



تغییر در دینامیک یک سیستم با استفاده از ورودی‌های زمان محدود: کاربرد در درمان و مدلسازی سرطان

علی غفاری^۱، مصطفی نظری^{۲*}، مصطفی خزائی^۳ و بهناز بهمنی^۴

^۱استاد مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

^۲دانشجوی دکتری مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

^۳دانشجوی دکتری مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه علم و صنعت ایران

^۴کارشناس ارشد مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۱؛ تاریخ بازنگری: ۱۳۹۳/۱/۳۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۴/۳۰

چکیده

در این مقاله، یک مدل ریاضی جدید جهت نمایش اندرکنش بین سلول‌های سالم و سرطانی در داخل بدن، ارائه می‌گردد. برای این هدف، اثر ورودی بر روی دینامیک یک سیستم مورد بررسی قرار می‌گیرد. سوال این است که اگر یک ورودی که تنها برای یک دوره محدود زمانی، به یک سیستم دینامیکی اعمال می‌شود، قادر به تغییر در مشخصه‌های دینامیکی سیستم می‌باشد؟ بطوریکه رفتار سیستم آزاد، پس از حذف ورودی، متفاوت با رفتار سیستم آزاد قبل از اعمال آن ورودی باشد. نشان داده شده است که غیرخطی بودن سیستم، یک شرط لازم برای تغییر دینامیک آن سیستم با ورودی اعمالی در زمان محدود است. بر مبنای نتایج، پروتکل شتابی بهترین پروتکل رادیودرمانی می‌باشد. همچنین، پس از اتمام رادیودرمانی، بیمار بهبودی کامل خود را بازمی‌یابد و سرطان به دلیل اصلاح دینامیک آن با استفاده از ورودی، قادر به بازگشت نمی‌باشد. از این رو، تحلیل حاضر پیشنهاد می‌کند که یک روش درمانی مناسب باید دینامیک مدل سرطان را نیز، علاوه بر کاهش تعداد سلول‌های سرطانی، اصلاح نماید.

کلمات کلیدی: سرطان؛ پایداری؛ رادیودرمانی؛ ورودی زمان محدود (Limited Time Input).

Changing the dynamics of a system by using finite duration inputs: Application to cancer modeling and treatment

A. Ghaffari¹, M. Nazari^{2,*}, M. Khazaei³ and B. Bahmaie⁴

¹ Prof., Mech. Eng., K.N. Toosi University of Tech., Tehran, Iran

² Ph.D. Candidate, Mech. Eng., K.N. Toosi University of Tech., Tehran, Iran

³ Ph.D. Candidate, Mech. Eng., IUST, Tehran, Iran

⁴ M.Sc., Mech. Eng., K.N. Toosi University of Tech., Tehran, Iran

Abstract

A new mathematical model is developed to represent the interaction between healthy and cancer cells in the human body, focusing on the role of input on the dynamics of the cancer model. For this purpose, the effect of input on the dynamics of a system is investigated. The question is whether an input implemented only for a limited duration can change the characteristics of a dynamic system such that the behavior of the free system, after eliminating the input, differs from that before acting the input? It is shown that nonlinearity is a necessary condition for a system in order that its dynamical properties change due to a limited duration acted input. According to the results, the accelerated fractionation is the best protocol. Also, after removing the radiotherapy the patient becomes healthy and the cancer do not relapse due to change in the dynamics of the cancer. So, the present analysis suggests that a proper treatment method should change the dynamics of the cancer instead of only reducing the population of cancer cells.

Keywords: Cancer; Stability; Radiotherapy; Limited duration input.

۱- مقدمه

سرطان یکی از عوامل اصلی بیماری و مرگ در جهان است. تقریباً هر ساله ۵۸۵۷۰۰ مرگ به دلیل سرطان از بین ۱۶۶۵۵۴۰ فرد مبتلا به سرطان در آمریکا گزارش می‌شود [۱]. از این رو، مدلسازی و درمان سرطان یکی از تمرکزهای اصلی دانشمندان در جهان از پزشکان، بیولوژیست‌ها، ریاضی-دانان و مهندسين کنترل است. شواهد بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد سیستم ایمنی قادر به حذف سلول‌های سرطانی در غیاب درمان خارجی است [۲]. از این رو، موارد زیر در مدلسازی سرطان و یافتن یک روش درمانی مناسب ضروری است:

- وجود حافظه و سلول‌های حافظه
- حذف کامل سلول‌های سرطانی پس از اتمام دوره

زمان محدود درمان

در [۴،۳]، مروری بر مدل‌های ریاضی که در درمان سرطان استفاده شده است، انجام شده است. برخی از مدل‌های موجود در درمان سرطان بر مبنای این فرض هستند که رشد سرطان یک سیستم دینامیکی نامتغیر با زمان است [۵-۱۹]. در [۵]، روش کنترلی بهینه SDRF برای شیمی-درمانی استفاده شده است. روش کنترلی SDRF و فیلتر کالمن توسعه یافته برای شیمی درمانی بهینه در [۶] استفاده شده است. در [۷]، یک مسئله کنترل بهینه برای شیمی-درمانی سرطان در نظر گرفته شده است که شامل فعالیت سیستم ایمنی نیز می‌باشد. در تابع هزینه، متوسط وزنی چندین کمیت که نشان دهنده میزان تاثیر درمان است، کمینه شده است. در [۸]، نویسندگان مدل‌های ریاضی برای آنتی‌آزپوزنز، که یک روش درمانی غیرمستقیم است را مورد بررسی قرار دادند. زمان‌بندی بهینه برای این نوع درمان در پژوهش‌هایی همچون [۹ یا ۱۰] مورد بررسی قرار گرفته است. در [۱۱ و ۱۲] نشان داده شده است که یک منحنی تکین بهینه محلی (پاسخ سیستم به دوزهای زمان متغیر بهینه) برای مسئله کنترل بهینه وجود دارد. در سال ۲۰۱۳، مرادی و همکارانش یک کنترلر مقاوم بهینه برای شیمی-درمانی طراحی کردند [۱۳]. درمان ترکیبی رادیودرمانی به همراه داروی اندوکراین برای درمان سرطان سینه در [۱۴] استفاده شده است. ایمنی‌درمانی بهینه در [۱۵] بررسی شده است. رادیودرمانی بهینه در [۱۶] بررسی شده است. کنترل

پیش‌بین تطبیقی برای تعیین دوز شیمی‌درمانی در افرادی که سرطان خون داشتند در [۱۷] بررسی شده است. زمان-بندی بهینه و انتخاب توابع هدف برای درمان سرطان در [۱۸] تحقیق شده است. در [۱۹]، اثر عوامل ایمنی درمانی مختلف بررسی شده است. این تحقیقات بر روی موارد زیر تمرکز دارند:

- ۱- کاهش بار درمانی بیمار. در این ایده، قیدهایی بر روی سیاست درمانی در نظر گرفته می‌شود.
- ۲- کنترل و کاهش حجم تومور تا رسیدن به یک حجم معین در انتهای درمان.
- ۳- ارزیابی تعداد سلول‌های تزریق شده که بر نقاط تعادل سیستم ایمنی اثر می‌گذارد و ممکن است در نهایت خطرناک شود.

در این پژوهش‌ها اثر ورودی درمانی به صورت مستقیم بر روی متغیرهای حالت سیستم در نظر گرفته شده است. درحالی‌که رفتار سرطان در طول درمان در حال تغییر می‌باشد [۲۰]. استرس‌های بیرونی به عنوان یکی از فاکتورهای محیطی زندگی، که به عنوان ورودی‌های مخرب، در نظر گرفته می‌شوند، قابلیت ناتوان کردن ژن بازیابی DNA را دارند [۲۱]. آن‌ها همچنین می‌توانند در عملکرد سیگنال‌های تنظیم رشد (TGF- α) و سیگنال‌های ممانعت از رشد (-TGF) دخالت و آن‌ها را تغییر دهند [۲۰]. در [۲۲] نشان داده شده است که تغییر دینامیک مدل سرطان از عوامل اصلی وقوع آن است. به عنوان مثال در بسیاری از مطالعات، نقص اصلی در روش درمانی ارائه شده این است که سرطان پس از یک دوره درمانی بازمی‌گردد. به عنوان مثال در [۲۳]، نویسندگان یک درمان ترکیبی مدار باز برای یک سری از پارامترها (بیمار ۹) ارائه کردند. اما پس از اتمام درمان (درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی) تومور مجدداً شروع به رشد می‌کند و سرطان به دلیل ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور بازخواهد گشت [۲۴]. بنابراین، یک روش درمانی موثر باید تغییرات مخرب رخ داده در دینامیک مدل سرطان را اصلاح کند، که این موضوع در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. این ایده در درمان سرطان در [۲۴ و ۲۵] نیز استفاده شده است. در [۲۵] مدل سرطان به دلیل فقدان یک نقطه تعادل بدون تومور در ناحیه اول حل، باید اصلاح گردد. درحالی‌که در [۲۴]، تغییر در دینامیک سیستم برای

ب) و ورودی دارای انتگرال غیرصفر در ساپورت خود باشد.
اثبات:

شرط لازم: فرض کنید سیستم (۱) متأثر از ورودی گردد. در حالت کلی یک ورودی ممکن است بر روی متغیرهای حالت سیستم و/یا پارامترهای سیستم اثر بگذارد. بنابراین، سیستم (۱) در طول اعمال ورودی را می‌توان به صورت زیر نوشت [۲۶]:

$$\dot{x} = r(x, \alpha) + h(x, \beta + u_1(t) + u_2(t)), \quad (2)$$

که:

$$f(x) = r(x, \alpha) + h(x, \beta), \quad (3)$$

که α و β نشان دهنده بردار پارامترهای سیستم هستند. از این رو، بردار پارامتر α در طول اعمال ورودی بدون تغییر می‌ماند در حالیکه بردار پارامتر β با ورودی $u_1(t)$ تغییر می‌کند. به عبارت دیگر، $r(x, \alpha)$ بخشی از سیستم دینامیکی (۱) می‌باشد که پارامترهای آن در طول اعمال ورودی ثابت می‌مانند. فرض کنید $u_1(t)$ و $u_2(t)$ ورودی‌هایی در شکل کلی معادله (۲) باشند:

$$u_1(t) = \varphi_1(t) + \int_{t_1}^t \psi_1(\tau) d\tau, \quad (4)$$

$$u_2(t) = \varphi_2(t) + \int_{t_1}^t \psi_2(\tau) d\tau,$$

که $(\varphi_1(t), \varphi_2(t), \psi_1(t), \psi_2(t))$ توابع با ساپورت فشرده هستند که فرض می‌شود که ساپورت آن‌ها زیر مجموعه‌ای از بازه $[t_1, t_2]$ باشد. سمت راست معادله (۴) اثر لحظه‌ای ورودی و عبارت دوم مربوط به اثر ماندگار ورودی است. پس از حذف این ورودی‌ها:

$$\dot{x} = r(x, \alpha) + h\left(x, \beta + \int_{t_1}^{t_2} \psi_1(\tau) d\tau + \int_{t_1}^{t_2} \psi_2(\tau) d\tau \quad t > t_2.\right) \quad (5)$$

و سیستم آزاد به صورت زیر است:

$$\dot{x} = r(x, \alpha) + h(x, \beta + K_1) = g(x), \quad (6)$$

$$g(0) = 0, t > t_2,$$

که K_1 یک ثابت می‌باشد:

$$K_1 = \int_{t_1}^{t_2} \psi_1(\tau) d\tau.$$

اگر $K_1 \neq 0$ ، در این صورت دینامیک سیستم، تغییر پیدا کرده است، یعنی:

$$\dot{x} = g(x) \neq f(x) \quad t > t_2. \quad (7)$$

پایدارسازی نقطه تعادل بدون تومور موجود در ناحیه اول باید صورت گیرد. بنابراین، اصلاح دینامیک مدل سرطان برای داشتن یک درمان زمان محدود ضروری است. از این رو، ما علاقمند به بررسی و تحلیل این موضوع هستیم که ورودی اعمال شده در یک دوره محدود چگونه دینامیک یک سیستم را می‌توند تغییر دهد. بنابراین در ابتدا اثر ورودی بر دینامیک یک سیستم مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس به این سوال پاسخ می‌دهیم که آیا ورودی اعمال شده در یک بازه زمانی محدود قادر به تغییر در دینامیک یک سیستم است یا خیر؟ در ادامه، کاربرد این دیدگاه در مدلسازی و درمان سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۲- اثر ورودی بر دینامیک یک سیستم

سیستم دینامیکی آزاد نامتغیر با زمان زیر را در نظر بگیرید:

$$\dot{x} = f(x), \quad (1)$$

که $f(0) = 0$. اثر ورودی بر رفتار این سیستم مورد بررسی قرار می‌گیرد. سوال این است که آیا ورودی اعمال شده به یک سیستم در یک بازه زمانی محدود، قادر به تغییر در مشخصه‌های دینامیکی آن سیستم پس از حذف خود هست یا خیر؟ در این مقاله، مشخصه‌های دینامیکی سیستم آزاد به عنوان دینامیک آن سیستم در نظر گرفته می‌شود.

این موضوع واضح است که دینامیک یک سیستم خطی نامتغیر با زمان به واسطه ورودی اعمالی در یک بازه محدود تغییر نمی‌کند؛ زیرا سیستم خطی نامتغیر با زمان در طول اعمال ورودی $u(t)$ به صورت $\dot{x} = Ax + Bu$ می‌باشد، و دینامیک این سیستم وابسته به مقادیر ویژه ماتریس A است که وابسته به ورودی نمی‌باشد. از این رو، غیرخطی بودن یک شرط لازم برای رسیدن به این هدف است. در ادامه، شروط لازم و کافی در یک سیستم غیرخطی را برای تغییر در دینامیک آن با استفاده از ورودی اعمالی در بازه محدود را مورد بررسی قرار می‌دهیم. به واسطه حذف ورودی (ها)، اثر آن (ها) باید در داخل سیستم ذخیره گردد. بنابراین، انتگرال ورودی (ها) باید در داخل سیستم وارد گردد.

تئوری ۱: یک ورودی زمان محدود، دینامیک سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان (۱) را تغییر می‌دهد اگر و تنها اگر: الف) ورودی بر روی پارامترهای سیستم به شکل انتگرالی اثر بگذارد،

که،

$$\begin{aligned} f_1 &= a_1x \left(1 - \frac{x}{K_1}\right) - (d_1 + c)x - b_1xy, \\ f_2 &= a_2y \left(1 - \frac{y}{K_2}\right) - d_2y + cx - (b_2x + g)y. \end{aligned} \quad (11)$$

در معادله (۱۱)، x و y به ترتیب نشان دهنده غلظت سلول‌های سالم و سرطانی هستند. متغیرهای حالت باید به لحاظ فیزیولوژیکی معنا داشته باشند؛ یعنی $x \geq 0$ و $y \geq 0$. a_1 و a_2 ضرایب نرخ رشد سلول‌های سالم و سرطانی را نشان می‌دهند. رشد سلول‌های سالم و سرطانی با افزایش جمعیت آن‌ها به مقدار ظرفیت K_1 و K_2 نزدیک می‌شود [۲۹]. وظیفه سیستم ایمنی کشتن سلول‌های جهش یافته و سرطانی با نرخ‌های d_1 و d_2 است [۳۰]. ضریب c نشان دهنده بخشی از سلول‌های سالم هستند که ژن آن‌ها توسط استرس‌های بیرونی دچار اختلال شده است. این سلول‌ها شروع به یک فرآیند نئوپلاستیکی کرده و بعد به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شود [۳۱]. سلول‌های تومور بر روی منابع مانند خون، مواد غذایی و فضا با سلول‌های سالم رقابت می‌کنند [۳۲]. به علاوه، سلول‌های سرطانی با یکدیگر نیز به رقابت می‌پردازند. نرخ رقابت بین سلول‌های مختلف با b_1 ، b_2 و g نشان داده شده است.

بر مبنای مشاهدات تجربی [۲۰]، ورودی نه تنها جمعیت سلول‌ها بلکه رفتار سیستم سرطان را در طول اعمال خود تغییر می‌دهد. از این رو، اثر ورودی بر روی دینامیک سیستم به صورت اثر مستقیم بر روی متغیرهای حالت سیستم و همچنین ذخیره شدن تاریخچه ورودی بر روی پارامترهای سیستم در نظر گرفته می‌شود. از این رو، بر مبنای معادله (۹)، مدل سیستم در حین اعمال ورودی به صورت زیر می‌باشد:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= a_1x \left(1 - \frac{x}{K_1}\right) - (d_1 + c)x - b_1xy \\ &\quad - e_1u, \\ \dot{y} &= a_2y \left(1 - \frac{y}{K_2}\right) - d_2y + cx - (b_2x + g)y \\ &\quad - e_2u, \end{aligned} \quad (12)$$

$\frac{d\mu}{dt} = \mu_0u \left(1 - \frac{\mu}{K}\right)$ ، که μ بردار پارامترهای سیستم، μ_0 مقدار اولیه آن‌ها و K حد اشباع هر پارامتر است. پیشرفت سرطان یک فرآیند تکاملی است که جایابی ژن‌ها نقش مهمی را در آن ایفا می‌کند [۳۳]. در پژوهش حاضر، نرخ تغییر پارامترهای سیستم در اثر ورودی، متناسب با اندازه ورودی u در نظر گرفته شده است که مطابق با دیدگاه فیزیولوژیکی می‌باشد [۲۲ و ۳۳، ۲۷].

شرط کافی: سیستم دینامیکی غیرخطی نامتغیر با زمان (۱) را در نظر بگیرید. فرض کنید که معادله حاکم بر سیستم در طول اعمال ورودی با انتگرال محدود بر روی پارامترهای سیستم، یک معادله دیفرانسیل انتگرالی باشد، یعنی:

$$\dot{x} = r(x, \alpha) + h \left(x, \beta + \int_{t_1}^t \psi(\tau) d\tau \right), \quad (8)$$

$$t_1 < t < t_2.$$

پس از حذف ورودی برای $t > t_2$ ، به دلیل وجود انتگرال محدود غیر صفر در بازه $[t_1, t_2]$ ، معادله سیستم تغییر می‌کند، یعنی: $\square \dot{x} = g(x) \neq f(x)$

تئوری (۱) بیان می‌کند که ورودی(های) زمان محدود، دینامیک یک سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان را تغییر می‌دهد، اگر آن ورودی(ها) پارامترهای سیستم را تغییر دهد. از این رو، بر مبنای معادله (۸)، چنین سیستمی در طول اعمال ورودی را می‌توان به صورت کلی زیر نوشت:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, \mu), \\ \dot{\mu} = \psi(t), \end{cases} \quad (9)$$

که μ بردار پارامترهایی از سیستم هستند که مشتق زمانی آن‌ها وابسته به ورودی $\psi(t)$ است.

ورودی $\psi(t)$ بردار پارامترهای μ را از مقدار اولیه آن‌ها μ_0 به مقدار دیگری تغییر می‌دهد، اگر در طول اعمال ورودی در بازه $[t_1, t_2]$ شرط زیر برقرار باشد:

$$\int_{t_1}^{t_2} \psi(\tau) d\tau \neq 0.$$

همانطور که در بالا بحث شد، از آنجاکه ورودی $\psi(t)$ اثری بر روی ماتریس A در سیستم خطی نامتغیر با زمان ندارد، نمی‌تواند دینامیک سیستم خطی نامتغیر با زمان را تغییر دهد. باید به این نکته توجه داشت که اگر ورودی $\psi(t)$ بر روی ماتریس A (پارامترهای سیستم) اثر بگذارد، در این صورت دیگر سیستم $\dot{x} = Ax + Bu$ سیستم خطی نامتغیر با زمان نمی‌باشد. از این رو، مقدار $\int_{t_1}^{t_2} \psi(\tau) d\tau$ اثری بر روی دینامیک سیستم خطی نامتغیر با زمان ندارد.

۳- مدل سرطان

در این بخش مدل ارائه شده در [۲۸] را مورد بررسی قرار می‌دهیم. رفتار دینامیکی یک بخش از بدن که متاثر از سرطان می‌باشد، با استفاده از معادلات (۱۰) و (۱۱) قابل بیان است.

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(x, y) \\ f_2(x, y) \end{bmatrix}, \quad (10)$$

$$Z^* = \begin{bmatrix} x^* \\ y^* \end{bmatrix}, B_{H.O.T.} = - \begin{bmatrix} \frac{a_1}{K_1} x^{*2} + b_1 x^* y^* \\ \frac{a_2}{K_2} y^{*2} + b_2 x^* y^* \end{bmatrix},$$

$$C = \begin{bmatrix} -\frac{a_1}{K_1} \bar{x}^2 + (a_1 - d_1 - c) \bar{x} - b_1 \bar{x} \bar{y} \\ -\frac{a_2}{K_2} \bar{y}^2 + (a_2 - d_2 - g) \bar{y} - b_2 \bar{x} \bar{y} + c \bar{x} \end{bmatrix}.$$

عبارت‌های مرتبه بالا حول نقطه تعادل $(0,0) = (x,y)$ قابل صرف نظر است و عبارت آخر C برابر صفر است. در ادامه به تحلیل پایداری نقاط تعادل سیستم (۱۱) در قالب گزاره زیر می‌پردازیم.

گزاره ۱:

- ۱- اگر نقطه تعادل (۳) در ربع اول قرار داشته باشد در حالیکه نقطه تعادل (۲) در این ناحیه نباشد؛ در این صورت متغیرهای حالت سیستم به نقطه تعادل (۳) همگرا می‌شوند (حالت سلامت).
- ۲- اگر هر دو نقطه تعادل (۲) و (۳) در ناحیه اول قرار داشته باشند در این صورت متغیرهای حالت سیستم به نقطه (۲) یا (۳) همگرا می‌شوند.
- ۳- اگر نقطه تعادل (۲) در ناحیه اول قرار داشته باشد و نقطه تعادل (۳) نباشد، در این صورت متغیرهای حالت سیستم به نقطه تعادل (۲) همگرا می‌شوند (حالت سرطان).

اثبات:

(۱) در نقطه تعادل (۱) ، $x = 0, y = 0$ ، مقادیر ویژه ماتریس برابرند با:

$$\begin{cases} \lambda_1 = a_1 - (d_1 + c) \\ \lambda_2 = a_2 - (d_2 + g) \end{cases}$$

همانطور که در [۲۶ و ۲۱] نشان داده شده است، مقدار a_1 از مجموع d_1 و c بیشتر است. همچنین، مقدار a_2 از مجموع d_2 و g بیشتر است. از این رو، مقادیر ویژه در نقطه تعادل (۱) همیشه مثبت است و مبدا یک نود ناپایدار است.

(۲) در نقطه تعادل (۲) ، $x = 0, y = -\frac{\beta_2}{\alpha_2}$ ، مقادیر ویژه ماتریس برابر است با:

$$\begin{cases} \lambda_1 = b_1 \left(\beta_1 + \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right) \\ \lambda_2 = -(a_2 - d_2 - g) \end{cases}$$

در (۱۵) مقدار γ مثبت است، از این رو $\beta_2/\alpha_2 < 0$ همچنین، با توجه به [۲۶، ۲۱]، مقدار $-\beta_2/\alpha_2$ بزرگتر از β_1 است. بنابراین، نقطه تعادل در صورت وجود در ربع اول یک نود پایدار است.

ضرایب بیولوژیکی در حدی اشباع می‌شوند که این حد وابسته به محدودیت‌های بیولوژیکی ارگان‌های بدن و میزان تاثیر اثرات خارجی دارد [۳۳ و ۲۷]. سایر پارامترها نیز فرمولاسیون مشابهی دارند که در آن‌ها مقادیر ضرایب متفاوت است. هنگامیکه یک ورودی مخرب به بدن اعمال می‌شود، اثرات آن در داخل بدن باقی می‌ماند و ممکن است اثرات آن توسط ورودی درمانی یا سیستم بازبایی بدن از بین نرود.

این مدل نشان می‌دهد که چگونه دینامیک مدل سرطان با اعمال ورودی تغییر می‌کند و همچنین اینکه چرا سرطان پس از یک دوره درمان بازمی‌گردد. با تغییر در پارامترهای سیستم توسط ورودی، موقعیت نقاط تعادل و شکل مسیرهای حرکت در صفحه فاز تغییر می‌کنند. از طرف دیگر، به دلیل اعمال ورودی به شکل انتگرالی؛ یعنی:

$$\mu = \int_{t_0}^t \mu_0 u \left(1 - \frac{\mu}{K} \right) dt. \quad (13)$$

اثر ورودی، حتی پس از حذف آن، در سیستم باقی می‌ماند. این واضح است که دامنه و همچنین مدت زمان اعمال ورودی، موارد اصلی در میزان تغییر μ است.

۴- نقاط تعادل و تحلیل پایداری

نقاط تعادل سیستم (۱۱) به صورت زیر محاسبه شده‌اند:

$$1) x = 0, y = 0, \quad (14)$$

$$2) x = 0, y = \frac{K_2(a_2 - d_2 - g)}{a_2} = -\frac{\beta_2}{\alpha_2}, \quad (15)$$

$$3) x = \alpha_6 + \alpha_7, y = \alpha_1(\alpha_6 + \alpha_7) + \beta_1, \quad (16)$$

$$4) x = \alpha_6 - \alpha_7, y = \alpha_1(\alpha_6 - \alpha_7) + \beta_1, \quad (17)$$

که:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= -\frac{a_1}{K_1 b_1}, \beta_1 = \frac{a_1 - d_1 - c}{b_1}, \alpha_2 = -\frac{a_2}{K_2}, \\ \beta_2 &= a_2 - d_2 - g, \alpha_3 = \alpha_1(\alpha_1 \alpha_2 - b_2), \\ \alpha_4 &= 2\alpha_1 \alpha_2 \beta_1 - b_2 \beta_1 + \alpha_1 \beta_2 + c, \\ \alpha_5 &= \beta_1(\alpha_2 \beta_1 + \beta_2), \alpha_6 = \frac{-\alpha_4}{2\alpha_3}, \alpha_7 = \frac{\sqrt{\alpha_4^2 - 4\alpha_3 \alpha_5}}{2\alpha_3}. \end{aligned}$$

با خطی‌سازی معادله (۱۱) حول نقطه تعادل (\bar{x}, \bar{y}) دلخواه داریم:

$$\dot{Z}^* = AZ^* + B_{H.O.T.} + C,$$

که:

$$A = \begin{bmatrix} -2\frac{\alpha_1}{K_1} \bar{x} + b_1 \beta_1 - b_1 \bar{y} & -b_1 \bar{x} \\ c - b_2 \bar{y} & -2\frac{\alpha_2}{K_2} \bar{y} + a_2 - d_2 - g - b_2 \bar{x} \end{bmatrix},$$

تاثیر بر روی یک یا چند کروموزوم نابود می‌کند. از این رو، سلول‌ها نمی‌توانند دوباره ساخته و در نهایت می‌میرند. پروتکل‌های تابش می‌توانند موده‌های متعددی داشته باشند. در این مقاله، دوز ثابت مانند مواردی که نیاز به تابش بلند مدت بعد از یک سانحه هسته‌ای است و دوز میرا شونده همانند زمانی که برای درمان سرطان ریه استفاده می‌شود، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

اثر تابش در مدل‌های ریاضی در کارهای [۱۶، ۱۴] مورد بررسی قرار گرفته است. اما در همه این کارها پارامترهای سیستم در طول درمان ثابت در نظر گرفته شده است، درحالی‌که رفتار سرطان در طول پیشرفت آن تغییر می‌کند [۲۰]. چنین تغییراتی باید با استفاده از درمان، اصلاح گردد و درمان نباید محدود به تنظیم خروجی گردد. در این مقاله همچنین استراتژی‌های مختلف رادیودرمانی با مدل دینامیک ثابت سرطان و مدل دینامیک متغیر سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرد. در حالت دینامیک ثابت، ورودی فقط بر روی متغیرهای حالت سیستم اثر می‌گذارد در حالی‌که در حالت دینامیک متغیر علاوه بر متغیرهای حالت سیستم بر روی پارامترهای سیستم نیز اثرگذار است. به عبارت دیگر، هدف اصلی این مقاله مدل‌سازی اثر رادیودرمانی بر روی جمعیت سلول‌ها با در نظر گرفتن تغییر دینامیک در سیستم است.

شبیه‌سازی‌های متنوعی برای هر پروتکل انجام شده است. در این شبیه‌سازی‌ها، دوز اعمالی، تغییر پارامترهای در اثر درمان، و رفتار سیستم در دو حالت دینامیک ثابت و متغیر نشان داده شده است (شکل‌های ۱-۶).

در حالت کلی، پروتکل‌های درمانی به صورت زیر می‌باشند:

- ۱- دوز استاندارد^۳
- ۲- دوز هایپر^۴
- ۳- دوز شتابی^۵

در جدول ۲ پارامترهای شبیه‌سازی آورده شده است.

رفتار سیستم (دینامیک ثابت و متغیر) در طول درمان با استفاده از دوز ثابت استاندارد در شکل ۱ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل قابل مشاهده است، هم

(۳) در نقطه تعادل (۳) داریم $x = \alpha_6 + \alpha_7, y = \alpha_1(\alpha_6 + \alpha_7) + \beta_1$ با توجه به اینکه x و y در رابطه (۱۶) در ربع اول هستند داریم $\alpha_6 + \alpha_7 > 0$ ، $\alpha_1(\alpha_6 + \alpha_7) + \beta_1 > 0$. ماینورهای اصلی^۱ ماتریس A در این نقطه تعادل برابر است با:

$$\Delta_1 = \frac{a_1}{K_1}(\alpha_6 + \alpha_7) > 0$$

$$\Delta_2 = \left\{ 2 \frac{a_1^2 a_2}{K_1 K_2 b_1} \left[1 - \frac{1}{K_1}(\alpha_6 + \alpha_7) \right] + \frac{a_1}{K_1} \left(2b_2(\alpha_6 + \alpha_7) + d_2 + g - 2 \frac{a_2(d_1 + c)}{K_2 b_1} - a_2 \right) + b_1 \left(c - b_2 \frac{a_1 - d_1 - c}{b_1} \right) \right\} (\alpha_6 + \alpha_7) > 0$$

بنابراین، ماتریس A منفی معین است و این نقطه یک نود پایدار است.

(۴) در نقطه تعادل (۴) داریم $x = \alpha_6 - \alpha_7, y = \alpha_1(\alpha_6 - \alpha_7) + \beta_1$ با توجه به اینکه x و y در رابطه (۱۷) در ربع اول هستند داریم $\alpha_6 - \alpha_7 > 0$ ، $\alpha_1(\alpha_6 - \alpha_7) + \beta_1 > 0$. ماینورهای اصلی ماتریس A در این نقطه تعادل برابر است با:

$$\Delta_1 = \frac{a_1}{K_1}(\alpha_6 - \alpha_7) > 0$$

$$\Delta_2 = \left\{ 2 \frac{a_1^2 a_2}{K_1 K_2 b_1} \left[1 - \frac{1}{K_1}(\alpha_6 - \alpha_7) \right] + \frac{a_1}{K_1} \left(2b_2(\alpha_6 - \alpha_7) + d_2 + g - 2 \frac{a_2(d_1 + c)}{K_2 b_1} - a_2 \right) + b_1 \left(c - b_2 \frac{a_1 - d_1 - c}{b_1} \right) \right\} (\alpha_6 - \alpha_7) < 0$$

بنابراین، این نقطه در صورت وجود یک نقطه زین اسبی^۲ است. □

۵- ارزیابی پروتکل‌های رادیودرمانی

دیدگاه‌های مختلف رادیودرمانی برای حالت‌های دوز ثابت و میراشونده مورد بررسی قرار می‌گیرد. تشعشع، سلول‌ها را با

³ Standard fractionation

⁴ Hyper-fractionation

⁵ Accelerated fractionation

¹ Principle minor

² Saddle point

استاندارد بیشتر است ولی مدت اعمال آن کوتاه‌تر است. نحوه تغییر پارامترها مشابه با قبل است. در حالت مدل با دینامیک متغیر، حتی پس از اتمام درمان، سیستم به حالت سلامت می‌رود.

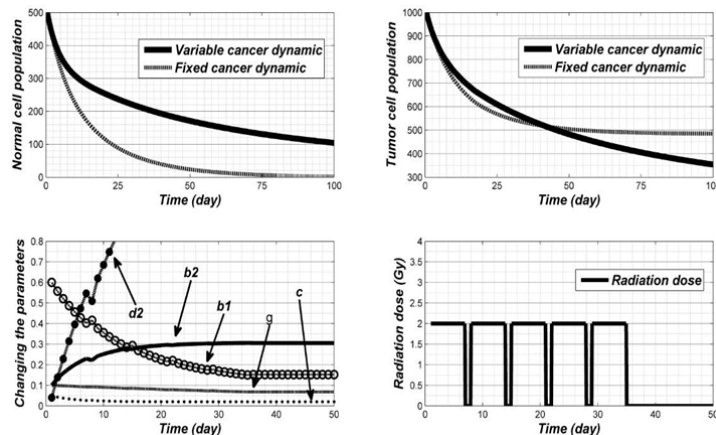
رفتار سیستم (دینامیک ثابت و متغیر) در طول درمان با استفاده از دوز شتابی ثابت در شکل ۳ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل قابل مشاهده است، هم جمعیت سلول‌های ثابت و هم جمعیت سلول‌های سرطانی در حال کاهش است. در این حالت، دوز تابش در هر پریود تا شروع دوره بعد، کاهش می‌یابد. نحوه تغییر پارامترها مشابه با قبل است.

جدول ۱- پارامترهای تخمین زده شده [۲۸،۲۲]

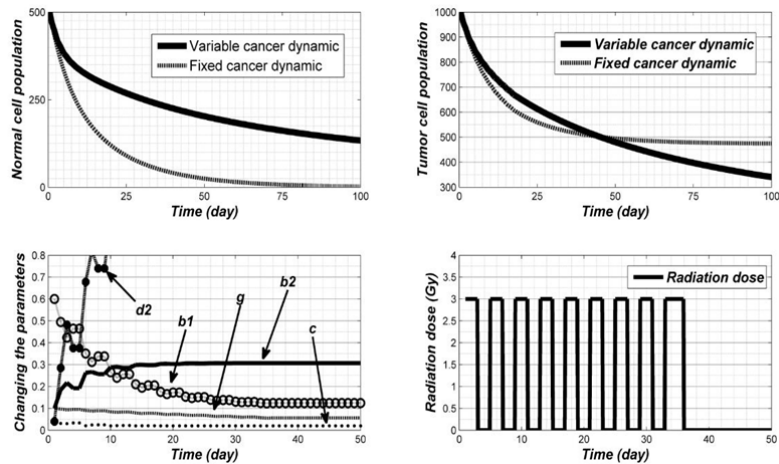
پارامتر	واحد	مقدار تخمینی
a_1	$week^{-1}$	۵
d_1	$week^{-1}$	۰/۱
c	$week^{-1}$	۰/۰۵
b_1	$week^{-1}$	۰/۶
a_2	$week^{-1}$	۶/۵
d_2	$week^{-1}$	۰/۰۴
b_2	$week^{-1}$	۰/۱
g	$week^{-1}$	۰/۱

جمعیت سلول‌های ثابت و هم جمعیت سلول‌های سرطانی در حال کاهش است. این بدان دلیل است که رادیودرمانی هم بر روی سلول‌های سالم و هم بر روی سلول‌های سرطانی تأثیر می‌گذارد. در این حالت رادیودرمانی با دوز ۲ و در طول ۳۵ روز اعمال می‌شود. تغییر پارامترهای سیستم در مدل با دینامیک متغیر نیز نشان داده شده است. همانطور که قابل مشاهده است، پارامتر d_2 که نشان دهنده نرخ مرگ سلول‌های سرطانی می‌باشد، افزایش پیدا کرده است. همچنین، پارامتر b_2 افزایش و پارامتر b_1 کاهش یافته است. به عبارت دیگر، سیستم ایمنی با استفاده از رادیودرمانی تقویت شده است و سلول‌های سالم در برابر سلول‌های سرطانی در رقابت بین خود، قدرت یافته‌اند. همانطور که قابل مشاهده است، پس از پایان ۳۵ روز رادیودرمانی، سیستم با دینامیک ثابت به حالت سرطانی بازمی‌گردد درحالی‌که سیستم با دینامیک متغیر به حالت سلامت می‌رود. به عبارت دیگر، در مدلسازی سیستم با دینامیک متغیر، جمعیت سلول‌های سرطانی به سمت صفر می‌رود و جمعیت سلول‌های سالم به مقداری غیرصفر می‌شود.

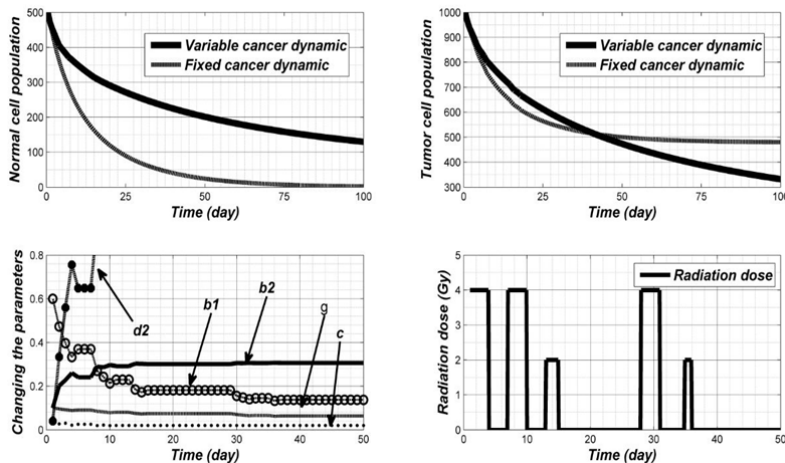
رفتار سیستم (دینامیک ثابت و متغیر) در طول درمان با استفاده از دوز ثابت هایپر در شکل ۲ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل قابل مشاهده است، هم جمعیت سلول‌های ثابت و هم جمعیت سلول‌های سرطانی در حال کاهش است. در این حالت، دوز تابش در ابتدا از دوز



شکل ۱- بالا چپ: دینامیک رفتار سلول‌های سالم در طول درمان با استفاده از دوز ثابت استاندارد. بالا راست: کاهش سلول‌های سرطانی در طول درمان. پایین چپ: تغییر پارامترهای سیستم در طول درمان. پایین راست: الگوی پروتکل تابش: ۵ دوز تابش در طول ۳۵ روز.



شکل ۲- بالا چپ: دینامیک رفتار سلول‌های سالم در طول درمان با استفاده از دوز هایپر ثابت. بالا راست: کاهش سلول‌های سرطانی در طول درمان. پایین چپ: تغییر پارامترهای سیستم در طول درمان. پایین راست: الگوی پروتکل تابش: ۹ دوز تابش در طول ۳۵ روز.



شکل ۳- بالا چپ: دینامیک رفتار سلول‌های سالم در طول درمان با استفاده از دوز شتابی ثابت. بالا راست: کاهش سلول‌های سرطانی در طول درمان. پایین چپ: تغییر پارامترهای سیستم در طول درمان. پایین راست: الگوی پروتکل تابش: ۵ دوز تابش در طول ۳۵ روز.

صورت نمایی کاهش می‌یابد. از این رو، نرخ تغییر پارامترها نیز کمتر است.

رفتار سیستم (دینامیک ثابت و متغیر) در طول درمان با استفاده از دوز میراشونده ثابت در شکل ۵ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل قابل مشاهده است، هم جمعیت سلول‌های ثابت و هم جمعیت سلول‌های سرطانی در حال کاهش است. در این حالت، نرخ تغییرات جمعیت سلول‌ها کمتر از قبل است. همچنین در هر پرپود، دوز تابش به

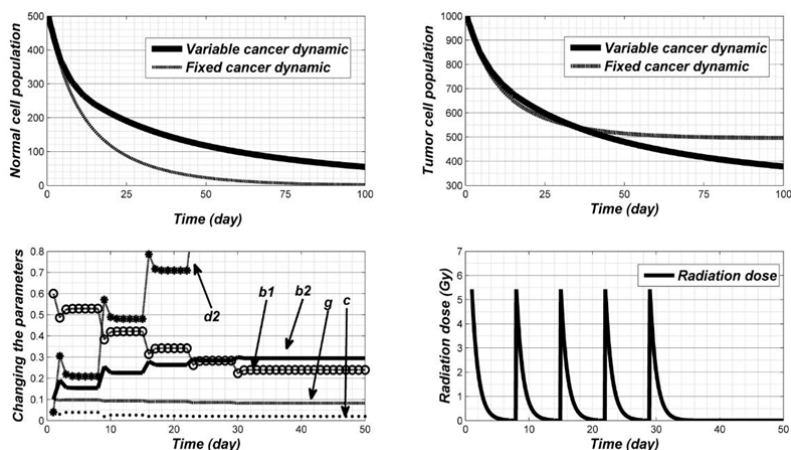
رفتار سیستم (دینامیک ثابت و متغیر) در طول درمان با استفاده از دوز میراشونده ثابت در شکل ۴ نشان داده شده است. همانطور که در این شکل قابل مشاهده است، هم جمعیت سلول‌های ثابت و هم جمعیت سلول‌های سرطانی در حال کاهش است. در این حالت، نرخ تغییرات جمعیت سلول‌ها کمتر از قبل است. همچنین در هر پرپود، دوز تابش به

طول درمان با استفاده از دوز میراشونده شتابی نشان داده است. در این حالت دوره بازیابی، در مقایسه با قبل، بیشتر در نظر گرفته می‌شود.

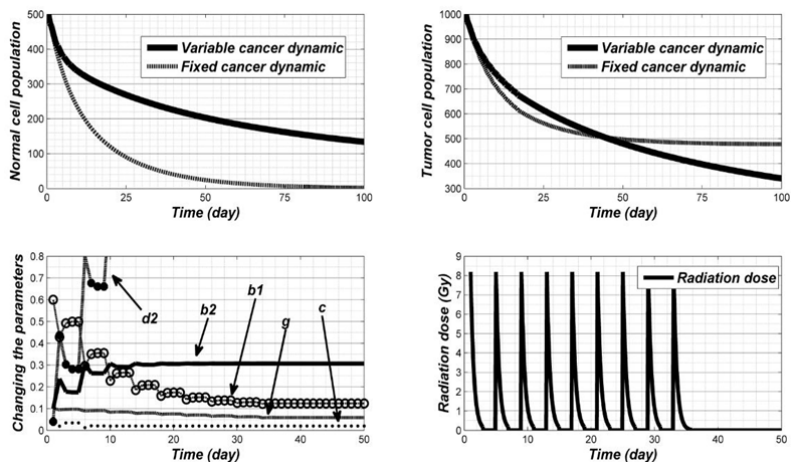
همانطور که در شکل‌های فوق نشان داده شده است، جمعیت سلول‌های سالم و سرطانی در طول اعمال ورودی درمانی (هم در سیستم با دینامیک ثابت و هم در سیستم با

حال کاهش است. در این حالت، دوز تابش در پی‌ریود افزایش و بازه زمانی اعمال آن کوتاه‌تر شده است. نحوه تغییر پارامترها سریعتر از حالت پروتکل میراشونده ثابت است. در مقایسه با قبل، جمعیت سلول‌های سالم بیشتر و جمعیت سلول‌های سرطانی کمتر است.

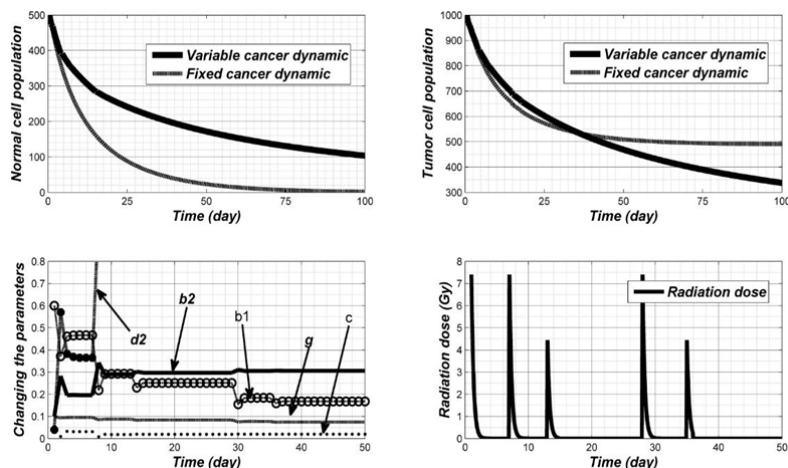
در شکل ۶، رفتار سیستم (دینامیک ثابت و متغیر) در



شکل ۴- بالا چپ: دینامیک رفتار سلول‌های سالم در طول درمان با استفاده از دوز میراشونده ثابت. بالا راست: کاهش سلول‌های سرطانی در طول درمان. پایین چپ: تغییر پارامترهای سیستم در طول درمان. پایین راست: الگوی پروتکل تابش: ۵ دوز تابش در طول ۳۵ روز.



شکل ۵- بالا چپ: دینامیک رفتار سلول‌های سالم در طول درمان با استفاده از دوز میراشونده هایپر. بالا راست: کاهش سلول‌های سرطانی در طول درمان. پایین چپ: تغییر پارامترهای سیستم در طول درمان. پایین راست: الگوی پروتکل تابش: ۹ دوز تابش در طول ۳۵ روز.

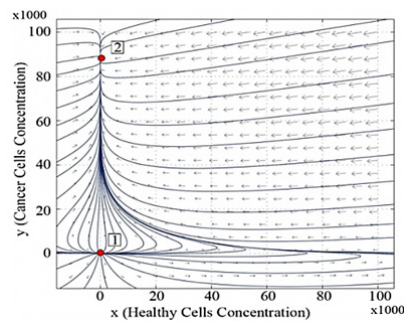


شکل ۶- بالا چپ: دینامیک رفتار سلول‌های سالم در طول درمان با استفاده از دوز میراشونده شتابی. بالا راست: کاهش سلول‌های سرطانی در طول درمان. پایین چپ: تغییر پارامترهای سیستم در طول درمان. پایین راست: الگوی پروتکل تابش: ۵ دوز تابش در طول ۳۵ روز.

در حالت سیستم با دینامیک متغیر، مسیر حرکت سیستم در انتهای رادیودرمانی، به دلیل تغییر در پارامترهای سیستم، به شکل ۸ تغییر پیدا می‌کند. در این حالت، نقطه تعادل ۳ تنها نقطه تعادل موجود در ربع اول است که یک نود پایدار است (گزاره ۱). در این حالت، پس از حذف ورودی (اتمام رادیودرمانی)، مسیر حرکت سیستم متناظر با حالت سلامت است و با شروع از هر شرایط اولیه، سیستم به حالت متناظر با سلامت (نقطه تعادل ۳) حرکت می‌کند. اما در حالت متناظر با دینامیک ثابت، مسیر حرکت سیستم پس از اتمام درمان به شکل ۷ بازمی‌گردد و با شروع از هر شرایط اولیه سیستم به سمت نقطه تعادل ۲ می‌رود و بیمار خواهد مرد. از این رو، تغییر در دینامیک سیستم باید به عنوان یک فاکتور اصلی در ارائه روش درمانی مدنظر قرار بگیرد. به عبارت دیگر، یک روش درمانی مناسب باید علاوه بر کاهش حجم تومور به اصلاح دینامیک سیستم نیز بپردازد.

باید به این نکته اشاره کرد که در طول درمان در سیستم با دینامیک متغیر، دینامیک سیستم از شکل ۷ (حالت متناظر با سرطان) به شکل ۸ (حالت متناظر با سلامت) تغییر می‌کند. در هر صورت، اگر طول درمان به طور کامل طی نشود، صفحه فاز سیستم مشابه با شکل ۹ خواهد بود که هر دو حالت متناظر با حالت سالم و حالت سرطانی وجود خواهند داشت. در این حالت، شرایط اولیه سیستم پس از

دینامیک متغیر) کاهش می‌یابد. اما پس از حذف ورودی درمانی (اتمام رادیودرمانی) سیستم با دینامیک ثابت به سمت حالت سرطانی بازمی‌گردد؛ یعنی جمعیت سلول‌های سالم به سمت صفر رفته ولی جمعیت سلول‌های سرطانی به سمت مقداری غیرصفر می‌رود؛ در حالیکه در سیستم با دینامیک متغیر سیستم به سمت حالت سالم می‌رود؛ یعنی جمعیت سلول‌های سالم به سمت مقداری غیرصفر رفته ولی جمعیت سلول‌های سرطانی به سمت صفر می‌رود. به عبارت دیگر، الگوی مسیر حرکت سیستم بیمار در ابتدای درمان مشابه با شکل ۷ می‌باشد. در این حالت، نقطه تعادل ۲ تنها نقطه تعادل در ناحیه اول صفحه فاز می‌باشد که یک نود پایدار است (گزاره ۱).



شکل ۷- مسیر حرکت سیستم در ابتدای رادیودرمانی

برای ارزیابی پروتکل‌های رادیودرمانی، جمعیت سلول‌های سالم و سرطانی در انتهای رادیودرمانی در جدول ۲ نشان داده شده است. بهترین پروتکل، پروتکلی است که تعداد سلول‌های سالم در انتهای آن بیشتر و تعداد سلول‌های سرطانی کمتر باشد. با توجه به نتایج، پروتکل شتابی ثابت از سایر پروتکل‌ها بهتر می‌باشد.

۶- نتیجه‌گیری

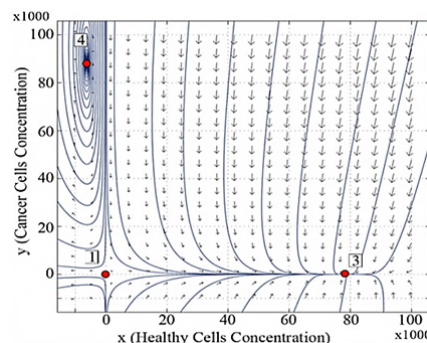
تغییر ماندگار در مشخصه‌های دینامیکی یک سیستم با اعمال ورودی در زمان محدود، موضوعی بسیار مهم و جذاب در مهندسی کنترل است. در این مقاله، شروط لازم و کافی جهت ایجاد تغییر ماندگار در دینامیک یک سیستم با استفاده از ورودی در زمان محدود مورد بررسی قرار گرفته است. این شرایط بیان می‌کند که سیستم باید غیرخطی باشد؛ همچنین مشتق زمانی برخی از پارامترهای سیستم وابسته به ورودی باشد. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که دامنه ورودی و مدت زمان اعمال آن، عوامل اصلی در تغییر این پارامترهای هستند. بر مبنای این دیدگاه، یک مدل ریاضی جدید، برای نشان دادن اندرکنش بین سلول‌های سالم و سرطانی در داخل بدن با تمرکز بر نقش ورودی بر روی دینامیک سیستم، ارائه شده است. به عبارت دیگر، اثر ورودی نه تنها بر روی متغیرهای حالت سیستم، بلکه بر روی دینامیک سرطان نیز می‌باشد. سپس، بر مبنای این مدل جدید، استراتژی‌های مختلف رادیودرمانی با استفاده از مدل دینامیک ثابت و دینامیک متغیر مقایسه شده‌اند و بهترین پروتکل انتخاب شده است. بر مبنای نتایج بدست آمده، پروتکل شتابی بهترین پروتکل می‌باشد. همچنین، پس از اتمام رادیودرمانی، بیمار بهبودی خود را باز یافته و سرطان به دلیل اصلاح انجام شده در دینامیک سیستم، بازمی‌گردد. بنابراین، تحلیل انجام شده در این مقاله پیشنهاد می‌کند که یک روش درمانی مناسب باید علاوه بر کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی، دینامیک سیستم نیز اصلاح گردد.

۷- علایم و نشانه‌ها

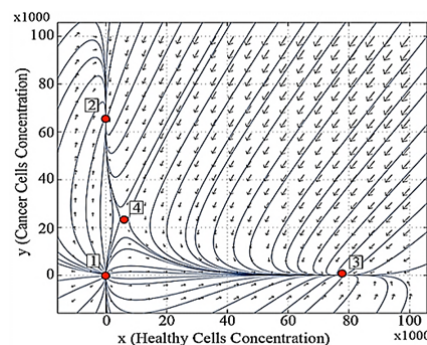
لیست نمادها

a_1	نرخ رشد سلول‌های سالم
d_1	اثر سلول‌های ایمنی در کشتن سلول‌های جهش یافته

اتمام درمان مشخص کننده حالت نهایی بیمار خواهد بود. اگر شرایط اولیه بیمار پس از حذف درمان در ناحیه جذب نقطه تعادل ۲ باشد بیمار خواهد مرد و اگر در ناحیه جذب نقطه تعادل ۳ باشد بیمار بهبود خواهد یافت.



شکل ۸- مسیر حرکت سیستم در انتهای رادیودرمانی در سیستم با دینامیک متغیر



شکل ۹- مسیر حرکت سیستم در طول رادیودرمانی در سیستم با دینامیک متغیر

جدول ۲- جمعیت سلول‌های سالم و سرطانی در انتهای رادیودرمانی در سیستم با دینامیک متغیر

پروتکل درمانی	تعداد سلول‌های سالم	تعداد سلول‌های سرطانی
دوز استاندارد ثابت	۲۶۵	۶۶۴
دوز هایپر ثابت	۲۹۰	۶۶۰
دوز شتابی ثابت	۳۲۵	۶۵۰
دوز استاندارد میراشونده	۲۲۵	۶۵۵
دوز هایپر میراشونده	۳۰۰	۶۷۱
دوز شتابی میراشونده	۲۷۲	۶۶۴

- [3] Swierniak A, Kimmel M, Smieja J (2009) Mathematical modeling as a tool for planning anticancer therapy. *Eur J Pharmacol* 625: 108–121.
- [4] Shi J, Alagoz O, Erenay FS, Su Q (2011) A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning. *Ann Oper Res* 10: 1–26.
- [5] Itik M, Salamci MU, Banks SP (2010) SDRE optimal control of drug administration in cancer treatment. *Turk J Electr Eng Co* 18: 715–729.
- [6] Batmani Y, Khaloozadeh H (2012) Optimal chemotherapy in cancer treatment: state dependent Riccati equation control and extended Kalman filter. *Optim Contr Appl Met* 34: 562–577.
- [7] Ledzewicz U, Naghnaeian M, Schättler H (2012) Optimal response to chemotherapy for a mathematical model of tumor-immune dynamics. *J Math Biol* 64: 557–577.
- [8] Ledzewicz U, Marriott J, Maurer H, Schättler H (2010) Realizable protocols for optimal administration of drugs in mathematical models for anti-angiogenic treatment. *Math Med Biol* 27: 157–179.
- [9] D’Onofrio A (2005) A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: mathematical analysis and biomedical inferences. *Physica D* 208(3–4): 220–235.
- [10] Swierniak A, Ledzewicz U, Schättler H (2003) Optimal control for a class of compartmental models in cancer chemotherapy. *Int J Appl Math Comput Sci* 13: 357–368.
- [11] Ledzewicz U, Naghnaeian M, Schättler H (2011a) An optimal control approach to cancer treatment under immunological activity. *Appl Math* 38(1): 17–31.
- [12] Ledzewicz U, Naghnaeian M, Schättler H (2011b) Dynamics of tumor-immune interactions under treatment as an optimal control problem. *Discret Contin Dyn S*: 971–980.
- [13] Moradi H, Vossoughi G, Salarieh H (2013) Optimal robust control of drug delivery in cancer chemotherapy: A comparison between three control approaches. *Comput Meth Prog Bio* 112: 69–83.
- [14] Zeng ZJ, Li JH, Zhang YJ, Zhao ST (2013) Optimal combination of radiotherapy and endocrine drugs in breast cancer treatment. *Cancer Radiother* 17(3): 208–214. doi:10.1016/j.canrad.2013.01.014.
- [15] Ghaffari A, Naserifar N (2010) Optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Comput Biol Med* 40(3): 261–270.
- [16] Bertuzzi A, Bruni C, Papa F, Sinisgalli C (2012) Optimal solution for a cancer radiotherapy problem. *J Math Biol* 66(1-2): 311–349.
- بخشی از سلول‌های سالم که ژن آن‌ها به دلیل استرس‌های بیرونی غیرفعال شده است c
- غیرفعال شدن سلول‌های NK توسط سلول‌های سرطانی b_1
- نرخ رشد سلول‌های سرطانی a_2
- اثر سلول‌های ایمنی در کشتن سلول‌های سرطانی d_2
- نرخ مرگ سلول‌های سرطانی توسط NK b_2
- نرخ رقابت بین سلول‌های سالم و سرطانی g
- ظرفیت سلول‌های سالم K_1
- ظرفیت سلول‌های سرطانی K_2
- پارامتر نشان‌دهنده بیشینه ظرفیت K
- جمعیت سلول‌های سالم x
- جمعیت سلول‌های سرطانی y
- ورودی خارجی به سیستم $u(t)$
- زمان t
- دینامیک سیستم آزاد قبل از اعمال ورودی $f(x)$
- دینامیک سیستم آزاد پس از اعمال ورودی $g(x)$
- دینامیک سلول‌های سالم $f_1(x, y)$
- دینامیک سلول‌های سرطانی $f_2(x, y)$
- علائم یونانی**
- α پارامترهایی از سیستم که متاثر از ورودی نمی‌باشند
- β پارامترهایی از سیستم که متاثر از ورودی می‌باشند
- $\varphi(t)$ ورودی زمان محدود
- $\psi(t)$ ورودی زمان محدود
- پانویس**
- * نشان دهنده مشتق نسبت به زمان است.
- مراجع**
- [1] American Cancer Society (2014) Cancer Facts and Figures 2014. American Cancer Society Inc, Atlanta, USA.
- [2] Abbas AK, Lichtman AH (2010) Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 3rd edn. Elsevier - Health Sciences Division, Philadelphia, USA.

- vaccine therapy and chemotherapy: state dependent Riccati equation control. *J appl Math*. doi:10.1155/2014/363109.
- [26] Ghaffari A, Nazari M, Bahmaie B, Khazaei M (2014) How finite duration inputs are able to change the dynamics of a system: Application to finite duration cancer treatment. Paper presented at the ISME, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran.
- [27] Cushing JM (1977) *Integro differential Equations and Delay Models in Population Dynamics*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. doi:10.1007/978-3-642-93073-7.
- [28] Freedman HI, Pinho STR (2009) Stability criteria for the cure state in a cancer model with radiation. *Nonlinear Anal-Theor* 10: 2709–2715.
- [29] Sachs RK, Hlatky LR, Hahnfeldt P (2001) Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Math Comput Model* 33: 1297–1305.
- [30] We X, Guo C (2010) Global existence for a mathematical model of the immune response to cancer. *Nonlinear Anal-Theor* 11(5): 3903–3911. doi:10.1016/j.nonrwa.2010.02.017.
- [31] Hirata Y, Bruchovsky N, Aihara K (2010) Development of a mathematical model that predicts the outcome of hormone therapy for prostate cancer. *J Theor Biol* 264: 517–527.
- [32] Kuang Y, Nagy JD, Elser JJ (2004) Biological stoichiometry of tumor dynamics: mathematical models and analysis. *Dyn Contin Discret I* 4(1): 221–240.
- [33] Heng HHQ, Stevens JB, Bremer SW, Ye KJ, Liu G, Ye CJ (2010) The Evolutionary Mechanism of Cancer. *J Cell Biochem* 109(6): 1072–1084.
- [17] Noble S, Sherer E, Hannemann R, Ramkrishna D, Vik T, Rundell A (2010) Using adaptive model predictive control to Customize maintenance therapy chemotherapeutic dosing for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Theor Biol* 264: 990–1002.
- [18] Engelhart M, Lebedz D, Sager S (2010) Optimal control of selected chemotherapy ODE models: a view on the potential of optimal schedules and choice of objective function. *Math Biosci* 229: 123–134.
- [19] Nazari S, Basirzade H (2014) Natural Killer or T-lymphocyte Cells: which is the Best Immune Therapeutic Agent for Cancer? An Optimal Control Approach. *Int J Control Autom* 12(1): 84–92.
- [20] Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (2003) *Robbins Basic Pathology*. 7th edn. W.B. Saunders Co, Philadelphia, USA.
- [21] Klein CA, Hölzel D (2006) Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet signal cell genomics. *Cell Cycle* 5(15): 1788–1798.
- [22] Ghaffari A, Khazaei M (2012) Cancer dynamics for identical twin brothers. *Theor Biol Med Model* 9: 1–13.
- [23] De Pillis LG, Gu W, Radunskaya AE (2006) Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *J Theor Biol* 238: 841–862.
- [24] Ghaffari A, Nazari M, Arab F (2014) Suboptimal mixed vaccine and chemotherapy in finite duration cancer treatment: State dependent riccati equation control. *J Braz Soc Mech Sci*. doi:10.1007/s40430-014-0172-9.
- [25] Ghaffari A, Nazari M, Arab F (2014) Optimal finite cancer treatment duration by using mixed