



درمان فازی بهینه سرطان غیر هوچکین در بیمار مبتلا به ایدز با استفاده از درمان ترکیبی

مصطفی نظری^۱، متینه فرخی^{۲*} و مرتضی نظری^۳^۱ استادیار، دانشگاه صنعتی شاهرود، دانشکده مهندسی مکانیک و مکترونیک، شاهرود، ایران^۲ دانشجوی، دانشگاه صنعتی شاهرود، دانشکده مهندسی مکانیک و مکترونیک، شاهرود، ایران^۳ دکتری، دانشگاه صنعتی شاهرود، دانشکده علوم ریاضی، شاهرود، ایران

مقاله مستقل، تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۱۶؛ تاریخ بازنگری: ۱۳۹۸/۰۱/۱۳؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۰۵

چکیده

دومین مورد در بین کلیه سرطان‌ها، سرطان غیرهوچکین مرتبط با ایدز است. روش درمانی پیشنهادی باید در کوتاه‌ترین مدت ممکنه انجام گیرد، زیرا با طولانی شدن طول دوره درمان، هم توانایی سیستم ایمنی بیمار کاهش می‌یابد و هم مقاومت دارویی نسبت به درمان ایجاد خواهد شد. مشاهده شده است که در بسیاری اوقات سیستم ایمنی بدن به تنهایی و بدون دخالت درمان خارجی قادر به حذف سلول‌های سرطانی در بدن است. با توجه به نکات بیان شده، در این مقاله مدلی جدید برای درمان سرطان مرتبط با ایدز در طول درمان توسعه داده شده است. برای این منظور از درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی استفاده شده است که شیمی‌درمانی موظف به کنترل رشد سلول‌های سرطانی و ایمنی‌درمانی، موظف به اصلاح دینامیک ناپایدار سیستم است. برای بررسی چگونگی اصلاح دینامیک سیستم به بررسی نقاط تعادل، پایداری آن‌ها و پدیده انشعاب در سیستم پرداخته شده است؛ همچنین، برای ارائه دوز بهینه شیمی‌درمانی و در نظر گرفتن شرایط سنی بیمار، از ترکیب روش SDRE و فازی استفاده شده است. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان دهنده موثر بودن روش پیشنهادی در درمان سرطان است. نشان داده شده است که اصلاح دینامیک سیستم با تغییر روی پارامترهای سیستم، بخش اصلی در درمان سرطان است.

کلمات کلیدی: سرطان غیرهوچکین مرتبط با ایدز؛ کنترل بهینه SDRE؛ شیمی‌درمانی؛ ایمنی‌درمانی.

Fuzzy optimal treatment of AIDS-related non-Hodgkin's cancer

M. Nazari^{1,*}, M. Farrokhi², M. Nazari³¹ Assis. Prof., Mech. Eng., Shahrood Univ. of Tech., Shahrood, Iran.² MSc student., Mech. Eng., Shahrood Univ. of Tech., Shahrood, Iran.³ PhD., Math. Sci., Shahrood Univ. of Tech., Shahrood, Iran.

Abstract

The Aids-related non-Hodgkin's lymphomas are the second most frequent cancer. A proposed treatment strategy should be implemented as short as possible. A long time treatment protocol not only devitalizes the immune system but also cause to drug resistance. It is observed in many cases that the immune system is able to diminish the tumor cells without any external treatment. Based on these, an extended model for cancer during the treatment has been proposed. A mixed chemo-immunotherapy proposed which the chemotherapy limits the tumor cell growth and the immunotherapy modifies the dynamics of the system. Hence, the equilibrium points of the system, their stabilities and the bifurcation of the system investigated. In order to obtain an optimal dose and considering the conditions of a patient the SDRE method combined with a fuzzy system. The simulation results show an efficient treatment should not only reduce the population of cancer cells but also must modify the dynamics of the system.

Keywords: Chemotherapy; Immunotherapy; Fuzzy System; SDRE Method.

۱- مقدمه

سرطان در بسیاری حالات پس از درمان، عود می‌کند. در این مقاله برای غلبه بر این مشکل، یک روش بهینه برای درمان پیشنهاد خواهد شد؛ به طوری که پس از توقف دارودهی، بیمار سلامت خود را بازیافته و بیماری بازمی‌گردد. این روش تا کنون روی بیمار سرطان غیرهوچکین مبتلا به ایدز بررسی نشده است. کارهای انجام شده در قبل، صرفاً روی سرطان تنها بوده است [۶،۷]. ساختار مقاله در ادامه به صورت زیر خواهد بود. در قسمت آتی مدل ریاضی حاکم بر سرطان با حضور ویروس HIV توصیف خواهد شد. سپس دینامیک آزاد سیستم، مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت. سپس روش درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی، توصیف و تئوری کنترل بهینه SDRE بیان می‌شود. در بخش نتایج، شبیه‌سازی روی دو بیمار جوان و کهنسال، مورد ارزیابی قرار گرفته است. در انتها نیز نتیجه‌گیری ارائه شده است.

۲- مدل ریاضی سیستم

در این مقاله جهت ارائه روش درمانی‌ای که بتواند سرطان را درمان کند، مدل ارائه شده در [۵] با افزودن عبارت مربوط به ایمنی‌درمانی توسعه داده شده است. متغیرهای حالت استفاده شده در این مدل، در جدول ۱ توصیف شده‌اند.

جدول ۱- متغیرهای حالت سیستم بدون درمان

متغیر حالت	توصیف	واحد
M_1	چگالی ماکروفاژ مرتبط با التهاب تومور	سلول بر میلی‌لیتر
M_2	چگالی ماکروفاژ مرتبط با ضدالتهاب تومور	سلول بر میلی‌لیتر
T_4	چگالی سلول‌های CD4+T غیرآلوده	سلول بر میلی‌لیتر
T_4^i	چگالی سلول‌های CD4+T آلوده	سلول بر میلی‌لیتر
V	چگالی HIV	ویروس بر میلی‌لیتر
T_8	چگالی سلول‌های CD8+T	سلول بر میلی‌لیتر
C	چگالی سلول‌های سرطانی	سلول بر میلی‌لیتر

ویروس نقص سیستم ایمنی بدن^۱ (HIV) منجر به ایجاد اختلال در سیستم ایمنی بدن با تاثیر روی لمفوسیت‌های CD4+T می‌شود [۱]. این اختلال باعث می‌شود که بیمار دارای ایدز^۲ در مقابل عفونت‌ها آسیب‌پذیرتر باشند. بیماران دارای عفونت HIV، صد برابر افراد سالم دچار سرطان سیستم ایمنی و ۴۰۰ برابر افراد سالم، دچار سرطان سارکوم کاپوسی می‌شوند. لنفوم غیرهوچکین مرتبط با ایدز،^۳ دومین مورد فراوان سرطان است و عامل مرگ تقریباً ۱۶ درصد از افراد مبتلا به ایدز است [۲]. ارائه مدلی از دینامیک ناشی از حضور همزمان ایدز و سرطان، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ زیرا انواع مختلفی از سرطان‌ها وجود دارند که مرتبط با حضور بیماری ایدز در بیمار است. هاشمی و همکاران، مدلی از تقابل سلول‌های سرطانی و سالم در بدن با در نظر گرفتن اثرات یک ویروس نقص سیستم ایمنی بدن ارائه کردند [۳]. در این مدل سلول‌های سرطانی، سلول‌های کشنده طبیعی^۴، سلول‌های موثر^۵، سیتوکین IL2، ویروس نقص سیستم ایمنی و غلظت داروی شیمی‌درمانی در نظر گرفته شده است. در مدل‌های معادلات دیفرانسیل معمولی و معادلات دیفرانسیل تاخیردار برای بررسی تقابل سیستم ایمنی و سرطان در محیط vivo با حضور سلول‌های CD4+T، سلول‌های موثر ویروسی و ذرات آزاد ویروسی ارائه شده است [۴]. در [۵] یک مدل برای توصیف سرطان غیرهوچکین در حضور ویروس HIV با در نظر گرفتن درمان HIV و شیمی‌درمانی ارائه شده است.

در این مقاله با بررسی دینامیک سیستم حول نقاط تعادل به ارائه روشی جدید جهت درمان سرطان در حضور HIV ارائه شده است. برای این منظور، از درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی استفاده شده است. رفتار کیفی سیستم‌های دینامیکی ممکن است، به دلیل تغییرات در پارامترهای آنها شدیداً تغییر کند.

¹ Human Immunodeficiency Virus

² AIDS

³ AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma

⁴ Natural Killer Cells

⁵ Effector Cells

ویروسی است. ϵ_p نشان دهنده اثر داروی PI است که آن نیز عددی بین صفر و یک است. μ_v نرخ مرگ طبیعی ویروس‌ها را نشان می‌دهد. نرخ رشد سلول‌های $CD8^+T$ به واسطه سیتوکین IL12 در نظر گرفته شده است که به واسطه وجود سیتوکین IL10 دارای حد اشباع است. نرخ از بین رفتن این سلول‌ها برابر با μ_4 در نظر گرفته شده است. دینامیک حاکم بر سلول‌های سرطانی با عبارت $rC^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0}\right)^{\frac{1}{4}}\right)$ نشان داده شده است که دارای حد اشباع C_0 است. نرخ مرگ سلول‌های سرطانی به واسطه سلول‌های CTL با نرخ β_3 است.

۳- رفتار آزاد سیستم

۳-۱- نقاط تعادل سیستم

با توجه به اینکه هدف این مقاله درمان سرطان می‌باشد، نقاط تعادل را به دو گروه نقاط تعادل سالم و نقاط تعادل سرطانی تقسیم‌بندی می‌شوند. نقاط تعادل سالم، نقاط تعادلی هستند که تعداد سلول‌های سرطانی در آن صفر در نظر گرفته می‌شود.

با صفر قرار دادن روابط ۱ و ۲ خواهیم داشت:

$$M_1^* = \frac{\sigma_1}{(\Lambda + \sigma_2 C^*)} \quad (8)$$

$$M_2^* = \frac{\sigma_3 + \sigma_4 C^*}{(\Lambda + \sigma_2 C^*)} \quad (9)$$

که:

$$\begin{aligned} \sigma_1 &= (v + k_2)s_1 + vs_2, \\ \Lambda &= k_1(v + k_2), \sigma_2 = k_2\gamma_c, \\ \sigma_3 &= k_1s_2, \sigma_4 = (s_1 + s_2)\gamma_c \end{aligned} \quad (10)$$

با صفر قرار دادن معادله ۶، رابطه ۱۱ بدست می‌آید:

$$V^* = \frac{(1 - \epsilon_p)N\delta_2 T_4^*}{\mu_v} \quad (11)$$

با جایگذاری ۱۱ در ۴، رابطه ۱۲ بدست می‌آید:

$$T_4^* \left(\frac{(1 - \epsilon_p)(1 - \epsilon_r)\mu_2 N\delta_2 T_4^*}{\mu_v} - \mu_5 \right) = 0 \quad (12)$$

بنابراین:

$$T_4^* = 0 \text{ or } T_4^* = \frac{\mu_5 \mu_v}{(1 - \epsilon_p)(1 - \epsilon_r)\mu_2 N\delta_2} \quad (13)$$

از این رو:

معادلات حاکم بر سیستم در غیاب درمان به صورت زیر می‌باشند.

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - k_1 M_1 + vM_2 - \gamma_c C M_1 \quad (1)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + \gamma_c C M_1 - k_2 M_2 - vM_2 \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_4}{dt} &= s_3 + \frac{\gamma_1 M_1^2}{K_{10} + \gamma_2 M_2} + \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4^2}{K_2 + \gamma_3 T_4} \\ &\quad - (1 - \epsilon_r)\mu_2 VT_4 - \mu_1 T_4 \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{dT_4^i}{dt} = (1 - \epsilon_r)\mu_2 VT_4 - \mu_5 T_4^i \quad (4)$$

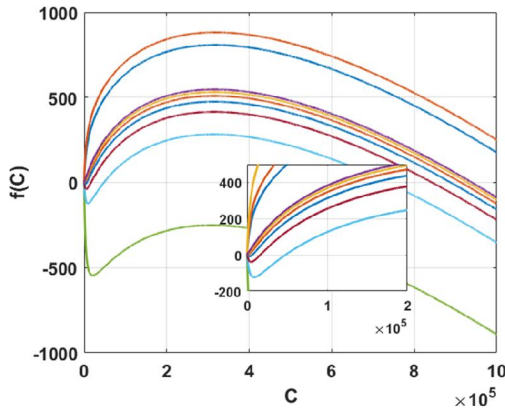
$$\frac{dT_8}{dt} = \epsilon \frac{\gamma_1 M_1}{K_{10} + \gamma_2 M_2} + \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4 T_8}{K_2 + \gamma_3 T_4} - \mu_4 T_8 \quad (5)$$

$$\frac{dV}{dt} = (1 - \epsilon_p)N\delta_2 T_4^i - \mu_v V \quad (6)$$

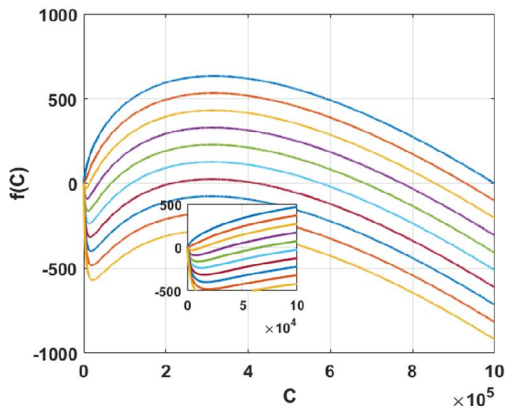
$$\frac{dC}{dt} = rC^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0}\right)^{\frac{1}{4}}\right) - \beta_3 CT_8 \quad (7)$$

در این مدل نرخ رشد ماکروفاژها به ترتیب برابر با s_1 و s_2 در نظر گرفته شده است. نرخ مرگ طبیعی ماکروفاژها متناسب با جمعیت آن‌ها با نرخ‌های k_1 و k_2 در نظر گرفته شده است. نرخ تبدیل ماکروفاژ M_1 به M_2 ، برابر با $\gamma_c C M_1$ است که ناشی از اثرات سیتوکین‌های $TGF - \beta$ و IL6 می‌باشد؛ همچنین، تبدیل ماکروفاژ M_2 به M_1 با نرخ ثابت v فرض شده است. سلول‌های $CD4^+T$ به دو دسته سالم و آلوده تقسیم‌بندی شده‌اند که معادلات حاکم بر رفتار هریک به صورت جداگانه آورده شده است. سلول‌های $CD4^+T$ با نرخ ثابت s_3 رشد می‌کنند؛ همچنین این سلول‌ها با استفاده از سیتوکین IL2 تحریک به رشد می‌شوند که در عبارت‌های دوم و سوم مربوط به این سلول‌ها نشان داده است. سیتوکین IL10، مانع از چنین رشدی می‌شود که اثر آن به صورت عبارت اشباع-کننده حد رشد نشان داده شد است. μ_1 نشان دهنده نرخ مرگ طبیعی این نوع سلول‌ها است. عبارت چهارم در معادله ۳، نشان دهنده نرخ ویروسی شدن این سلول‌ها است. ϵ_r نشان دهنده اثر داروی RTI روی سلول‌های ویروسی است که عددی بین صفر و یک می‌باشد. μ_5 نشان دهنده نرخ مرگ طبیعی سلول‌های $CD4^+T$

سرطانی در تقابل با سلول‌های CD8+T، در شکل‌های ۱ و ۲ بررسی شده است.



شکل ۱- نمودار تابع $f(C)$ بر حسب μ_4 از 0.001 تا 0.002 .



شکل ۲- نمودار تابع $f(C)$ بر حسب β_3 از 10^{-9} تا 5×10^{-3} .

در شکل ۱ نمودار تابع $f(C)$ سیستم برحسب تغییرات پارامتر μ_4 نشان داده است. همانطور که مشاهده می‌شود، تعداد ریشه‌های تابع $f(C)$ از یک ریشه (نقطه تعادل بدون تومور در $C = 0$) تا سه ریشه تغییر می‌کند. به عبارت دیگر با تغییر در نرخ مرگ طبیعی سلول‌های CD8+T، سیستم ممکن است، در سلامت کامل (تنها یک ریشه) و یا درحالت سرطانی قرار داشته باشد. نمودار تابع $f(C)$ با تغییر در پارامتر β_3 نیز مشابه با قبل است که در

$$T_4^* = \frac{\mu_5 \mu_v}{(1 - \varepsilon_p)(1 - \varepsilon_r)\mu_2 N \delta_2} \quad (14)$$

فرض $T_4^{i*} = 0$ نشان دهنده حالت سرطانی سیستم در زمانی است که بیماری ایدز وجود ندارد. از آنجایی که در این مقاله به بررسی درمان سرطان با وجود بیماری ایدز می‌پردازیم، این حالت در نظر گرفته نمی‌شود. با استفاده از رابطه ۳، رابطه ۱۵ بدست می‌آید:

$$V^* = \frac{S_3 + \frac{\gamma_1 M_1^2}{K_{10} + \gamma_2 M_2^*} + \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4^2}{K_2 + \gamma_3 T_4^*} - \mu_1 T_4^*}{(1 - \varepsilon_r)\mu_2 T_4^*} \quad (15)$$

با توجه به رابطه ۴، رابطه ۱۶ بدست می‌آید:

$$T_4^{i*} = \frac{\mu_5 V^*}{(1 - \varepsilon_r)N \delta_2 T_4^*} \quad (16)$$

و با استفاده از رابطه ۵، رابطه ۱۷ بدست می‌آید:

$$T_8^* = \frac{\frac{\varepsilon \gamma_1 M_1^*}{K_{10} + \gamma_2 M_2^*}}{\mu_4 - \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4^*}{K_2 + \gamma_3 T_4^*}} \quad (17)$$

با مساوی صفر قرار دادن معادله ۷ خواهیم داشت:

$$f(C) = C \left[r C^{-\frac{1}{4}} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \beta_3 T_8^* \right] = 0$$

$$\Rightarrow C^* = 0$$

$$\text{or } r C^{-\frac{1}{4}} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right)^{\frac{1}{4}} - \beta_3 T_8^* = 0 \quad (18)$$

حالت مربوط به $C^* = 0$ مربوط به نقطه تعادل بدون تومور است. با قرار دادن $C^* = 0$ در روابط فوق، نقطه تعادل بدون تومور بدست می‌آید. با حل معادله دوم در رابطه ۱۸، تعداد سلول‌های سرطانی مربوط به نقاط تعادل سرطانی بدست می‌آید.

۳-۲- پدیده انشعاب

در ادامه به بررسی تغییر در دینامیک سیستم ناشی از تغییر در پارامترهای سیستم می‌پردازیم. تغییر شدید در دینامیک سیستم ناشی از تغییرات کوچک در پارامترهای سیستم، انشعاب نامیده می‌شود. در این مقاله به بررسی تغییر در پارامترهای مربوط به سیستم ایمنی بدن می‌پردازیم. پدیده انشعاب به ازای تغییر در پارامترهای نرخ مرگ طبیعی سلول‌های CD8+T و نرخ مرگ سلول‌های

جدول ۲- مقدار تخمینی پارامترهای سیستم [۸]

مقدار	توصیف	نام پارامتر
40	نرخ رشد M_1	s_1
20	نرخ رشد M_2	s_2
1.0×10^4	نرخ رشد $CD4^+$	s_3
0.02	نرخ مرگ M_1	k_1
8×10^{-3}	نرخ مرگ M_2	k_2
5×10^{-2}	نرخ تبدیل ماکروفاژها	v
0.1245	نرخ رشد سلول‌های T با IL2ها	β_2
$10^{-5} \sim 10^{-9}$	نرخ مرگ سلول‌های سرطانی	β_3
1.9×10^7	ثابت اشباع رشد IL2ها	K_2
2.4×10^7	ثابت اشباع رشد IL10ها	K_{10}
0.4	پارامتر اصلاح داروی ایدز	ϵ
0.01	نرخ مرگ $CD4^+$ های غیرویروسی	μ_1
2×10^{-8}	نرخ سرایت $CD4^+$ ها توسط ویروس	μ_2
0.02	نرخ مرگ $CD8^+$ ها	μ_4
2	نرخ مرگ ویروس‌ها	μ_v
0.2	نرخ مرگ $CD4^+$ های ویروسی	μ_5
0.2	نرخ تحریک ویروس‌ها به واسطه $CD4^+$ های ویروسی	δ_2
0.15	نرخ تکثیر سرطان	r
10^6	حد اشباع سلول‌های سرطانی	C_0
500	تعداد ویروس‌های رها شده توسط $CD4^+$ های ویروسی	N
0.5	ثابت تاثیر داروی HIV	ϵ_r
0.5	ثابت تاثیر داروی HIV	ϵ_p
0.6	نرخ تاثیر داروی شیمی‌درمانی	$K_{M1}, K_{M2}, K_{T4}, K_{T4}^i, K_{T8}, K_C$
0.9	نرخ حذف اثر داروی شیمی‌درمانی	d_D
3.56×10^{-9}	---	γ_C
2.52×10^4	---	γ_1
10^{-4}	---	γ_2
0.5	---	γ_3
0.003	حد اشباع پارامتر β_3	k_{β_3}
0.02	حد اشباع پارامتر μ_4	k_{μ_4}
1	ضریب اثر واکسن روی پارامتر β_3	μ_{β_3}
1	ضریب اثر واکسن روی پارامتر μ_4	μ_{μ_4}
0.9	ضریب میرایی داروی شیمی‌درمانی	d_D

مشتق پذیر نمی‌باشد، از روش خطی‌سازی لیاپانوف نمی‌توان استفاده کرد. برای ارزیابی پایداری نقطه تعادل بدون تومور ابتدا مقدماتی را در رابطه با دینامیک سیستم بیان خواهیم کرد.

لم ۱: در معادله دیفرانسیل $\dot{\psi} = K - H(t)\psi$ که در آن $K \in R^+$ و $H(t): R \rightarrow R^+$ است؛ ناحیه $\psi \geq 0$ ناورد است.

اثبات: فرض می‌کنیم $\psi(0) \geq 0$ با انتگرالگیری از معادله دیفرانسیل داریم:

$$\psi(t) = \psi(0)e^{-\int_0^t H(s)ds} + e^{-\int_0^t H(s)ds} \int_0^t K e^{\int_0^s H(s)ds} ds \quad (22)$$

با توجه به مثبت بودن تابع $H(t)$ و همچنین مثبت بودن ثابت K داریم: $\psi(t) \geq 0$ بنابراین چنانچه شرایط اولیه سیستم در $\psi \geq 0$ باشد، همچنان در همین ناحیه باقی خواهد ماند. ■

لم ۲: در نامعادله دیفرانسیل $\dot{\psi} \leq K - A\psi$ که در آن $K, A \in R^+$ داریم:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} \psi(t) \leq \frac{K}{A} \quad (23)$$

اثبات: پاسخ معادله دیفرانسیل خطی $\dot{\psi} = K - A\psi$ فوق به صورت رابطه (۲۴) است:

$$\psi(t) = \frac{K}{A} + \left(\psi(0) - \frac{K}{A} \right) e^{-At} \quad (24)$$

بنابراین با توجه به شرط نامساوی در معادله دیفرانسیل و همچنین مثبت بودن A ، قضیه اثبات می‌شود. ■

حال با استفاده از لم ۱ نشان خواهیم داد که چنانچه شرایط اولیه سیستم به لحاظ فیزیولوژیکی قابل قبول باشد (مثبت باشند)، رفتار سیستم به لحاظ فیزیولوژیکی قابل قبول خواهد بود.

قضیه ۱: بخش مثبت فضای حالت در معادلات آزاد سیستم (معادلات ۱ تا ۷) ناورد است.

اثبات: برای اثبات این موضوع باید نشان دهیم، چنانچه شرایط اولیه سیستم، همگی مثبت باشند؛ آنگاه پاسخ سیستم همچنان مثبت می‌ماند. در معادله دیفرانسیل ۱ با فرض $\gamma_C = \gamma(t)$ داریم:

شکل ۲ نشان داده شده است؛ بنابراین با تقویت سیستم ایمنی بدن می‌توان به حالتی دست یافت که خود سیستم ایمنی بدن بدون کمک هیچ درمان خارجی‌ای، قادر به حذف تمامی سلول‌های سرطانی در بدن باشد. هدف نهایی در درمان باید به گونه‌ای باشد که سیستم ایمنی بدن به تنهایی قادر به حذف سلول‌های سرطانی در بدن باشد.

۳-۳- تحلیل پایداری

برای بررسی پایداری سیستم از روش خطی‌سازی لیاپانوف استفاده می‌کنیم. ماتریس ژاکوبین سیستم با استفاده از معادلات ۱ تا ۷ در نقطه تعادل $E = (M_1^*, M_2^*, T_4^*, T_4^{i*}, T_8^*, V^*, C^*)$ به صورت ۱۹ است.

$$A = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{17} \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & J_{27} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} & 0 & 0 & J_{36} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 & J_{46} & 0 \\ J_{51} & J_{52} & J_{53} & 0 & J_{55} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & J_{64} & 0 & J_{66} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & J_{75} & 0 & J_{77} \end{bmatrix} \quad (19)$$

به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، سیستم دارای دو نقطه تعادل است. نقطه تعادل سرطانی و نقطه تعادل بدون تومور. نقطه تعادل سرطانی، در رابطه ۲۰ نشان داده شده است.

$$E = (M_1^*, M_2^*, T_4^*, T_4^{i*}, T_8^*, V^*, C^*) = (11.62, 74.71, 4.3 \times 10^5, 7352, 0.2048, 3.67 \times 10^5, 10^6) \quad (20)$$

با قرار دادن مقادیر فوق در ماتریس ژاکوبین سیستم، مقادیر ویژه سیستم حول نقطه تعادل سرطانی به صورت ۲۱ خواهد بود:

$$\lambda_1 = -1423, \lambda_2 = -356.6, \lambda_3 = -2.660, \lambda_{4,5} = -0.0106 \pm 0.0303j, \lambda_6 = -0.0080, \lambda_7 = -0.02866 \quad (21)$$

بنابراین با پارامترهای داده شده در جدول ۱، نقطه تعادل سرطانی سیستم پایدار است. برای نقطه تعادل بدون تومور، ماتریس ژاکوبین با جایگذاری $C^* = 0$ بدست می‌آید. باتوجه به اینکه ماتریس ژاکوبین در این نقطه

برای سلول‌های CD4⁺T رابطه (۳۴) محاسبه شده است:

$$\begin{aligned} \frac{d(T_4 + T_4^i)}{dt} &= s_3 + \frac{\gamma_1 M^2}{K_{10} + \gamma_2 M} \\ &+ \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} T_4 - \mu_1 T_4 - \mu_5 T_4^i \\ &= s_3 + \frac{\gamma_1 M^2}{K_{10} + \gamma_2 M} - \left(\mu_1 - \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} \right) T_4 \\ &- \mu_5 T_4^i \leq K_2 - A_2(T_4 + T_4^i) \end{aligned} \quad (۳۴)$$

که $A_2 = \min(\mu_1 - s_3 + \frac{\gamma_1 M^2}{K_{10} + \gamma_2 M} = K_2$ و $\beta_2 \frac{\gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4}, \mu_5)$ بنا بر این، با توجه به لم ۲، مجموع سلول‌های سالم و ویروسی CD4⁺T نیز محدود خواهد بود:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} (T_4 + T_4^i) \leq T \quad (۳۵)$$

و به طور مشابه برای سلول‌های T₈:

$$\begin{aligned} \frac{dT_8}{dt} &= \epsilon \frac{\gamma_1 M}{K_{10} + \gamma_2 M} + \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} T_4 \\ &- \mu_4 T_8 = \epsilon \frac{\gamma_1 M}{K_{10} + \gamma_2 M} \\ &- \left(\mu_4 - \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} \right) T_8 \\ &\leq K_3 - A_3 T_8 \end{aligned} \quad (۳۶)$$

با توجه به لم ۲، مجموع سلول‌های CD8⁺T نیز محدود خواهد بود:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} T_8 \leq R \quad (۳۷)$$

با توجه به معادله حاکم بر ویروس‌ها:

$$\frac{dV}{dt} = (1 - \epsilon_p) N \delta_2 T - \mu_v V \leq K_4 - A_4 V \quad (۳۸)$$

و با توجه به لم ۲:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} V \leq Z \quad (۳۹)$$

با انتگرالگیری از معادله حاکم بر سلول‌های سرطانی خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &\leq r C^{\frac{3}{4}} \left(1 - \frac{C^{\frac{1}{4}}}{C_0^{\frac{1}{4}}} \right) - \beta_3 RC \\ &\leq r C^{\frac{3}{4}} \left(1 - \frac{C^{\frac{1}{4}}}{C_0^{\frac{1}{4}}} \right) = \frac{d\bar{C}}{dt} \end{aligned} \quad (۴۰)$$

$$\frac{dM_1}{dt} \geq s_1 - (k_1 + \gamma(t))M_1 = s_1 - f_1(t)M_1 \quad (۲۵)$$

به طور مشابه برای سایر معادلات ۲ تا ۷ داریم:

$$\frac{dM_2}{dt} \geq s_2 - (k_2 + v)M_2 = s_2 - f_2(t)M_2 \quad (۲۶)$$

$$\frac{dT_4}{dt} \geq s_3 - (\mu_1 + (1 - \epsilon_r)\mu_2 V)M_2 = s_3 - f_3(t)T_4 \quad (۲۷)$$

$$\frac{dT_4^i}{dt} \geq -\mu_4 T_4^i = 0 - f_4(t)T_4^i \quad (۲۸)$$

$$\frac{dT_8}{dt} \geq -\left(\mu_4 - \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} \right) T_8 = 0 - f_5(t)T_8 \quad (۲۹)$$

$$\frac{dV}{dt} \geq -\mu_v V = 0 - f_6(t)V \quad (۳۰)$$

$$\frac{dC}{dt} \geq -\beta_3 T_8 C = 0 - f_7(t)C \quad (۳۱)$$

با توجه به لم ۱، پاسخ تمامی متغیرهای فوق در طول زمان مثبت است. ■

در این بخش با استفاده از لم ۲ نشان داده شده است که رفتار سیستم در ناحیه اول (بخش مثبت فضای حالت)، محدود بوده و به سمت بی‌نهایت واگرا نخواهد شد.

قضیه ۲: چنانچه شرایط اولیه سیستم بدون ورودی (معادلات ۱ تا ۷ سیستم) در ناحیه مثبت فضای حالت باشد، در این صورت پاسخ سیستم محدود خواهد بود.

اثبات: با جمع دو معادله دیفرانسیل ۱ و ۲، معادله دیفرانسیل حاکم بر مجموع سلول‌های ماکروفاژ به صورت زیر خواهد شد:

$$\begin{aligned} \frac{d(M_1 + M_2)}{dt} &\leq s_1 + s_2 - (k_1 + k_2)(M_1 + M_2) \\ &= K_1 - A_1(M_1 + M_2) \end{aligned} \quad (۳۲)$$

طبق لم ۲ خواهیم داشت:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} (M_1 + M_2) \leq \frac{s_1 + s_2}{k_1 + k_2} = M \quad (۳۳)$$

بنابراین: $M_1, M_2 < M$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + \gamma_C C M_1 - k_2 M_2 - v M_2 - K_{M_2} M_2 \frac{D}{\lambda + D} \quad (42)$$

$$\frac{dT_4}{dt} = s_3 + \frac{\gamma_1 M_1^2}{K_{10} + \gamma_2 M_2} + \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4^2}{K_2 + \gamma_3 T_4} - (1 - \epsilon_r) \mu_2 V T_4 - \mu_1 T_4 - K_{T_4} T_4 \frac{D}{\lambda + D} \quad (43)$$

$$\frac{dT_4^i}{dt} = (1 - \epsilon_r) \mu_2 V T_4 - \mu_5 T_4^i - K_{T_4^i} T_4^i \frac{D}{\lambda + D} \quad (44)$$

$$\frac{dT_8}{dt} = \epsilon \frac{\gamma_1 M_1}{K_{10} + \gamma_2 M_2} + \beta_2 \frac{\gamma_3 T_4 T_8}{K_2 + \gamma_3 T_4} - \mu_4 T_8 - K_{T_8} T_8 \frac{D}{\lambda + D} \quad (45)$$

$$\frac{dV}{dt} = (1 - \epsilon_p) N \delta_2 T_4^i - \mu_v V \quad (46)$$

$$\frac{dC}{dt} = r C^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \beta_3 C T_8 - K_C C \frac{D}{\lambda + D} \quad (47)$$

$$\frac{dD}{dt} = -d_D D + V_M(t) \quad (48)$$

$$\frac{d\beta_3}{dt} = \mu_{\beta_3} V_v(t) \left(1 - \frac{\beta_3}{k_{\beta_3}} \right) \quad (49)$$

$$\frac{d\mu_4}{dt} = \mu_{\mu_4} V_v(t) \left(1 - \frac{\mu_4}{k_{\mu_4}} \right) \quad (50)$$

در مدل توسعه داده شده فوق، اثر واکسن‌درمانی در مدل ریاضی توسط ترم $v_v(t) \geq 0$ نشان داده شده است. فرض می‌شود که نرخ تغییرات این پارامترها با اندازه بزرگی ورودی $v_v(t)$ متناسب است [۱۲، ۱۳]. مقادیر μ_{β_3} و μ_{μ_4} به ترتیب به دینامیک‌های β_3 و μ_4 بستگی دارند. این ضرایب به صورت اشباعی به حدود نهایی k_{β_3} و k_{μ_4} که مربوط به محدودیت‌های زیستی عضوهای بدن و انباشتگی اثرات خارجی هستند، اشباع می‌شوند. علاوه بر این اثر شیمی‌درمانی با ترم $D(t)$ وارد معادلات می‌شود که $V_M(t)$ مقدار عامل شیمی‌درمانی تزریق شده در هر روز به ازای هر لیتر خون است. اثر داروی شیمی‌درمانی روی سلول‌ها با عبارت $P_1 \frac{D}{\lambda + D}$ نشان داده شده است که P_1 نشان دهنده هر یک از سلول‌ها است [۱۴]. برای کنترل

با توجه به معادله در رابطه فوق $\lim_{t \rightarrow \infty} \bar{C}(t) \leq C_0$

بنابراین $\lim_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq C_0$ ■

با توجه به قضیه ۱، ناحیه مثبت متغیرهای حالت در سیستم بدون درمان، یک مجموعه ناوردا است. از طرفی طبق قضیه ۲، چنانچه شرایط اولیه سیستم در ربع اول باشد، رفتار سیستم محدود در همین ناحیه است و به سمت بی‌نهایت نمی‌رود؛ بنابراین با توجه به قضیه‌های فوق، چنانچه سیستم در ناحیه مثبت فضای حالت تنها یک نقطه تعادل داشته باشد، رفتار سیستم بدون درمان، یا به سمت یک سیکل حدی می‌رود و یا به سمت نقطه تعادل مزبور. از طرفی نقطه تعادل بدون تومور، حتماً به عنوان یک نقطه تعادل در ناحیه مثبت فضای حالت وجود دارد (رابطه ۱۸) و اگر نقطه تعادلی در سیستم حذف شود، نقطه تعادل سرطانی سیستم است.

۴- درمان بهینه سرطان در حضور HIV

با توجه به اینکه در صورت وجود نقطه تعادل سرطانی در ناحیه مثبت متغیرهای حالت، این نقطه تعادل پایدار است؛ جهت داشتن درمان باید کاری کرد که تنها نقطه تعادل موجود در ناحیه مثبت فضای حالت، نقطه تعادل بدون تومور باشد. با توجه به تحلیل انشعاب صورت گرفته، باید روی پارامترهای سیستم اثر ماندگار ایجاد کرد. به عبارت دیگر، باید ورودی به صورت انتگرالی روی پارامترهای سیستم اثر داشته باشد [۹، ۱۰]. با استفاده از ایمنی درمانی می‌توان روی پارامترهای سیستم اثر گذاشت [۶، ۱۱]. در این مقاله از روش ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی استفاده می‌شود. وظیفه شیمی‌درمانی، کنترل رشد سلول‌های سرطانی و وظیفه ایمنی‌درمانی، اصلاح دینامیک سیستم است. در این مقاله فرض شده است که واکسن درمانی موجب تقویت سلول‌های ایمنی CD^+8T بشوند. به عبارت دیگر، روی پارامترهای β_3 و μ_4 تاثیر بگذارد. با توجه به مطالب بیان شده در فوق، سیستم در حین درمان به صورت زیر خواهد بود:

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - k_1 M_1 + v M_2 - \gamma_C C M_1 - K_{M_1} M_1 \frac{D}{\lambda + D} \quad (41)$$

نمایش سیستم باشند، فرم های جدید دیگری برای $A(x)$ در قالب رابطه ۵۴ بدست می آید.

$$A(x, \zeta) = \zeta A_1(x) + (1 - \zeta) A_2(x) \quad (54)$$

بهتر است در حل مسائل، حالتی انتخاب شود که ماتریس های $A(x)$ و $B(x)$ حداکثر کنترل پذیری را دارا باشند. ماتریس کنترل پذیری ϕ_C به صورت رابطه ۵۵ است:

$$\phi_C(x) = [B(x) \quad A(x)B(x) \quad \dots \quad A^{n-1}(x)B(x)] \quad (55)$$

همانطور که مشاهده می شود، ماتریس کنترل پذیری نیز وابسته به حالت سیستم است.

۴-۲- کنترل بهینه سرطان با در نظر گرفتن تغییر در دینامیک سیستم

در این بخش روش کنترل بهینه SDRE برای مدل رشد تومور استفاده می شود که در بخش قبل بررسی شد. برای این منظور، ابتدا باید سیستم را به شکل شبه خطی نوشت؛ بنابراین معادلات سیستم با انتقال به نقطه تعادل بدون تومور مجدداً بازنویسی می شوند.

با انتقال نقطه تعادل بدون تومور سیستم به میدا، ماتریس $A(x, \zeta_i)$ با در نظر گرفتن درجات آزادی ζ_1 تا ζ_5 به صورت ۵۶ خواهد بود [۱۵].

$$A(\zeta_i, x) = \begin{bmatrix} A_{11} & v & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{17} & A_{18} \\ A_{21} & A_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{27} & A_{28} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} & 0 & 0 & A_{36} & 0 & A_{38} \\ 0 & 0 & A_{43} & -\mu_5 & 0 & A_{46} & 0 & A_{48} \\ A_{51} & A_{52} & A_{53} & 0 & A_{55} & 0 & 0 & A_{58} \\ 0 & 0 & 0 & A_{64} & 0 & -\mu_v & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & A_{75} & 0 & A_{77} & A_{78} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -d_D \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned} A_{11} &= \frac{s_1}{M_1} - k_1 - (1 - \zeta_1)\gamma_C C & A_{17} &= -\zeta_1 \gamma_C M_1 \\ A_{21} &= (1 - \zeta_2)\gamma_C C & A_{22} &= \frac{s_2}{M_2} - k_2 - v \\ A_{28} &= \frac{-K_{M_2} M_2}{\lambda + D} & A_{31} &= \frac{\zeta_3 \gamma_1 M_1}{K_{10} + \gamma_2 M_2} \\ A_{33} &= \frac{s_3}{T_4} - (1 - \zeta_4)(1 - \varepsilon_r)\mu_2 V - \mu_1 + \frac{\beta_2 \gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} A_{18} &= -\frac{K_{M_1} M_1}{\lambda + D} \\ A_{27} &= \zeta_2 \gamma_C M_1 \\ A_{32} &= (1 - \zeta_3) \frac{\gamma_1 M_1^2}{M_2 (K_{10} + \gamma_2 M_2)} \\ A_{36} &= -\zeta_4 (1 - \varepsilon_r)\mu_2 T_4 \end{aligned}$$

بهینه دوز داروی شیمی درمانی از روش SDRE استفاده شده است.

۴-۱- تئوری کنترل بهینه SDRE

فرض می شود، سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان و مشاهده پذیر به شکل رابطه ۵۱ و تابع هدف برای بهینه سازی به شکل رابطه ۵۲ باشد:

$$\dot{x} = A(x)x(t) + B(x)u(t) \quad (51)$$

$$J(x, u, t) = \int_0^\infty (x^T Q x + u^T R u) dt \quad (52)$$

در ۵۲، Q و R ماتریس های وزنی متقارن مثبت معین و R نیز ماتریس وزنی اکیدا مثبت معین می باشند. انتخاب ماتریس های وزنی Q و R ، نقش مهمی در عملکرد سیستم کنترلی دارند. در روش SDRE، ماتریس های $A(x)$ و $B(x)$ تابعی از حالت سیستم می باشند. فرم کلی ورودی کنترلی به صورت رابطه ۵۳ محاسبه می شود:

$$u = -R^{-1} B^T(x) P(x) x \quad (53)$$

در ۵۳، $P(x)$ از حل یک معادله ریکاتی وابسته به حالت به دست می آید.

ماتریس های حالت داده شده در رابطه ۵۱ منحصر به فرد نیستند. به عنوان مثال اگر $f(x) = A_1(x)x$ و $f(x) = A_2(x)x$ دو فرم متفاوت از

$$\begin{aligned}
 A_{38} &= -\frac{K_{T_4} T_4}{\lambda + D} & A_{43} &= \zeta_5(1 - \varepsilon_r)\mu_2 V & A_{46} &= (1 - \zeta_5)(1 - \varepsilon_r)\mu_2 T_4 \\
 A_{48} &= -\frac{K_{T_4^i} T_4^i}{\lambda + D} & A_{51} &= \frac{\zeta_6 \varepsilon \gamma_1}{K_{10} + \gamma_2 M_2} & A_{52} &= \frac{(1 - \zeta_6)\varepsilon \gamma_1 M_1}{(K_{10} + \gamma_2 M_2)M_2} \\
 A_{53} &= \beta_2(1 - \zeta_7)\gamma_3 T_8 / (K_2 + \gamma_3 T_4) & & & A_{55} &= \frac{\beta_2 \zeta_7 \gamma_3 T_4}{K_2 + \gamma_3 T_4} - \mu_4 \\
 A_{58} &= -\frac{K_{T_8} T_8}{\lambda + D} & A_{64} &= (1 - \varepsilon_p) N \delta_2 & A_{75} &= -\zeta_8 \beta_3 C \\
 A_{77} &= -(1 - \zeta_8)\beta_3 T_8 + r \left(\frac{1}{C^{\frac{1}{4}}} - \frac{1}{C_0^{\frac{1}{4}}} \right) & & & A_{78} &= -\frac{K_C C}{\lambda + D} \\
 B &= [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1]^T & & & & (56)
 \end{aligned}$$

در این مقاله ماتریس Q به صورت قطری تعریف شده است که همه درایه‌ها به غیر از q_{33} و q_{77} صفر در نظر گرفته شده‌اند. q_{33} نشان دهنده اهمیت سلول‌های ایمنی $CD4^+T$ ها و q_{77} ، نشان دهنده اهمیت سلول‌های سرطانی است. با توجه به منطق بیان شده در قبل، برای بیمار جوان q_{77} و u_{sat} باید بزرگ‌تر و q_{33} کوچک‌تر انتخاب شود. برای در نظر گرفتن این مسئله، یک سیستم فازی برای استخراج ماتریس وزنی Q و همچنین پیشنهاد گردیده است. توابع عضویت مربوط به سن بیمار، درایه‌های ماتریس وزنی Q و حداکثر دوز دارو در شکل ۳ آورده شده است. قوانین فازی برای سیستم استنتاج ممدانی نیز، در جدول ۳ نشان داده شده است. بازه مربوط به هر کدام از توابع عضویت با سعی و خطا و انجام شبیه‌سازی‌های متعدد استخراج شده است.

۵- نتایج شبیه‌سازی

در این بخش به شبیه‌سازی روش درمانی ترکیبی ارائه شده پرداخته می‌شود. برای این منظور از ابتدای درمان،

برای ماتریس‌های حالت داده شده، ضرایب ζ_1 تا ζ_8 بهتر است، به گونه‌ای انتخاب شوند که سیستم دارای حداکثر درجه کنترل‌پذیری باشد. ضرایب ζ_1 تا ζ_8 با در نظر گرفتن تابع هزینه ۵۷ با استفاده از نرم‌افزار *MATLAB* بهینه‌سازی شده‌اند. برای این منظور، از دستور *fmincon* با روش مبتنی بر نقطه‌درونی استفاده شده است. در این تابع هزینه، هرچه مقدار قدرمطلق دترمینان ماتریس کنترل‌پذیری حول نقطه تعادل سیستم بیشتر باشد، درجه کنترل‌پذیری بالاتر بوده و ورودی کمتری برای اعمال شدن به سیستم نیاز است.

$$\chi = |\Phi_c(\zeta_1, \zeta_2, \zeta_3, \zeta_4, \zeta_5, \zeta_6, \zeta_7, \zeta_8)| \quad (57)$$

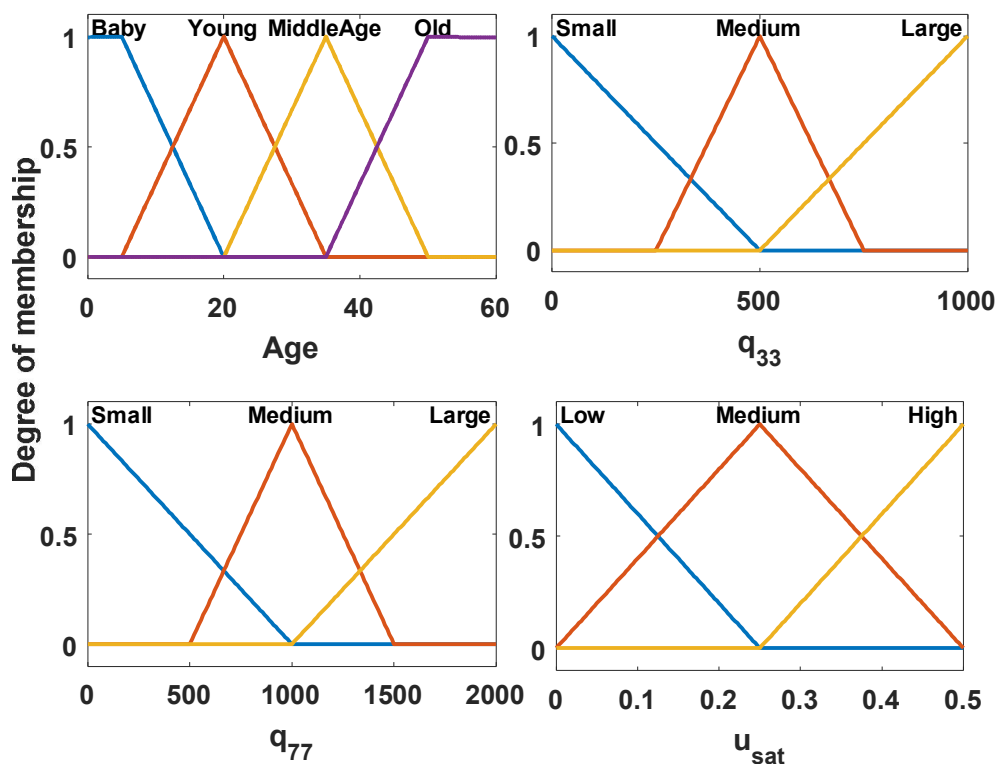
ضرایب ζ_1 تا ζ_8 برای حداکثر شدن تابع فوق حول نقطه تعادل به صورت ۵۸ است:

$$\begin{aligned}
 \zeta_1 &= 0.72, \zeta_2 = 0.74, \zeta_3 = 0.43, \\
 \zeta_4 &= 0.99, \zeta_5 = 0.78, \zeta_6 = 0.49, \\
 \zeta_7 &= 0.35, \zeta_8 = 0 \quad (58)
 \end{aligned}$$

یکی از مواردی که در درمان سرطان باید به آن توجه داشت، در نظر گرفتن شرایط خاص بیمار از جمله شرایط سنی اوست. برای یک بیمار جوان می‌توان دوز داروی بیشتری را نسبت به یک بیمار کهنسال تجویز کرد، زیرا بدن یک بیمار جوان توانایی بیشتری برای بازسازی سلول‌های سالم دارد؛ درحالی‌که برای یک بیمار کهنسال باید دوز کمتری را پیشنهاد داد، زیرا بدن یک بیمار کهنسال توانایی بازسازی سلول‌های سالم را ندارد و باید تا جای امکان به حفظ سلول‌های سالم در بدن او اهتمام ورزید.

جدول ۳- قوانین فازی

سن	u_{sat}	q_{33}	q_{77}
کودک	متوسط	متوسط	متوسط
جوان	زیاد	کوچک	بزرگ
میانسال	متوسط	متوسط	متوسط
کهنسال	کم	بزرگ	کوچک

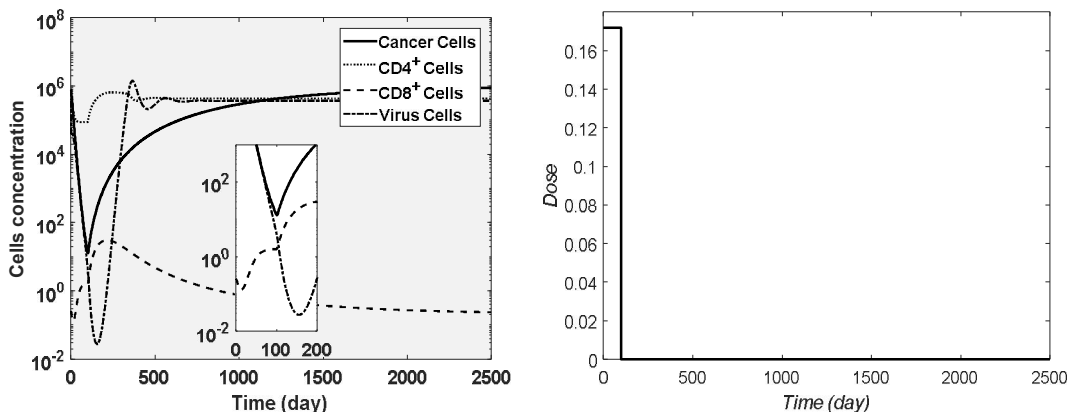


شکل ۳- توابع عضویت مربوط به سن بیمار و درایه‌های ماتریس وزنی Q و حداکثر دوز دارو

شیمی‌درمانی برای درمان سرطان، بسیار مورد توجه بوده است [۱۶-۱۸]. ترکیب شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی نیز، امروزه روشی موثر در درمان سرطان است [۱۹،۲۰]. چنانچه سیستم فقط دارای یک نقطه تعادل سرطانی باشد، آن نقطه تعادل سرطانی پایدار بوده و سیستم آزاد به سمت آن نقطه حرکت می‌کند. در شکل ۴، رفتار سیستم تحت شیمی‌درمانی و بدون اصلاح دینامیک سیستم نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، با اعمال شیمی‌درمانی (V_M) به عنوان ورودی کنترلی به سیستم برای یک دوره محدود، مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل بدون تومور حرکت می‌کند؛ ولی پس از قطع شیمی‌درمانی (بخش بزرگنمایی شده در شکل ۴) به دلیل ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور، مسیر حرکت سیستم مجدداً به سمت نقطه تعادل سرطانی حرکت می‌کند. به عبارت دیگر،

واکسن‌درمانی و شیمی‌درمانی آغاز خواهد شد. وظیفه واکسن‌درمانی، اصلاح و بهبود دینامیک سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور و وظیفه شیمی‌درمانی، حرکت دادن مسیر حرکت سیستم به سمت ناحیه جذب نقطه تعادل بدون تومور است.

از این رو، پس از تغییر دینامیک سیستم، با سیستم جدیدی روبرو هستیم که تنها یک نقطه تعادل بدون تومور پایدار دارد. روش درمانی نیز به گونه‌ای است که پس از قرارگیری در ناحیه جذب، ورودی کنترلی (دارو) متوقف می‌شود. چنانچه پس از حذف درمان، از نقطه تعادل دور گشتیم، مجدداً داروهای آغاز خواهد شد تا به فاصله نزدیک-تری نسبت به نقطه تعادل بدون تومور برویم. این فرآیند تا جایی پیش می‌رود که پس از قطع درمان همچنان به سمت نقطه تعادل بدون تومور حرکت کند.



شکل ۴- رفتار سیستم در درمان شیمی‌درمانی

۵-۱- بیمار جوان

در این حالت یک بیمار ۲۰ ساله در نظر گرفته می‌شود. حال درمان ترکیبی واکسن‌درمانی و شیمی‌درمانی به صورت همزمان اعمال می‌شود. سیستم فازی طراحی شده برای بیمار جوان ۲۲ ساله بیشینه دوز داروی شیمی‌درمانی را $0/۳۶$ و ضرایب ماتریس Q را به ترتیب ۵۰۰ و $۴۴۰/۴$ در نظر گرفته است.

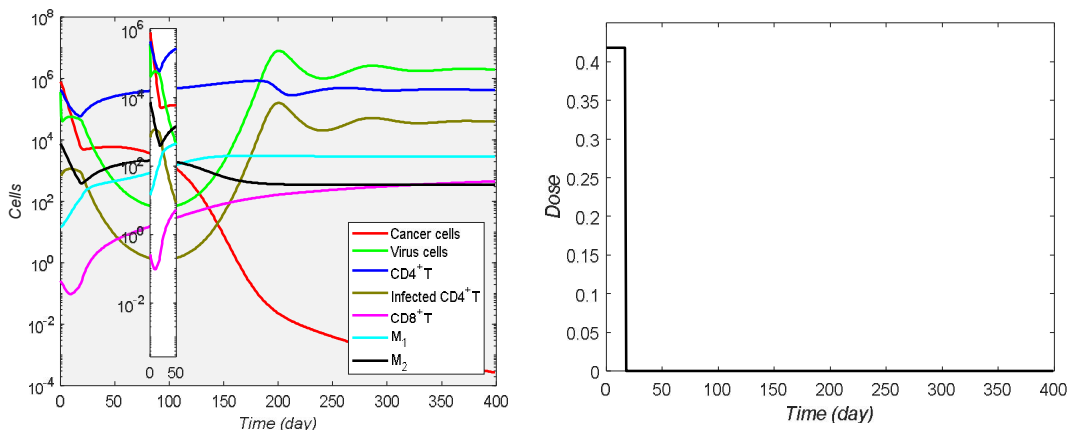
همانطور که در بخش پدیده انشعاب نشان داده شده است، واکسن درمانی باعث شده است که دینامیک سیستم اصلاح شود و نقاط تعادل سرطانی پس از حدوداً ۲۰ روز حذف گردد. در طول این ۲۰ روز، با دوز بهینه شیمی‌درمانی رشد سلول‌های سرطانی کنترل شده است و پس از این مدت به دلیل اصلاح و تقویت سیستم ایمنی بدن، خود سیستم ایمنی قادر به حذف سلول‌های سرطانی است (شکل ۵).

۵-۲- بیمار کهنسال

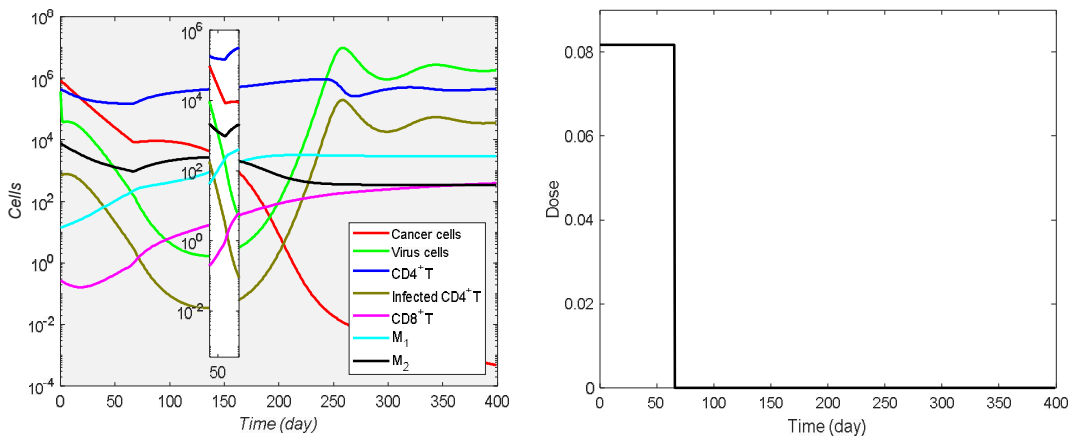
در این بخش یک بیمار ۶۰ ساله در نظر گرفته می‌شود. در این حالت باید برای بهبود کامل بیمار همچنان پارامترهای سیستم تغییر کنند. بر مبنای سیستم فازی طراحی شده، بیشینه دوز داروی شیمی‌درمانی $۰/۰۸$ و ضرایب ماتریس Q را به ترتیب $۱۶۳/۴$ و ۱۰۰۰ در نظر گرفته است.

پس از قطع درمان، سرطان عود می‌کند. با توجه به شکل ۴، اصلاح دینامیک سیستم برای داشتن درمان ضروری است. از این رو، برخی از ورودی‌های درمانی اعمالی به سیستم باید به اصلاح دینامیک سیستم بپردازند. به عبارت دیگر، باید برخی از ورودی‌های درمانی روی پارامترهای سیستم اثر ماندگار داشته باشند. در زمانی که شیمی‌درمانی و ایمنی-درمانی توأمان اعمال می‌شود، به دلیل اعمال روش کنترلی SDRE سیستم مدار بسته پایدار است و به سمت نقطه تعادل مطلوب در حال حرکت است. پس از اصلاح کامل دینامیک سیستم (حذف نقطه تعادل سرطانی)، به دلیل وجود یک نقطه تعادل پایدار، چنانچه هیچ ورودی به سیستم اعمال نگردد، مسیر حرکت سیستم به سمت این نقطه تعادل حرکت خواهد کرد؛ بنابراین چه در حین درمان و چه پس از درمان، مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل بدون تومور حرکت خواهد کرد. البته زمان رسیدن مسیر حرکت سیستم به این نقطه بی‌نهایت است؛ زیرا سیستم پیوسته است و مدهای سیستم حول این نقطه تعادل به صورت $\lambda_i > 0, e^{-\lambda_i t}$ است که λ_i مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین حول نقطه تعادل بدون تومور است.

در ادامه به شبیه‌سازی روش درمانی ترکیبی ارائه شده با در نظر گرفتن سن بیمار پرداخته می‌شود. نتایج شبیه‌سازی برای دو حالت بیمار جوان و بیمار کهنسال ارائه خواهد شد که بیماری خاص دیگری ندارند.



شکل ۵- رفتار سیستم در درمان شیمی درمانی برای بیمار جوان



شکل ۶- رفتار سیستم در درمان شیمی درمانی و ایمنی درمانی برای بیمار کهنسال

دینامیک سیستم نپرداخته است. در [۶] و [۷] به بحث در تغییر دینامیک سیستم اشاره شده است، ولی برای شرایط خاص بیمار با استفاده از سیستم فازی کاری نشده است. در [۲۲] روش کنترل تطبیقی به همراه روش SDRE استفاده شده است، ولی به اصلاح دینامیک سیستم توجهی نشده است.

۶- نتیجه گیری

در این مقاله روش درمانی جدیدی مبتنی بر تغییر در دینامیک آزاد سیستم برای درمان سرطان ارائه شده است.

توجه به اینکه بیمار کهنسال در نظر گرفته شده است، سطح دوز داروی شیمی درمانی نسبت به بیمار جوان پایین تر است. به همین دلیل، زمان درمان نیز افزایش یافته است. پس از اصلاح دینامیک، دارودهی قطع گردیده و سیستم به سمت آن نقطه حرکت کرده است (شکل ۶).

رفتار سیستم در همه حالات مشابه با رفتار سیستم-های سرطانی تحت درمان ارائه شده در مقالات است [۶,۷,۲۱]. در مقاله [۲۱] شرایط خاص بیمار در نظر گرفته شده است، ولی به بحث در رابطه با تغییر در

- [8] Ruff R, Puetter A, Levy LS (2007) Growth regulation of simian and human AIDS-related non-hodgkin's lymphoma cell lines by TGF-beta1 and IL-6. *BMC Cancer* 7(1): 7-35.
- [9] Nazari M, Ghaffari A (2015) The effect of finite duration inputs on the dynamics of a system: Proposing a new approach for cancer treatment. *Int J Biomath* 8(3): 1-19.
- [10] Ghaffari A, Nazari M, Khazaee M, Bahmaei B (2014) Changing the dynamics of a system by using finite duration inputs: Application to cancer modeling and treatment. *Journal of Solid and Fluid Mechanics* 4(1): 79-91.
- [11] 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.
- [12] De Pillis LG, Gu W, Radunskaya AE (2006) Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *J Theor Biol* 238(4): 841-862.
- [13] Ghaffari A, Khazaee M (2012) Cancer dynamics for identical twin brothers. *Theor Biol Med Model* 9(1):4.
- [14] Pinho STR, Freedman HI, Nani F (2002) Chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Math Comput Model* 36: 773-803.
- [15] Cimen T (2010) Systematic and effective design of nonlinear feedback controllers via the state-dependent Riccati equation (SDRE) method. *Annu Rev Control* 34: 32-51.
- [16] Wu X, Liu Q, Zhang K, Cheng M, Xin X (2018) Optimal switching control for drug therapy process in cancer chemotherapy. *Eur J Control* 42: 49-58
- [17] Chen T, Kirkby NF, Jena R (2012) Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation. *Comput Meth Prog Bio* 108(3): 337-1340.
- [18] Babaei N, Salamci M (2017) Controller design for personalized drug administration in cancer therapy: Successive approximation approach. *Optim Contr Appl Met* 1-38.
- [19] Rihan FA, Lakshmanan S, Maurer H (2019) Optimal control of tumour-immune model with time-delay and immuno-chemotherapy. *Appl Math Comput* 353: 147-165.
- [20] Ghaffari A, Bahmaei B, Nazari M (2016) Amixed radiotherapy and chemotherapy model for treatment of cancer with metastasis. *Math Method Appl Sci* 39(15): 4603-4617.
- [21] Batmani Y, Khaloozadeh H (2012) Optimal chemotherapy in cancer treatment: State
- برای این منظور، از درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی-درمانی استفاده شده است. وظیفه شیمی‌درمانی، جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی و وظیفه ایمنی-درمانی (واکسن) اصلاح دینامیک سیستم با اثرگذاری روی پارامترهای سیستم است؛ همچنین برای بهینه شده درمان از روش کنترل بهینه SDRE استفاده شده است و برای داشتن بیشینه درجه کنترل‌پذیری، در محاسبه ماتریس شبه‌خطی از یک تابع هزینه جدید استفاده شده است. برای در نظر گرفتن شرایط سنی بیمار، یک سیستم فازی طراحی و اعمال شده است که ماتریس وزنی Q در تابع هزینه و همچنین بیشینه دوز شیمی‌درمانی قابل اعمال را محاسبه می‌کند. نتایج شبیه‌سازی نشان دهنده اهمیت تغییر در دینامیک سیستم در کنار کنترل رشد سلول‌های بدن است.

۷- مراجع

- [1] Culshaw RV, Ruan S (2000) A delay-differential equation model of HIV infection of CD4+T-Cells. *Math Biosci* 165 (1): 27-39.
- [2] Boshoff C, Weiss R (2002) AIDS-related malignancies. *Nat Rev Cancer* 2 (5):373-382.
- [3] Hashmi MU, Suleman M, Zaidi SMJ, Habib M (2014) Modeling the tumor-immune interaction cultured with chemotherapy and cytokine interleukin il-2 under the influence of immunodeficiency viruses. *Am-Eurasian J Toxicol Sci* 6(4): 74-82.
- [4] Rihan A, Abdel Rahman DH (2013) Delay differential model for tumor-immune dynamics with HIV infection of CD4+ T-cells. *International Journal of Computer Mathematics* 90 (3): 594-614.
- [5] Aogo R, Nyabadza F (2017) Modelling the dynamics of HIV-related non-Hodgkin lymphomas in the presence of HIV treatment and chemotherapy. *Math Method Appl Sci* 1-22.
- [6] Nazari M, Ghaffari A, Arab F (2015) Finite duration treatment of cancer by using vaccine therapy and optimal chemotherapy: State-dependent riccati equation control and extended kalman filteR. *J Biol Syst* 23(1).
- [7] Ghaffari A, Nazari M, Arab F (2015) Suboptimal mixed vaccine and chemotherapy in finite duration cancer treatment: state-dependent Riccati equation control. *J Braz Soc Mech Sci* 37(1): 45-56.

[22] Babaei N, Salamci MU (2019) Mixed therapy in cancer treatment for personalized drug administration using model reference adaptive control. Eur J Control. In press.

dependent Riccati equation control and extended Kalman filter. Optim Contr Appl Met 34: 562-577.