرطان، با مدل ریاضی مورد بررسی در قسمت ۲، قوانین کنترل فازی بر دو متغیر مهم سلول‌های سالم و سرطانی در نظر گرفته می‌شود. بدین صورت که تراکم سلول‌های سالم (x_1) و سلول‌های سرطانی (x_2) به‌عنوان ورودی و میزان تزریق داروی شیمی‌درمانی (δ)، خروجی کنترل فازی است.

اولین گام برای پیاده‌سازی این کنترلر، تعریف مجموعه‌های فازی روی ورودی و خروجی‌هاست. همان طور که در نمودار ۱ آمده، برای هر یک از متغیرهای x_1 و x_2 ، سه مجموعه فازی کوچک (S)، متوسط (M) و بزرگ (B) در نظر گرفته شده که در نهایت منجر به ۹ قانون فازی در این کنترلر شده است. بازه تغییرات برای هر یک از ورودی‌ها با توجه به نرمال شدن مقادیر آنها بین صفر تا یک است. برای میزان تزریق داروی شیمی‌درمانی به‌عنوان سیگنال کنترلی، ۹ مجموعه در نظر گرفته شده است. بازه تغییرات میزان تزریق دارو با توجه به حالت درمان بیمار در پژوهش پینهو و همکاران [11] از ۰.۰۴ تا ۰.۰۱ در روز بوده، از این رو همین بازه برای تغییرات این متغیر انتخاب شده است. ترتیب از کوچک (SSS) به بزرگ (BBB) مجموعه‌های فازی برای خروجی در نمودار ۲ قابل مشاهده است.



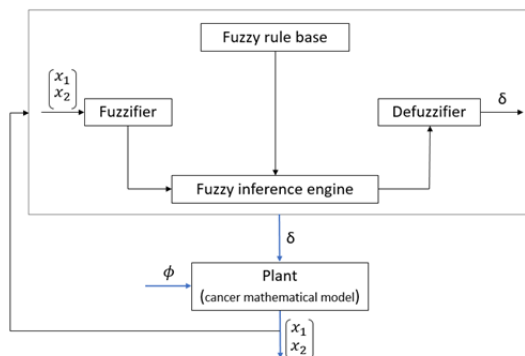
نمودار ۱) تعریف مجموعه فازی برای ورودی‌ها



نمودار ۲) تعریف مجموعه فازی برای خروجی

کنترلر در این مقاله بدین صورت عمل می‌کند که در هر لحظه براساس منطق فازی و قوانینی که در ادامه توضیح داده می‌شود، یکی از سیگنال‌های کنترلی (δ) به دست می‌آید. این مقدار به‌همراه مقدار ثابت سیگنال کنترلی دیگر (ϕ) [11] وارد سیستم می‌شود.

بعد از محاسبه جواب، دو متغیر اول سیستم (x_1 و x_2) دوباره وارد کنترلر می‌شود و سیگنال کنترلی لحظه بعد به دست می‌آید و این روند تا لحظه آخر ادامه پیدا می‌کند. شکل ۱، شماتیک این فرآیند را نشان می‌دهد.



شکل ۱) شماتیک کنترل فازی برای مدل ریاضی سرطان

۳-۲- قوانین فازی

گام بعدی در طراحی کنترلر، تعریف قوانین فازی است. فرم کلی این قوانین به‌صورت زیر بیان می‌شود:
"اگر x_1 در A_1^l و x_2 در A_2^l و ... و x_n در A_n^l باشد آن‌گاه Y در B^l است" که در آن (l) شماره قانون، (n) شماره ورودی، (A_n^l) تابع عضویت نظیر هر ورودی، (Y) خروجی قانون و (B^l) تابع عضویت خروجی است.

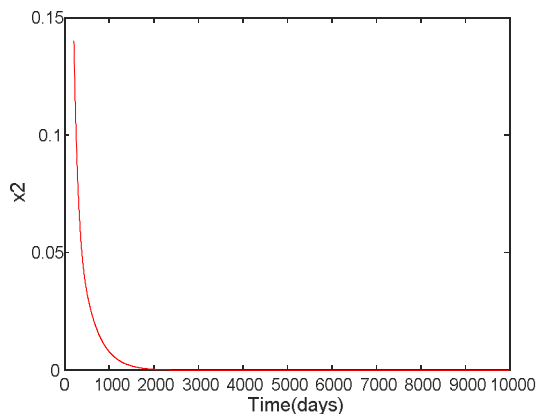
با توجه به این که اطلاعات دقیقی از تاثیر داروی شیمی‌درمانی بر سلول‌های سالم و سرطانی در دست نیست، قوانین فازی براساس مفاهیم بیولوژیک به این صورت نوشته شده‌اند که هر چه تراکم سلول‌های سالم کمتر و تراکم سلول‌های سرطانی بیشتر باشد، میزان تزریق دارو افزایش می‌یابد. به‌طور مثال اگر تراکم سلول‌های سالم عضو مجموعه کوچک باشد و تراکم سلول‌های سرطانی به‌ترتیب عضو مجموعه (S)، (M) و (B) باشد، میزان تزریق داروی شیمی‌درمانی روندی افزایشی دارد. با همین استدلال سایر قانون‌ها نیز نوشته شده‌اند که در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲) قوانین فازی

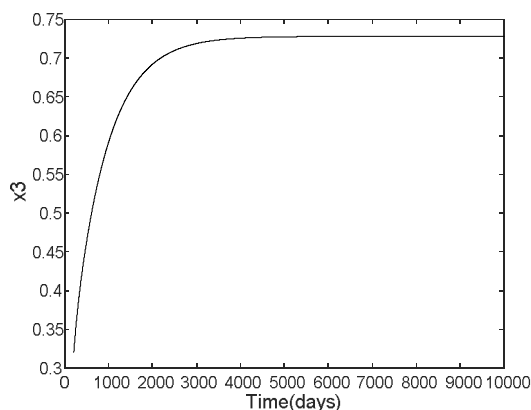
شماره قانون	سلول‌های سالم (x_1)	سلول‌های سرطانی (x_2)	نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی (δ)
۱	S	S	S
۲	S	M	MMM
۳	S	B	BBB
۴	M	S	SS
۵	M	M	MM
۶	M	B	BB
۷	B	S	SSS
۸	B	M	M
۹	B	B	B

۴- نتایج عددی

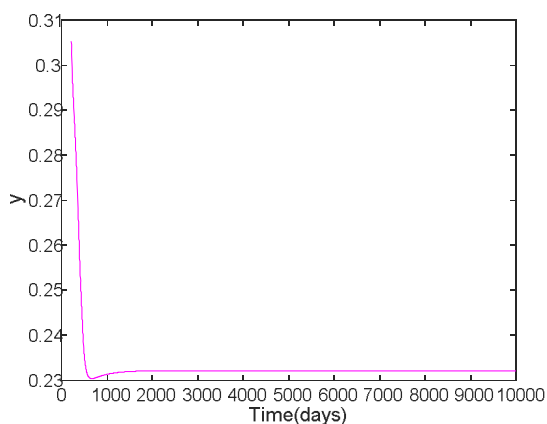
با توجه به دینامیک سیستم، مجموعه‌های فازی در نمودارهای ۱ و ۲، قوانین کنترل فازی در جدول ۲، مقدار هر ضریب در جدول ۳ و شرایط اولیه $x_3(0) = y(0) = 0$ و $x_2(0) = 0.6$ ، $x_1(0) = 0.6$ ، $w(0) = 0$ کنترل‌کننده فازی در نرم‌افزار MATLAB شبیه‌سازی شده که نتایج آن در نمودارها آمده است و در ادامه به توضیح آنها پرداخته می‌شود.



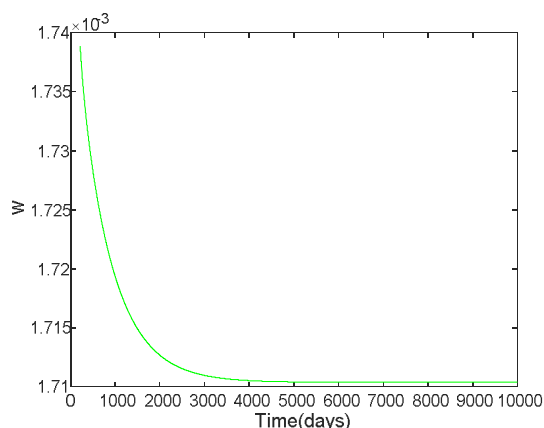
نمودار (۴) تغییرات تراکم سلول‌های سرطانی برحسب روز



نمودار (۵) تغییرات تراکم سلول‌های دیواره رگ برحسب روز



نمودار (۶) تغییرات غلظت داروی شیمی‌درمانی برحسب روز



نمودار (۷) تغییرات غلظت داروی آنتی‌آنزئوپتیک برحسب روز

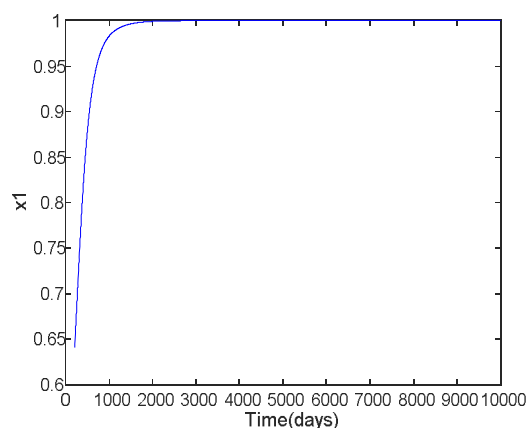
جدول (۳) مقدار عددی ضرایب [11]

ضریب	مقدار عددی	ضریب	مقدار عددی
α_1	۰/۰۰۶۸ بر روز	d_2	۰/۰۳۲ بر روز
α_2	۰/۰۱ بر روز	d_3	۰/۰۳۲ بر روز
α_3	۰/۰۰۲ بر روز	P_{10}	$1/2 \times 10^{-7}$ بر روز
q_1	۰/۰۰۷۰۲ بر روز	P_{20}	۰/۲۰۵۱ بر روز
q_2	۰/۰۰۰۷۲ بر روز	P_3	$1/7143$ بر روز
γ	۰/۱۶۱۵ بر روز	P_{11}	4.2×10^{-8} بر روز
β	۰/۰۰۳۷۱ بر روز	P_{12}	10^{-7} بر روز
a_1	۱/۱۰	P_{21}	۰/۰۰۴۳۱ بر روز
a_2	۴/۶۲۰۵	P_{22}	۱۹/۴۸۷۲ بر روز
a_3	۴/۶۶۶۶	ξ	۰/۰۱۸۱۳ بر روز
d_1	۰/۰۰۰۲ بر روز	ϕ	$2/4 \times 10^{-10}$ بر روز

با توجه به نمودار ۳، تراکم سلول‌های سالم روند صعودی داشته و در نهایت به مقدار مطلوب و بی‌بعد یک رسیده است. این به آن معناست که سیستم در نهایت به حالت بدون سرطان خود میل می‌کند. به عبارتی دیگر، بیمار سلامت خود را باز می‌یابد. تغییرات سلول‌های سرطانی در طول درمان در نمودار ۴ قابل مشاهده است. این نمودار نشان می‌دهد که تراکم این سلول‌ها روند نزولی دارد و در نهایت به مقدار صفر همگرا می‌شود. نتایج حاصل بدین معناست که فرد مبتلا به سرطان درمان شده و کنترل‌ر فازی قادر به کنترل این بیماری بوده است. همچنین با توجه به نمودار ۵، تراکم سلول‌های دیواره رگ روند صعودی داشته است که این نیز با واقعیت مطابقت دارد. فرآیند رگ‌سازی نباید به‌صورت کامل متوقف شود، زیرا باعث رسیدن داروی شیمی‌درمانی به تومور می‌شود و در نهایت این داروست که سرطان را از بین می‌برد و حتی بعد از درمان نیز، این مویرگ‌ها از بین نمی‌روند.

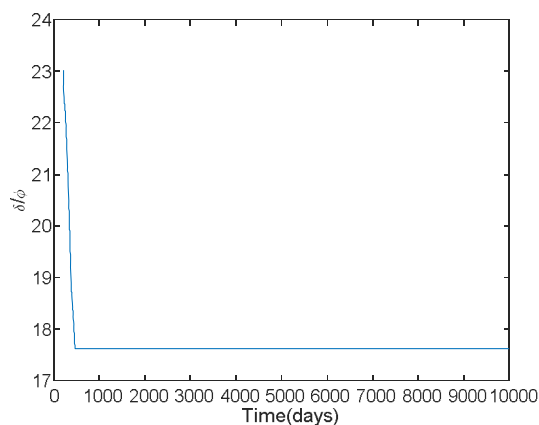
یکی از موارد حایز اهمیت در درمان بیماری سرطان، روند کاهش میزان غلظت داروها در بدن فرد بیمار است. براساس نمودارهای ۶ و ۷، میزان غلظت داروی شیمی‌درمانی و آنتی‌آنزئوپتیک نزولی بوده و در انتهای ۱۰ هزار روز به ترتیب ۰/۲۸۴۸۹۶۵۶ و ۰/۰۰۱۷۱۰۳۸ است که با توجه به نتایج بین‌ه و همکاران [11] $y = 0.23213794$ و $w = 0.00171038$ با میزان درصد خطای ۱۸.۵۲ و صفر به ترتیب برای میزان غلظت داروی شیمی‌درمانی و آنتی‌آنزئوپتیک، مطلوب ارزیابی می‌شوند. قابل ذکر است که صفر نبودن مقدار نهایی این دو دارو ضرری ندارد، زیرا هر دو به علت داشتن نیمه‌عمر در نهایت از بین می‌روند.

بعد از بررسی متغیرهای سیستم به سراغ سیگنال‌های کنترلی می‌رویم. از آنجایی که کنترل‌ر فازی تنها بر سیگنال کنترلی اول اعمال شده، مقدار نرخ تزریق داروی آنتی‌آنزئوپتیک ثابت و برابر با $2/4 \times 10^{-4}$ در نظر گرفته شده است [11].



نمودار (۳) تغییرات تراکم سلول‌های سالم برحسب روز

پژوهش‌هایی از قبیل ایده ارایه شده در این مقاله، تنها به منظور تایید صحیح بودن مدل اولیه و در نتیجه بهبود آن و در نهایت پیشنهاد روش‌های پیشرفته احتمالی در آینده برای درمان این بیماری است تا بتوان با احتمال بیشتر و بهینه‌تر، این بیماری را درمان کرد.



نمودار ۹) نسبت سیگنال‌های کنترلی

۵- نتیجه‌گیری

درمان بیماری سرطان به عنوان یکی از فراگیرترین بیماری‌ها از اهمیت بسیاری برخوردار است. کنترل میزان داروی تزریق شده به بدن بیمار طی فرآیند درمان یکی از مهم‌ترین نکات درمان است. این مقاله برای اولین بار، با اعمال کنترل فازی بر مدلی با در نظر گرفتن اثر داروی آنتی‌آنژیوژنیک علاوه بر شیمی‌درمانی، برای میزان تزریق داروی شیمی‌درمانی به عنوان سیگنال کنترلی، به حالت درمان رسیده است. در این مقاله با در نظر گرفتن سلول‌های سالم و سرطانی به عنوان ورودی کنترل فازی و ثابت در نظر گرفتن نرخ تزریق داروی آنتی‌آنژیوژنیک (یکی از سیگنال‌های کنترلی مدل)، نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی با استفاده از کنترل فازی به دست آمده است.

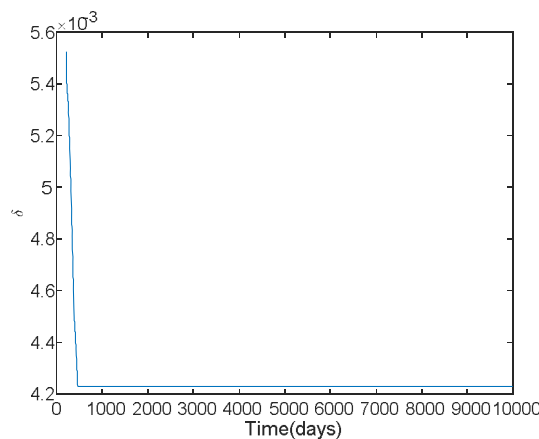
نتایج نشان می‌دهد که میزان تراکم سلول‌های سالم افزایش (برگشت بیمار به حالت عادی) و تراکم سلول‌های سرطانی، کاهش (عدم پیشرفت سرطان) یافته و نرخ تزریق داروهای شیمی‌درمانی و آنتی‌آنژیوژنیک نیز روند کاهشی داشته که بیانگر موثر بودن این روش درمان و بهبود بیمار در انتهای درمان است. در نهایت، غلظت داروهای باقیمانده در بدن نیز کم می‌شود که دو دلیل برای آن وجود دارد. اولاً میزان تزریق دارو کم می‌شود (داروی شیمی‌درمانی)، دوماً هر یک از داروها نیمه‌عمری دارند که براساس آن دارو در بدن از بین می‌رود (هر دو دارو). برای بررسی جواب به دست آمده، علاوه بر محاسبه درصد خطا با پژوهشی در این زمینه (که در آن هر دو سیگنال کنترلی ثابت در نظر گرفته شده است) [11]، مقدار عددی نسبت دو سیگنال کنترلی نیز که جزء محدود آزمایشات انجام شده در این زمینه است، برحسب روزهای درمان بررسی شد که آن هم در محدوده عددی این آزمایشات قرار داشت. از جواب‌های فوق می‌توان نتیجه گرفت که این کنترلر به خوبی توانسته است، سیستمی با دینامیک بسیار پیچیده را کنترل کند و به نتایج مطلوبی برساند.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

نمودار ۸، تغییرات سیگنال کنترلی مربوط به نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی برحسب روز را نشان می‌دهد. همان طور که مشاهده می‌شود، میزان تزریق این دارو روند نزولی داشته است که این نتیجه با واقعیت مطابقت دارد. زیرا طی فرآیند شیمی‌درمانی، میزان تزریق دارو به مرور زمان کاهش می‌یابد تا در نتیجه به صفر برسد. البته باید این نکته را در نظر داشت که صفر نبودن این سیگنال کنترلی در انتهای دوره درمان دور از واقعیت نیست. این مساله نشانه این است که در مدل پیشنهادی تنها شیمی‌درمانی، سیستم را کنترل می‌کند. در واقعیت، علاوه بر این روش، داروها و حتی استفاده همزمان از پرتودرمانی نیز باعث کنترل سرطان و عدم پیشرفت آن در بدن می‌شود. از آنجایی که این اثرات در مدل سیستم نیامده است، می‌توان از این مساله صرف نظر کرد. نکته مثبت این بوده که کنترلر پیشنهادی توانسته است، جلوی پیشرفت سرطان را بگیرد و بدن را به حالت سلامت کامل باز گرداند. به طور کلی، مساله حایز اهمیت در کنترل این مدل‌ها، بررسی روند تغییرات متغیرهای حالت است و از جزئیاتی از این قبیل چشم‌پوشی می‌شود. این فرض در پژوهش پینهو و همکاران [11] نیز در نظر گرفته شده است.



نمودار ۸) تغییرات میزان تزریق داروی شیمی‌درمانی برحسب روز

نکته بعد در مورد این دو سیگنال کنترلی، مقدار عددی هر یک از آنها است. به طور کلی، نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی بیشتر از دیگری است، زیرا این داروست که باعث از بین رفتن تومور در بدن بیمار می‌شود. با توجه به پژوهش برودر و همکاران [17] که میزان تزریق این دو دارو را به صورت تجربی آزمایش کرده‌اند، نسبت نرخ تزریق داروی شیمی‌درمانی به آنتی‌آنژیوژنیک حدود ۱۴ است. این نسبت در پژوهش پینهو و همکاران [11] نیز رعایت شده، با این تفاوت که دو سیگنال کنترلی ثابت در نظر گرفته شده‌اند، ولی در این مقاله، کنترلر فازی بر نرخ تزریق شیمی‌درمانی اعمال شده که با زمان متغیر است.

برای بررسی این موضوع، این نسبت در نمودار ۹ برحسب طول دوره درمان رسم شده است. همان طور که مشاهده می‌شود، این نسبت از ابتدای درمان حدود ۲۳ شروع می‌شود و در نهایت به حدود ۱۷ میل می‌کند. پس با توجه به بی‌بعد بودن مساله، می‌توان نتیجه گرفت که این دو دارو نسبت به هم رفتاری منطقی دارند که با داده‌های تجربی نیز سازگار است و جواب سیستم کنترل شده را در حد قابل قبولی می‌توان منطقی در نظر گرفت. قابل ذکر است که داده‌های بیشتری برای مقایسه در این زمینه وجود ندارد. این آزمایشات نیز تنها روی حیوانات آزمایشگاهی انجام می‌شود تا به نتایج اطمینان‌بخشی برسند.

- 8- De Pillis LG, Radunskaya A. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and Computer Modelling*. 2003;37(11):1221-1244.
- 9- Ku-Carrillo RA, Delgadillo SE, Chen-Charpentier BM. A mathematical model for the effect of obesity on cancer growth and on the immune system response. *Applied Mathematical Modelling*. 2016;40(7-8):4908-4920.
- 10- Anderson ARA, Chaplain MAJ. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 1998;60(5):857-899.
- 11- Pinho STR, Bacelar FS, Andrade RFS, Freedman HI. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis Real World Applications*. 2013;14(1):815-828.
- 12- Ku-Carrillo RA, Delgadillo-Aleman SE, Chen-Charpentier BM. Effects of the obesity on optimal control schedules of chemotherapy on a cancerous tumor. *Journal of Computational and Applied Mathematics*. 2017;309:603-610.
- 13- Khalili P, Vatankhah R, Taghvaei S. Optimal sliding mode control of drug delivery in cancerous tumour chemotherapy considering the obesity effects. *IET Systems Biology*. 2018;12(4):185-189.
- 14- Nasiri H, Akbarzadeh Kalat A. Adaptive fuzzy back-stepping control of drug dosage regimen in cancer treatment. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2018;42:267-276.
- 15- El-Garawany AH, Karar ME, El-Brawany MA. Embedded drug delivery controller for cancer chemotherapy under treatment constraints. 2017 Intl Conf on Advanced Control Circuits Systems (ACCS) Systems & 2017 Intl Conf on New Paradigms in Electronics & Information Technology (PEIT), 5-8 November, 2017, Alexandria, Egypt. Piscataway: IEEE; 2017.
- 16- Wang LX. A course in fuzzy system and control. Upper Saddle River: Prentice Hall PTR; 1997.
- 17- Browder T, Butterfield CE, Kråling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Research*. 2000;60(7):1878-1886.

سهم نویسندگان: پریا خلیلی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۳/۴٪)؛ ساره ذوالآتش (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی (۳۳/۳٪)؛ رامین وطن‌خواه (نویسنده سوم)، پژوهشگر کمکی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۳۳/۳٪)
منابع مالی: موردی از سوی نویسندگان ذکر نشده است.

منابع

- 1- Yang SZ, Tang Y, Zhang Y, Chen WG, Sun J, Chu TW. Prognostic factors and comparison of conservative treatment, percutaneous vertebroplasty, and open surgery in the treatment of spinal metastases from lung cancer. *World Neurosurgery*. 2017;108:163-175.
- 2- Fermé Ch, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European organisation for research and treatment of cancer (EORTC)-groupe d'Étude des lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *European Journal of Cancer*. 2017;81:45-55.
- 3- Schild SE, Hillman SL, Tan AD, Ross HJ, McGinnis WL, Garces YA, et al. North central cancer treatment group. long-term results of a trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small cell lung cancer: NCCTG N0028 (Alliance). *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(4):697-703.
- 4- Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII, on the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemotherapy Report*. 1964;35:1-111.
- 5- Kohandel M, Sivaloganathan S, Oza A. Mathematical modeling of ovarian cancer treatments: Sequencing of surgery and chemotherapy. *Journal of Theoretical Biology*. 2006;242(1):62-68.
- 6- Simon R, Norton L. The Norton-Simon hypothesis: Designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2006;3(8):406-407.
- 7- Norton L, Simon R, Brereton HD, Bogden AE. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature*. 1976;264(5586):542-545.