

... آفریدگاری که هستی من از اوست



دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک

پایان نامه کارشناسی ارشد مهندسی مکاترونیک

مدلسازی ریاضی و کنترل سرطان با در نظر گرفتن شیمی درمانی و ایمنی درمانی

نگارنده

نگین درندیس

استاد راهنما

دکتر مصطفی نظری

دی ۱۳۹۸

شماره: ۳۰۹۸/۱۴۰
تاریخ: ۹۸/۱۱/۱۴

باسمه تعالی



فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم نگین درندیس با شماره دانشجویی ۹۶۰۶۵۳۴ رشته مهندسی مکاترونیک تحت عنوان مدلسازی ریاضی و کنترل سرطان با در نظر گرفتن شیمی درمانی و ایمنی درمانی که در تاریخ ۹۸/۱۰/۳۰ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

| | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰ | <input checked="" type="checkbox"/> ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸-۱۸/۹۹ |
| <input type="checkbox"/> ج) درجه خوب: نمره ۱۶-۱۷/۹۹ | <input type="checkbox"/> د) درجه متوسط: نمره ۱۴-۱۵/۹۹ |
| <input type="checkbox"/> ه) کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد | |
| نوع تحقیق: <input checked="" type="checkbox"/> نظری <input type="checkbox"/> عملی | |

| عضو هیأت داوران | نام و نام خانوادگی | مرتبه علمی | امضاء |
|---------------------------|--------------------------|------------|-------|
| ۱- استاد راهنمای اول | دکتر مصطفی نظری | استادیار | |
| ۲- استاد راهنمای دوم | - | - | - |
| ۳- استاد مشاور | - | - | - |
| ۴- نماینده تحصیلات تکمیلی | دکتر سید مهدی حسینی فراش | استادیار | |
| ۵- استاد ممتحن اول | دکتر حبیب احمدی | دانشیار | |
| ۶- استاد ممتحن دوم | دکتر ناصرالدین سپهری | استادیار | |

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده: دکتر مهدی گردویی

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:



شکرشایان نثار ایزدمنان که توفیق را رفیق را هم نمود

تا این پایان نامه را به پایان برسانم.

تقدیم به آنانکه دوستان دارم...

و درکنارشان،

دیگر هر اس‌نذارم جهان پایان یابد...

تقدیم به او که آموخت مرا تا میاموزم...

پس از ارادت خاضعانه به درگاه خداوند بی‌همتا لازم میدانم از استاد ارجمند و کرامی جناب آقای دکتر مصطفی نظری به پاس
رهنمودهای دلسوزانه‌شان که در تهیه این اثر مرامورد لطف خود قرار دادند تشکر و قدردانی نمایم و از درگاه خداوند متعال بهروزی و

موفقیت را برای ایشان آرزو مندم...

تعهد نامه

اینجانب **نگین درندیس** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته **مهندسی مkatرونیک** دانشکده **مهندسی مکانیک و مkatرونیک** دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **مدلسازی ریاضی و کنترل سرطان با در نظر گرفتن شیمی-**

درمانی و ایمنی درمانی تحت راهنمایی **دکتر مصطفی نظری** متعهد می شوم:

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

* متن این صفحه نیز باید در ابتدای نسخه های تکثیر شده پایان نامه وجود داشته باشد .

چکیده:

شیوع روزافزون بیماری سرطان و شکست در درمان آن سبب شد تا رویکردهای مختلفی پیرامون بررسی عوامل این شکست و راه جبران آن صورت گیرد. انتخاب روش درمانی مناسب و نحوه اعمال آن از اهمیت بالایی برخوردار است. در این پژوهش با بررسی و مطالعه مدل‌های ارائه شده پیرامون سرطان و درمان آن و با توجه به صحت عملکرد آنها و بررسی انعطاف‌پذیری مدل نسبت به اعمال آن، دو روش شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی برگزیده و مورد مطالعه و شبیه‌سازی قرار گرفت. در ابتدا برای بررسی تأثیر هر کدام از این روش‌های درمانی، آنها را به صورت جداگانه شبیه‌سازی کرده و سپس به تحلیل نتایج حاصل از آنان پرداخته شد. در نهایت برای افزایش کیفیت درمان، با ترکیب درمان‌ها، نتایج حاکی از آن با درمان‌های پیشین که منفرداً اعمال می‌شد، مقایسه شد. از سوی دیگر به دنبال کاهش زمان درمان، کاهش عوارض ایجاد شده، کاهش هزینه‌های درمانی و حفظ سلامت ایمنی بیمار، روشی بر پایه کنترل بهینه ارائه شد که در عین به صفر رساندن تعداد سلول‌های سرطانی و حفظ پایداری نقطه تعادل سلامت بیمار، سایر اهداف بالا را نیز تحقق بخشید. این روش که بر پایه پایداری لیاپانوفی استوار است، ضمن خطی‌سازی دینامیک غیرخطی سرطان، از حل معادله ریکاتی وابسته به حالت به دست می‌آید که به اختصار SDRE نام دارد. در این روش با در نظر گرفتن قیود بیولوژیکی، سیستم کنترلی طراحی شد که با استفاده از آن زمان تزریق بهینه، حجم تزریق بهینه و یک رژیم درمانی مطلوب، تعیین شد. شبیه‌سازی‌ها برای ۳ سناریوی مختلف بدون درمان، با درمان و درمان با ورودی کنترلی انجام شده و در پایان نیز از اهمیت استفاده از این روش کنترلی در کاهش خطای سیستم و انعطاف‌پذیری آن در مقایسه با سایر روش‌ها در کنار مقاوم بودن آن نسبت به تغییر پارامترهای سیستم، بیان شد.

واژگان کلیدی: سرطان، شیمی‌درمانی، ایمنی‌درمانی، کنترل بهینه، روش کنترلی SDRE

| صفحه | عنوان |
|------|--|
| | چکیده |
| | پیش‌گفتار |
| ۱ | ➤ فصل اول: مقدمه |
| ۲ | ۱-۱ مقدمه |
| ۲ | ۲-۱ مقدمه‌ای بر سرطان |
| ۲ | ۳-۱ علل و عوامل ایجاد سرطان |
| ۳ | ۴-۱ دسته‌بندی سرطان‌ها |
| ۴ | ۵-۱ انواع مختلف سرطان |
| ۵ | ۱-۵-۱ سرطان، پیشروی و مراحل مختلف آن |
| ۶ | ۶-۱ روش‌های درمان سرطان |
| ۶ | ۱-۶-۱ روش‌های اصلی درمان |
| ۶ | ۲-۶-۱ درمان بیولوژیکی |
| ۶ | ۳-۶-۱ فوتودینامیکی |
| ۷ | ۴-۶-۱ درمان با لیزر |
| ۸ | ۵-۶-۱ درمان با نانوذرات |
| ۸ | ۶-۶-۱ درمان با نانودارو |
| ۹ | ۷-۶-۱ درمان با نانوربات‌ها |
| ۱۰ | ۷-۱ شیمی‌درمانی |
| ۱۰ | ۱-۷-۱ اساس و مبنای عملکرد |
| ۱۱ | ۲-۷-۱ داروهای مورد مطالعه در شیمی‌درمانی |
| ۱۲ | ۳-۷-۱ انواع شیمی‌درمانی |
| ۱۳ | ۸-۱ ایمنی‌درمانی |
| ۱۳ | ۱-۸-۱ معرفی |
| ۱۴ | ۲-۸-۱ انواع ایمنی‌درمانی |
| ۱۸ | ۳-۸-۱ نحوه عملکرد |
| ۱۹ | ۹-۱ مروری بر فصل‌های دیگر |
| ۲۱ | ➤ فصل دوم: پیشینه تحقیق |

| | |
|-----|---|
| ۲۲ | ۱-۲ مقدمه |
| ۲۲ | ۲-۲ تحقیقات پیشین |
| ۲۳ | ۱-۲-۲ مدل سازی سیستم های زیستی در سطح فیزیولوژیکی و تومور |
| ۲۴ | ۲-۲-۲ انواع حالت ها و مدل های بیولوژیکی در توصیف پایداری و مدل سازی ریاضی سرطان |
| ۲۶ | ۳-۲-۲ تاریخچه |
| ۳۷ | ➤ فصل سوم: تئوری مدل سازی سرطان و معادلات حاکم |
| ۳۸ | ۱-۳ مقدمه |
| ۳۸ | ۱-۱-۳ انواع مدل سازی ریاضی |
| ۴۳ | ۲-۱-۳ مروری بر مدل سازی های انجام شده |
| ۴۸ | ۲-۳ تعریف مساله |
| ۵۰ | ۳-۳ مدل سازی ریاضی و معادلات رشد سرطان |
| ۵۰ | ۱-۳-۳ حالت بدون درمان |
| ۶۳ | ۲-۳-۳ مدل شیمی درمانی |
| ۶۷ | ۳-۳-۳ مدل ایمنی درمانی |
| ۷۱ | ۴-۳-۳ مدل شیمی-ایمنی درمانی (حالت ترکیبی) |
| ۷۳ | ۴-۳ بحث و نتیجه گیری |
| ۷۵ | ➤ فصل چهارم: مبانی کنترل و روش های آن در درمان سرطان |
| ۷۶ | ۱-۴ مقدمه |
| ۷۹ | ۲-۴ مبانی نظری کنترل |
| ۸۰ | ۱-۲-۴ مروری بر انواع روش های کنترلی موجود و پیشینه آنها |
| ۹۰ | ۳-۴ روش کنترلی SDRE |
| ۹۱ | ۱-۳-۴ چارچوب کلی مدل سازی ریاضی درمان بر پایه روش SDRE |
| ۹۸ | ۲-۳-۴ شبیه سازی و نتیجه گیری |
| ۱۰۷ | ➤ فصل پنجم: نتایج |
| ۱۰۸ | ۱-۵ جمع بندی |
| ۱۰۹ | ۲-۵ نتیجه گیری |
| ۱۱۱ | ۳-۵ پیشنهادات |
| ۱۱۲ | منابع |

➤ فصل سوم

- شکل (۱-۳) تغییرات جمعیت سلول‌های سرطان و ایمنی در حالت بدون درمان ۶۲
- شکل (۲-۳) تغییرات دیگر سلول‌های ایمنی در غیاب درمان ۶۳
- شکل (۳-۳) تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی و ایمنی در حضور شیمی‌درمانی ۶۵
- شکل (۴-۳) تغییرات دیگر سلول‌های ایمنی در حضور شیمی‌درمانی ۶۶
- شکل (۵-۳) تغییرات دوز ورودی و داروی شیمی‌درمانی در طول درمان ۶۷
- شکل (۶-۳) تغییرات سلول‌های سرطانی و ایمنی در حضور ایمنی‌درمانی ۶۹
- شکل (۷-۳) تغییرات دیگر سلول‌های ایمنی در حضور ایمنی‌درمانی ۷۰
- شکل (۸-۳) تغییرات دوز ورودی سلول‌های ایمنی‌درمانی ۷۰
- شکل (۹-۳) تغییرات جمعیت سلول‌های تومور و ایمنی در حضور ترکیب ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی ۷۲
- شکل (۱۰-۳) تغییرات جمعیت دیگر سلول‌های ایمنی در حضور ترکیب ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی ۷۳
- شکل (۱۱-۳) تغییرات دوز داروی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی ۷۳

➤ فصل چهارم

- شکل (۱-۴) تغییرات جمعیت سلول‌های تومور و ایمنی با ورودی کنترل‌ی SDRE ۹۹
- شکل (۲-۴) تغییرات جمعیت دیگر سلول‌های ایمنی با ورودی کنترل‌ی SDRE ۱۰۰
- شکل (۳-۴) غلظت داروی شیمی‌درمانی و ورودی کنترل‌ی شیمی‌درمانی در طول درمان ۱۰۱
- شکل (۴-۴) تغییرات سلول‌های تومور و ایمنی، دوز و غلظت داروی کنترل‌ی شیمی‌درمانی در سیستم ایمنی ضعیف ۱۰۲
- شکل (۵-۴) تغییرات سلول‌های تومور و ایمنی، دوز و غلظت داروی کنترل‌ی شیمی‌درمانی در سیستم ایمنی متوسط ۱۰۴
- شکل (۶-۴) تغییرات سلول‌های تومور و ایمنی، دوز و غلظت داروی کنترل‌ی شیمی‌درمانی در سیستم ایمنی قوی ۱۰۶

➤ فصل سوم

| | |
|---|----|
| جدول (۱-۱) انواع مختلف سرطان | ۴ |
| جدول (۱-۳) مدل‌های رشد سرطان | ۴۲ |
| جدول (۲-۳) پارامترها و مقادیر مربوط به آنها | ۵۵ |
| جدول (۳-۳) نقاط تعادل و مقادیر پارامتر مربوط به آن | ۵۸ |
| جدول (۴-۳) بررسی پایداری و مقادیر ویژه نقاط تعادل سیستم | ۶۲ |

پیش گفتار:

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر انسان‌ها در سراسر جهان بوده و تحقیقات گسترده‌ای در جهت مدل‌سازی و درمان آن صورت گرفته است. این بیماری در اثر اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌های بدن ایجاد می‌شود. مدل‌سازی و تحلیل فرآیندهای شیمیایی درون سلول از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا که مدل‌سازی منجر به شناخت هرچه بیشتر آنها شده و به کمک این شناخت می‌توان در جهت پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان گام‌های مهمی برداشت. در میان روش‌های درمان سرطان، شیمی‌درمانی به عنوان روشی پرکاربرد شناخته می‌شود، در کنار آن می‌توان به روش‌های دیگری همچون جراحی و پرتودرمانی اشاره کرد. از آنجاکه شیمی‌درمانی عوارض زیادی داشته و به بافت‌های سالم بیمار نیز آسیب می‌رساند، لذا می‌توان از روش‌های دیگر درمان سرطان برای کاهش عوارض ایجاد شده استفاده نمود. هورمون‌درمانی و ایمنی‌درمانی از جمله این درمان‌ها هستند که به عنوان درمان مکمل نیز شناخته می‌شوند. ایمنی‌درمانی که تنها بر روی سلول‌های مهاجم و بدخیم تأثیرگذار بوده و بر روی سلول‌های سالم تأثیر چندانی ندارد، به طور سیستمیک انجام شده و برای جلوگیری از گسترش بدخیمی‌ها بکار می‌رود.

ترکیب‌درمانی سرطان به عنوان روشی نو در درمان سرطان جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است. درمان‌های ترکیبی با هدف بهبود و پاسخ‌دهی بیشتر و کاهش مقاومت سرطان به درمان بکار می‌روند.

از طرفی ناهمگونی ژنتیکی و فنوتیپی سرطان‌های انسانی، مانع اساسی در درمان به شمار می‌روند به گونه‌ای که نحوه اثربخشی آنان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ناهمگونی به طور مثال در پاسخ به یک دارو از یک سلول به سلول دیگر در یک تومور منفرد (ناهمگونی درون تومور) به پیشرفت بیماری و مقاومت دارو در هر بیمار کمک می‌کند. از طرفی ناهمگونی در بین بیماران (ناهمگونی بین تومور) باعث می‌شود تا میزان تأثیر درمان حتی برای بیمارانی که بیماری آنان دارای بهترین نشانه‌های بهبودی باشد، دشوار باشد. غلبه بر این ناهمگونی درون تومور یک دلیل مهم و اولیه در پیدایش درمان ترکیبی سرطان بوده است. بر اساس تحقیقات پیشین، سلول‌های سرطانی مقاوم در برابر یک دارو ممکن است توسط داروی دوم که متفاوت است کشته شوند.

شیمی‌درمانی در کنار آنکه با عوارض و خطرات جانبی متعدد همراه است، برای بیمار سمی است، همچنین می‌تواند با تأثیرگذاری بر سلول‌های مغز استخوان و افزایش حساسیت بیماری، مقاومت سیستم ایمنی بدن را نیز کاهش دهد. چنانچه اگر یکی از عوامل مورد استفاده یا یکی از روش‌های درمانی انتخاب شده شیمی‌درمانی باشد، ترکیب‌درمانی می‌تواند سمی به‌شمار آید، اما میزان سمیت بطور قابل-توجهی کمتر است زیرا مسیرهای مختلفی مورد هدف قرار می‌گیرند. بدین جهت دوز درمانی کمتری از هر داروی جداگانه لازم است. بعلاوه، درمان ترکیبی قادر خواهد بود تا از اثرات سمی بر روی سلول‌های

عادی جلوگیری نماید و همچنین می‌تواند همزمان، اثرات سمیت دارو را بر روی سلول‌های سرطانی ایجاد کند.



مقدمه

۱. فصل اول

۱-۱ مقدمه

در ابتدا به مقدمه‌ای از فیزیولوژی سرطان و روش‌های گوناگون درمان آن که تاکنون انجام شده‌اند، پرداخته شده است.

۱-۲ مقدمه‌ای بر سرطان:

سرطان برای گروهی از بیماری‌ها به کار می‌رود که انواع مختلفی دارد و روی ارگان‌ها یا بافت‌های خاصی از بدن تأثیر می‌گذارد. به عبارت دیگر، سرطان بیماری است که سلول‌ها را درگیر کرده و انواع آن با یک مشکل شروع می‌شود. یک تعریف ساده برای سرطان، انحراف رشد و تکثیر سلول‌های بدن از مسیر طبیعی خود است. در حالت عادی سلول‌های بدن عمر محدودی داشته و هنگامی که وظیفه خود را در قبال یک عضو بخصوص انجام دهند از بین می‌روند. این مرگ و تجزیه سلولی بر موازین علمی استوار بوده و فرمان مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی توسط هسته سلول صادر می‌شود. در مواردی ژن‌های موجود در هسته سلول دچار عارضه شده و در نتیجه دستور مرگ برنامه‌ریزی شده برای خودکشی سلولی به موقع صادر نمی‌شود و در نتیجه سلول همچنان تکثیر می‌یابد. افزایش تعداد بی‌رویه سلول‌ها باعث برهم خوردن متابولیسم عضو شده و در نهایت منجر به سرطان می‌شود.

شروع سرطان هنگامی است که اطلاعات ژنتیکی یک سلول تخریب شده که این اتفاق باعث تقسیم سلولی به میزان غیرقابل کنترلی می‌شود. حاصل این تقسیم غیرطبیعی در اغلب موارد به شکل توده یا برجستگی ظاهر می‌شود که معمولاً به آن تومور گفته می‌شود. تومور می‌تواند خوش‌خیم یا بدخیم باشد. تومور خوش‌خیم در خارج از محل اولیه خود منتقل نشده و تکثیر نمی‌یابد اما تومور بدخیم که شامل سلول‌های سرطانی است ابتدا در همان محل تکثیر شده و اگر در این مرحله درمان شروع نشود آنها می‌توانند به سایر اندام‌ها مهاجرت کنند، تکثیر شوند و در نهایت تبدیل به سرطان تهاجمی شوند. تومور با رشد خود می‌تواند بافت‌ها یا ارگان‌های سالم اطراف را تخریب کند و یا ممکن است در وضعیتی حادث‌تر سلول‌های سرطانی از تومور جدا شده و از طریق گردش خون یا سیستم لنفاوی به سایر قسمت‌های بدن گسترش یابند که به آن متاستاز می‌گویند.

۱-۳ علل و عوامل ایجاد سرطان:

هنوز علت بسیاری از سرطان‌ها مشخص نشده است اما آنچه که از یافته‌های محققین دریافت می‌شود آن است که نوع شیوه زندگی مانند قرار گرفتن طولانی‌مدت در برابر نور خورشید، سیگار کشیدن، نوع رژیم غذایی، عوامل روانی و معنوی یا مواد موجود در محیط‌زیست مثل مواد شیمیایی، رادیواکتیو و آزبستوز در ایجاد سرطان مؤثر هستند. عوامل گفته شده در بالا از طریق واکنش‌های شیمیایی، رادیواکتیوی یا ویروسی باعث تولید سلول‌های غیرطبیعی و ایجاد سرطان می‌شوند. از سوی دیگر دریافت کم آنتی‌اکسیدان‌ها و مواد مغذی حاوی هورمون‌های ضدسرطان، دریافت بیش از حد کالری که از

طریق مصرف زیاد کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها حاصل می‌شود، از جمله عوامل ایجاد سرطان هستند. به‌طور کلی برخی از علل ایجاد سرطان که تا امروز شناخته شده، شامل موارد زیر است:

- استعمال دخانیات
- مصرف الکل
- تماس با مواد شیمیایی
- هورمون‌ها
- آلودگی‌های آب و خاک
- آلودگی‌های هوا توسط آلاینده‌های صنعتی و آلاینده‌های ناشی از سوخت‌وسوز
- آلودگی‌های درون خانه و محیط
- آلودگی غذا
- داروها
- پرتو و تابش‌های خطرناک
- عفونت
- رژیم غذایی و تغذیه نامناسب
- عوامل ژنتیکی

پیشرفت سرطان را میتوان یک پروسه بیولوژیک پیچیده دانست که تحقیقات دانشمندان پیرامون آن هنوز ادامه دارد. هورمون‌ها، شرایط ایمنی و دیگر گون‌های توارثی در مواد ژنتیکی سلول، همگی می‌توانند نقش بسزایی در پیشرفت سرطان داشته باشند. درصد کمی از سرطان‌ها توسط ژن‌های معیوب به وجود می‌آیند و بخش کمی از سرطان‌ها یعنی بین ۲ تا ۱۰ درصد ارثی هستند. در حالت کلی سرطان‌ها با تغییر ماهیت دادن ژن‌ها به دلیل عوامل شایعی که در بالا به آنها اشاره شد ایجاد می‌شود.

۱-۴ دسته‌بندی سرطان‌ها:

اغلب سرطان‌ها در حالت کلی به سه دسته عمده تقسیم می‌شوند:

- **کارسینوم:** به آن دسته از سرطان‌ها گفته می‌شود که از سلول‌های سازنده پوست و یا سلول‌های پوشاننده اعضا و یا سازنده غدد منشأ می‌گیرند.
- **سارکوم:** شامل سرطان‌هایی است که از بافت همبند نشأت می‌گیرند، از این‌رو سرطان‌هایی از این دسته مانند سرطان استخوان یا سرطان ماهیچه را در هر نقطه از بدن سارکوم می‌گویند.
- **لوسمی و لنفوم‌ها:** به آن دسته از سرطان‌هایی اطلاق می‌شود که از سلول‌های تشکیل دهنده خون و سلول‌های ایمنی منشأ می‌گیرند.

جدول (۱-۱): انواع مختلف سرطان

| نام سرطان | نوع هایپرپلازی | بافت درگیر |
|--------------|----------------|------------|
| پاپیلوما | خوش خیم | اپیتلیوم |
| کارسینوما | بدخیم | اپیتلیوم |
| -- | خوش خیم | بافت همبند |
| سارکوما | بدخیم | بافت همبند |
| آدنوم | خوش خیم | غدد |
| آدنوکارسینوم | بدخیم | غدد |

۱-۵ انواع مختلف سرطان:

دسته بندی سرطان ها بر اساس نوع بافت درگیر و محل قرارگیری تومور به شرح زیر است:

- سرطان خون
- سرطان پروستات
- سرطان سینه
- سرطان ریه
- سرطان روده بزرگ
- سرطان معده
- سرطان گردن رحم
- و ...

سرطان به سه طریق در بدن گسترش می یابد:

- از طریق بافت: سرطان به بافت نرمال مجاور حمله می کند.
 - از طریق دستگاه لنفاوی: سرطان به دستگاه لنفاوی حمله می کند و همراه خون به دیگر نقاط بدن می رسد.
 - از طریق خون: سرطان به سیاهرگ ها و مویرگ ها حمله می کند و همراه خون به دیگر نقاط بدن می رسد.
- هنگامی که سلول های سرطانی از تومور اولیه (اصلی) جدا می شوند و همراه خون یا لنف به دیگر نقاط بدن می رسند، ممکن است توموری دیگر (ثانویه) تشکیل شود. این فرایند را متاستاز می نامند. تومور متاستازی (ثانویه) از همان نوع تومور اولیه است. به عنوان مثال، اگر سرطان پستان به استخوان ها

گسترش یابد، سلول‌های سرطانی در استخوان در واقع سلول‌های سرطان پستان هستند، و بیماری سرطان متاستازی پستان است و سرطان استخوان نمی‌باشد.

۱-۵-۱ سرطان، پیشروی و مراحل مختلف آن:

سرطان در مراحل مختلفی پیشرفت می‌کند، تبیین این مراحل توسط متخصصان پزشکی برای حفظ یکپارچگی در تشخیص صورت گرفته است. برای تعیین یک روش مناسب برای درمان، ابتدا باید مرحله-ای که سرطان در آن قرار دارد شناسایی شود. تقسیم کنترل نشده‌ی سلول‌های بدن منجر به تشکیل تومورهای بدخیم می‌شود که اگر به آنها پرداخته نشود می‌توانند به قسمت‌های دیگر بدن رسوخ پیدا کرده و گسترش یابند و در نهایت اندام‌های دیگر را مورد حمله قرار دهند، که این امر سرانجام منجر به مرگ می‌شود.

مراحل پیشرفت سرطان:

سرطان ممکن است پیشرفت کرده و سال‌ها طول بکشد. مراحل سرطان به طرق مختلفی دسته‌بندی می‌شود. برای تعیین مرحله‌ای که سرطان در آن قرار دارد میتوان به محل اصلی تومور، اندازه‌ی تومور، تعداد تومورها و متاستاز آن به سایر اندام‌ها، نوع سلول و درجه تومور توجه نمود.

در اینجا به بررسی ۴ مرحله از پیشرفت سرطان پرداخته خواهد شد.

کارسینوم درجا^۱: این مرحله با عنوان مرحله صفر نیز شناخته می‌شود. سلول‌های سرطانی در این مرحله در بدن شناسایی می‌شوند، ولی آنها تنها در لایه‌ای از سلول‌ها که در آن رشد کرده‌اند وجود دارند. آزمایش خون و تصویربرداری می‌تواند به شناسایی پیشرفت سرطان کمک کند.

مرحله ۱: در این مرحله تومور در مرحله‌ی شکل‌گیری از تجمع سلول‌های سرطانی است. رشد تومور تنها محدود به اندامی است که در آن شکل گرفته است. این بدین معناست که سرطان از محل ابتدایی خود گسترش پیدا نکرده است. در این مرحله امکان برداشتن تومور در بعضی موارد با عمل جراحی ممکن خواهد بود.

مرحله ۲: در مرحله ۲ تومور از محل ابتدایی خود حرکت کرده و گسترش یافته است. اندازه‌ی تومور در این مرحله افزایش پیدا می‌کند و تعداد تومورها نیز ممکن است نسبت به قبل زیادتر شود. هنگامی که بیماری به گره‌های لنفی، بافت‌ها یا اندام‌های نزدیک گسترش پیدا می‌کند، به عنوان سرطان مرحله ۲ شناخته می‌شود که در آن امکان درمان نیز هنوز وجود دارد.

مرحله ۳: هنگامی که اندازه‌ی تومور بزرگتر شده یا تعداد تومورها افزایش پیدا کند، سرطان وارد مرحله ۳ خود خواهد شد. در این مرحله به بیماران دارو داده می‌شود تا درد آنها کاهش پیدا کند. پیش‌بینی مرحله ۴ مشکل است و امکان زنده ماندن در این مرحله بسیار پایین است.

¹ Carcinoma in situ

انجام معاینات منظم به شناسایی سرطان در مراحل اولیه کمک می‌کند. بعد از انجام معاینات لازم و بررسی آن توسط پزشک، بیمار تحت عمل جراحی، پرتودرمانی، یا شیمی‌درمانی قرار می‌گیرد.

۱-۶ روش‌های درمان سرطان:

روش‌های درمان متعددی برای درمان سرطان تاکنون بکار گرفته شده است که در این بخش به بعضی از آنان اشاره خواهد شد.

۱-۶-۱ روش‌های اصلی درمان:

روش‌های اصلی درمان سرطان عبارتند از:

- شیمی‌درمانی
- پرتودرمانی
- جراحی
- ژن‌درمانی
- تفکر مثبت
- هایپرترمی^۱

۱-۶-۲ درمان بیولوژیکی:

درمان بیولوژیکی یا ایمونولوژیک که مبنی بر بازسازی، تحریک، هدایت و تقویت سیستم طبیعی دفاعی بدن بیمار است به گونه‌ای عمل می‌کند که با بکار بردن آنتی‌بادی و هدایت سیستم دفاعی خود بیمار، به مبارزه علیه سرطان می‌پردازد. بکارگیری عواملی مانند اینترفرون، سلول‌هایی که فعالیت ضد توموری مستقیم دارند، و پادتن‌های تک تیره باعث کاهش رشد سرطان می‌شود.

۱-۶-۳ درمان فوتودینامیکی:

در این شیوه با تزریق رنگ به داخل یک رگ و سپس انتشار آن در سرتاسر بدن به شناسایی سلول‌های سرطانی می‌پردازند. پس از گذشت مدتی از تزریق، این رنگ تنها در سلول‌های بدخیم باقی می‌ماند. سپس نور قرمز رنگ لیزری به سلول تابانده می‌شود و رنگ درون سلول‌های سرطانی این نور را جذب می‌کند. این امر منجر به واکنش فوتوشیمیایی می‌شود که در نهایت باعث نابودی سلول‌های سرطانی خواهد شد.

از آنجا که درمان فوتودینامیک در تلاش برای تخریب سلول‌های سرطانی بدون آسیب رساندن به بافت‌های اطراف آن‌ها دارای پاسخ مثبتی بوده، در تحقیقی جدید، از این روش برای تغییر PH تومورها که باعث خودکشی سلول‌های سرطانی می‌شود، استفاده کردند. روش درمانی فوتودینامیک با داغ کردن

¹ Hyperthermia

ذرات و مواد شیمیایی درون تومورها به حیات سلول‌های سرطانی پایان می‌بخشد، و در این روش از نور برای فعال‌سازی مواد شیمیایی یا ذرات درون تومورها استفاده می‌شود. زمانی که یک تومور در بدن رشد می‌کند، محیطی اسیدی را در خارج از سلول‌های خود بوجود می‌آورد. این امر باعث می‌شود که رگ‌های خونی تلاش می‌کنند تا با چسبیدن به آنها، اسید را از بین ببرند. تومور سپس طی یک فریب بیولوژیکی کنترل این رگ‌ها را در دست گرفته و از آنها به عنوان منبع تغذیه برای رشد خود استفاده می‌کند. محققان با مشاهده این فرآیند تلاش کردند تا نسخه فریب اسیدی مربوط به آن را بسازند. از این رو، آنها ترکیب شیمیایی nitrobenzaldehyde را به تومورها تزریق کرده و سپس پرتو فرابنفش را به تومور تاباندند. در نتیجه، ماده شیمیایی بقدری تومورها را اسیدی کرد که آنها خودکشی نمودند.

این روش علاوه بر اینکه کمتر تهاجمی است، از مزیت عملکرد سریع نیز برخوردار است. این روش می‌تواند برای بیمارانی که بیشترین میزان درمان تابشی را برای سرطان دریافت کرده یا افرادی که تومورهای آنها در مناطق خارج از دسترس برای جراحی قرار دارند نویدبخش باشد.

۱-۶-۴ درمان با لیزر:

در این روش تومور بدخیم را با استفاده از اشعه لیزر می‌سوزانند. در برخی موارد ضایعه بدخیم سرطان رشد پیدا کرده و باعث اختلال در سیستم بدن می‌شود.

سلول‌های سرطانی یکسان نیستند، حتی در یک تومور که شامل سلول‌های بیشماری است برخی از آنها رفتار و حساسیت‌های متفاوتی به داروهای شیمی درمانی نشان می‌دهند.

سلول‌های سرطانی عمدتاً از سلول‌های سالم دارای فعالیت متابولیکی بیشتری هستند و این ویژگی تجزیه و تحلیل آنها را سخت‌تر خواهد نمود. ارزیابی دقیق این ویژگی دارای پیچیدگی و دشواری‌های خاص خود است که محققان را وامیدارد تا در پی یافتن راه‌حل‌های دقیق‌تری برای کنترل و از بین بردن این سلول‌ها باشند.

یافته‌های جدید حاکی از آن است که با کمک لیزر و بهره‌گیری از فناوری موسوم به ارزیابی فوتوکیستی میکروسکوپی متابولیک تک سلولی^۱ محققان می‌توانند در حدود ۱۵ دقیقه حدود ۳ هزار سلول را تجزیه و تحلیل کنند. تحقیقات نشان می‌دهد که با استفاده از لیزر موفقیت درمان سرطان‌های مقاوم به رادیوتراپی از جمله دهان و رحم افزایش چشمگیری می‌یابد. این در حالی است که جامعه پزشکی از لیزر به عنوان ابزاری یاد می‌کند که می‌تواند هم در درمان بیماری‌های صعب‌العلاجی مانند سرطان کاربرد داشته و هم اگر به موارد ایمنی در استفاده از آن توجه نشود، عوارض جبران‌ناپذیری به همراه داشته باشد. لیزرها در حوزه پزشکی به سه دسته پرتوان، توان متوسط و کم‌توان تقسیم می‌شوند و

¹ SCM-PAM

هریک دارای کاربردهای خاص خود هستند. لیزرهای نوع اول اگرچه اثربخشی کمتری دارند اما عوارض کمتری نیز در پی خواهند داشت.

۱-۶-۵ درمان با نانوذرات:

بکارگیری نانوذرات تحولی عظیم در درمان سرطان ایجاد کرده است. ساختار تومور سرطانی باعث می‌شود تا نانوذرات در مکان تومور انباشته شوند. استفاده از نانوذرات به عنوان شیوه جدیدی در دارو رسانی منجر به استقرار مقدار بیشتر بار دارویی در مقر تومور شده و باعث بهبود روش‌های درمان شده است و به‌وسیله آن میتوان اثرات جانبی زیانبار و نامشخص شیمی‌درمانی را کاهش داد.

یافته‌های جدید حاکی از آن است که با رهاسازی دارو توسط نانوذرات در بدن می‌توان تومورهای سرطانی را از بین برد. این نانوذرات با حمل ترکیبات دارویی می‌توانند پروتئینی موسوم به Myc را مسدود کنند، Myc در بسیاری از سرطان‌ها نظیر سرطان خون فعال می‌شود؛ نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهد که ترکیب بازدارنده Myc بسیار مؤثر است، اما زمانی که این ماده به جریان خون تزریق می‌شود، به سرعت از بین می‌رود، در نتیجه باید توسط یک ماده دیگر محافظت شود.

روشی جدید در بکارگیری از نانوذرات، روش هایپرترمیای مغناطیسی^۱ می‌باشد. در این روش درمانی، سیال حاوی نانوذرات مغناطیسی به داخل بافت سرطانی تزریق می‌شود. این کار ابتدا با ایجاد یک میدان مغناطیسی متناوب صورت گرفته و سپس این ذرات به ارتعاش درآمده و با تولید حرارت باعث افزایش دمای بافت سرطانی می‌شود. در نتیجه این عمل باعث بهبود عملکرد شیمی‌درمانی می‌شود. در این حالت دما تا ۴۳ درجه افزایش می‌یابد که با همراهی شیمی‌درمانی است و یا اینکه دمای بافت را به ۵۰ میرساند که موجب از بین رفتن کامل سلول‌های سرطانی می‌شود. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که استفاده از نانوذرات مغناطیسی موجب می‌شود که کل بافت سرطانی تحت تأثیر گرما قرار بگیرد.

۱-۶-۶ درمان با نانودارو:

یکی از کاربردهای نانو پزشکی افزایش رسانش دارویی می‌باشد. کاربرد بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی به دلیل دارا بودن خاصیت آبگریزی، محدودیت داشته و همین عامل میتواند یک مانع برای گسترش کاربرد داروی موردنظر باشد. از این رو محققین به دنبال روش‌هایی هستند که حلالیت و ثبات شیمیایی این ترکیبات را برای کاربردهای پزشکی و درمانی افزایش دهند. با پیشرفت کاربرد نانو تکنولوژی در در زمینه درمان سرطان، روش‌های مختلفی در سنتز حامل‌های دارویی نانومقیاس با ویژگی دوگانه دوست (آمفی فیلیک)^۲ به کمک محققین شتافته است که در آن با استفاده از مواد نانومقیاس یا مولکول‌ها، می‌کوشند میزان فراهمی زیستی داروها را افزایش دهند. فراهمی زیستی، به میزان وجود دارو در بخش-هایی از بدن اشاره دارد که به آن دارو نیاز دارند یا تأثیر دارو در آن محل‌ها بیشتر است. در دارو رسانی

¹ Magnetic Hyperthermia

² Amphiphilic

سعی بر آن است تا میزان فراهمی زیستی دارو را در محل‌هایی خاص از بدن و حتی در زمان‌هایی خاص، افزایش داد. چنین کاری به وسیله‌ی ابزارهای نانو امکان‌پذیر است. یکی از این مطالعات صورت گرفته، سنتز حامل نانومقیاس متشکل از پلیمرهای آلزینات- کیتوسان- پلورونیک F127 است که به صورت یک ترکیب پلیمری دوگانه دوست سنتز و برای انتقال ترکیب گیاهی آبگریز کورکومین به سلول‌های سرطان سرویکال^۱ انسان استفاده شده‌است. نتایج به دست آمده از این مطالعه ثابت می‌کند که استفاده از حامل‌های نانومقیاس دوگانه دوست یک روش کارآمد برای انتقال داروهای آبگریز به شمار آمده و باعث افزایش کاربرد این ترکیبات در درمان سرطان می‌شود. بررسی روش‌های مختلف دارو رسانی بیش از همه در درمان سرطان‌ها می‌تواند مورد توجه قرار گیرد. در حال حاضر، یکی از مشکل‌های اساسی در درمان سرطان آن است که داروها، میزان سمیت آنها در سلول‌های سرطانی و سالم به یک اندازه است، در نتیجه می‌توان انتظار داشت که در شیمی‌درمانی آن‌جا که آسیب‌ها برای سلول‌های سالم در حال افزایش باشد، با محدودیت اساسی مواجه است. از طریق نشان‌گذاری سلول‌های سرطانی و افزایش رسانش دارویی می‌توان بر این مشکل اساسی پیروز شد. یافته‌های اخیر محققان حاکی از موفقیت در طراحی و ساخت نانو حامل کروی شکل حاوی داروی ضد سرطان است که به کمک آن می‌توان تومور را از بین برد. این نانوذرات کروی دارای پوششی از جنس پتید است که نانو دارو را نزدیک تومور سرطانی نگه می‌دارد و در حضور نوعی پروتئین، رهاسازی را انجام می‌دهد.

۱-۶-۷ درمان با نانوربات‌ها:

با شکل‌گیری نانو تکنولوژی می‌توان بیش از پیش به درمان سرطان امیدوار شد، از آنجا که نانوذرات از سلول‌های بدن کوچکتر هستند می‌توان از آنها در آینده‌ای نزدیک برای ساخت ربات‌های نانومتری کمک گرفت که با کمک آنها بتوان گام مهمی در نابودسازی سلول‌های سرطانی برداشت و بیشتر سرطان‌های رایج را از بین برد. این نوع روش درمان هیچ‌گونه عوارض جانبی نخواهد داشت و دقیقاً با مکانیزم سلول‌های دفاعی بدن فعالیت می‌کنند و می‌توان آن‌ها را سلول‌های مصنوعی نیز نامید. روبات‌های نانو، روبات‌هایی در اندازه‌های بسیار کوچکند که می‌توانند برای کار کردن با ماده‌هایی در ابعاد کوچک (مثلاً مولکول‌ها، سلول‌ها و اتم‌ها) به کار گرفته شوند. نانوروبات‌ها وقتی که به کار برده شوند دنیای علم پزشکی را دگرگون خواهند ساخت. با کاربردی شدن نانوربات‌ها، می‌توان نانوداروها را با استفاده از آن‌ها وارد بدن نمود، به نحوی که بخش‌های آسیب دیده را شناسایی یا درمان کنند. در این بخش به تازگی محققان در دانشگاه کارنگی ملون توانسته‌اند نانوموتوری تولید کنند که به راحتی درون رگ‌های انسان حرکت می‌کند. این اتفاق را می‌توان نقطه عطفی در بخش پیشرفت نانوموتورها دانست. یکی بگر از ویژگی نانوروبات‌ها، دیده شدن آنها توسط تصویربرداری ام‌آر‌آی در هنگام کار در بدن است.

¹ Cervical cancer

این نانوربات‌ها ابتدا به بدن یک فرد تزریق می‌شوند و پس از آن به بافتی که برای آن تعیین شده است، می‌روند.

۱-۷ شیمی درمانی:

شیمی‌درمانی یکی از روش‌های درمان سرطان یا توقف موقت آن با استفاده از برخی داروهای خاص است. کار اصلی این داروها از بین بردن سلول‌های بیمار در حالی است که صدمه‌ای به بافت‌های مجاور آن وارد نشود. این نوع از درمان اثراتی هم در سطح سلولی و هم در سطح بافت بدن دارد.

شیمی‌درمانی یک درمان رایج است که به وسیله آن سلول‌های سرطانی با استفاده از داروهای شیمیایی و مواد شیمیایی از بین می‌روند. شیمی‌درمانی تنها به استفاده از داروها برای درمان غدد سرطانی منتهی نمی‌شود بلکه آنتی‌بیوتیک‌ها را نیز در بر می‌گیرد.

اولین نوع مدرن ماده شیمی‌درمانی ارسفنامین بود که به پاول ارلیخ برمی‌گردد و همچنین ترکیبات آرسنیک بود که در سال ۱۹۰۹ کشف شد و برای معالجه سیفلیس به کار برده شد. بعد از آن سولفانامیدها توسط دومگ و پنسیلین توسط الکساندر فلمینگ کشف شد. از دیگر کاربردهای شیمی-درمانی سایتواستاتیکی میتوان به درمان بیماری‌هایی مانند سفت‌شدگی بافت‌ها، رماتیسم و ورم مفاصل و بیماری‌هایی که به صورت خود به خودی در برابر معالجه‌ها مقاوم می‌شوند نام برد.

۱-۷-۱ اساس و مبنای عملکرد:

رشد سرطان قابل کنترل نیست و با رفتارهای خطرناک و هجومی همراه می‌باشد. سرطان ممکن است بنا به دلایل ژنتیکی یا محیطی رخ دهد. بسیاری از داروهای شیمیایی که در شیمی‌درمانی به کار برده می‌شوند بر روی تقسیم و تکثیر سلول‌های سرطانی تأثیر مستقیم می‌گذارند به خصوص میتوان به آن دسته از سرطان‌هایی که سرعت تقسیم سلولی در آن‌ها بسیار بالاست اشاره داشت. این داروها که سبب آسیب رساندن به سلول می‌شوند، سایتوتوکسیک^۱ نامیده می‌شوند. مصرف برخی از این داروها باعث می‌شود که با ایجاد تغییراتی در سطح سلول رشد آن متوقف شود که خود به نوعی به برنامه‌ریزی برای مرگ سلول نیز معروف است. دانشمندان در حال بررسی و مطالعه رفتارهای سلول‌های سرطانی خطرناک و مقاوم هستند تا بتوانند با ارزیابی آنها، مورد هدف قرارشان دهند زیرا که در طول فرایند شیمی‌درمانی علاوه بر سلول‌های سرطانی سلول‌های دیگر مانند سلول‌های مربوط به رشد مو و سلول‌های داخلی روده که دارای سرعت رشد بیشتری هستند مورد حمله قرار می‌گیرند و جریان رشد آن‌ها نیز متوقف می‌شود که این امر سبب بروز اختلال در بدن می‌شود. شیمی‌درمانی بر روی تقسیم سلولی تأثیر می‌گذارد و تومورهایی که دارای رشد بالاتری هستند، بیشتر تأثیر می‌پذیرند. چرا که در هر حال تعداد زیادی از سلول که در حال تقسیم هستند مورد حمله قرار می‌گیرند. دارو بر روی تومورهای جوان بسیار بهتر عمل می‌کند زیرا باعث توقف مکانیسم منظم تقسیم سلولی میشود و تولیدمثل موفق را متوقف

¹ Cytotoxic

ساخته و رشد سلولی، نظم خود را از دست داده و همین باعث می‌شود تا تومور کمتر از داروی شیمیایی تأثیر بپذیرد و دیگر به آن حساس نباشد. مشکل دیگری که در مواجهه با تومورهای جامد وجود دارد این است که شیمی‌درمانی به هسته تومور نمی‌رسد و راه‌حل این کار استفاده از لیزر و پرتودرمانی یا عمل جراحی است. با گذشت زمان سلول‌های سرطانی بیشتر از خود مقاومت نشان می‌دهند.

۱-۷-۲ داروهای مورد مطالعه در شیمی‌درمانی:

هدف درمان یک بیماری عفونی بوسیله آنتی‌بیوتیک‌ها که نوع رایج آن پنی‌سیلین است، در گذشته به انجام رسیده‌است. به تدریج ترکیبات متعدد دیگری مانند سولفانامیدها و انواع آنتی‌بیوتیکها کشف شدند. مواد شیمی‌درمانی می‌توانند بر حسب نوع بیماری یا عفونت که در درمان آن‌ها تجویز یا مصرف می‌شوند یا بر اساس فرمول شیمیایی و ترکیبات وابسته بهم دسته‌بندی شوند.

یک سیستم طبقه‌بندی و کدبندی موجود برای شیمی‌درمانی به شرح زیر است:

عامل‌های آلكالوئید^۱: عامل‌های آلكالوئید (شبه‌قلیایی) به این خاطر اسم‌گذاری شده‌اند که گروه قلیایی آنها قادر خواهد بود تا با تعداد زیادی از گروه‌های الکترون‌گاتیو در محیط سلول جفت شده و پیوند دهند. این عامل‌ها به وسیله تغییر شیمیایی در DNA سلول عمل می‌کنند.

آنتی‌متابولیت‌ها^۲: این داروها از تقسیم سلول جلوگیری می‌کنند.

وینکا آلكالوئید^۳: وینکا آلكالوئید در محل‌های مخصوصی در توبولین‌ها محصور می‌شوند و از جمع شدن توبولین‌ها در میکروتیوبها جلوگیری می‌کنند.

پودوفالو توکسی^۴: از ترکیبات مشتق‌شده گیاهی است که برای تولید دو داروی سایتوستاتیک که «توپوساید» و «تنی‌پوساید» هستند استفاده می‌شود. این‌ها از وارد شدن سلول به فاز G₂ که در آن ساخت مجدد DNA آغاز شده و شبیه‌سازی DNA جلوگیری می‌کند.

عمده داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی می‌تواند در دسته‌های زیر قرار بگیرند:

- آنتی‌متابولیت‌ها مانند آنتی‌فولاتها (نظیر متوتروکسات) و آنالوگهای پورین و پیریمیدین
- داروهای هورمونی ضد نئوپلاسم مانند تاموکسیفن و آنتی‌آندروژنها
- مهارکننده‌های رونویسی DNA مانند عوامل آلكیلان، نیتروژن موستارد و مهارکننده‌های توپوایزومراز (آنتراسیکلین‌ها)
- مهارکننده‌های میتوز مانند وینکریستین
- مهارکننده‌های آنژیوژنز
- مهارکننده‌های تیروزین کیناز مانند gefitinib

¹ A1LO

² B1LO

³ AC1LO

⁴ BC1LO

- پادتن‌های مونوکلونال مانند Rituximab
- مهارکننده‌های پروتئازوم مانند Bortezomib

اغلب این داروها تأثیر خود را بر تقسیم سلولی می‌گذارند و یا مانع سنتز DNA می‌شوند. بعضی از داروهای شیمی‌درمانی به DNA وارد نمی‌شوند این‌ها شامل پادتن‌های مونوکلونال و مهارکننده‌های جدید تیروزین کیناز بوده که سلول‌هایی غیرطبیعی از انواع خاصی از سرطان‌ها را از بین می‌برند. در بعضی موارد از این داروها که به منظور کنترل و تعدیل رفتار سلول‌های توموری تجویز می‌شوند با حمله غیرمستقیم به سلول‌های سرطانی به کار گرفته می‌شوند. داروهای هورمونی از این نوع معالجه‌ها می‌باشد.

۱-۷-۳ انواع شیمی‌درمانی:

شیمی‌درمانی ترکیبی: در این روش از داروهای شیمیایی میتوان در کنار درمان‌های دیگری از قبیل پرتودرمانی یا عمل جراحی استفاده کرد. این روش درمان که بسیار متداول می‌باشد به این گونه‌است که به مداوای بیمار با استفاده از چند دارو به‌طور همزمان می‌پردازد. این داروها در نحوه عمل و مکانیسم متفاوت هستند. از مزایای این روش می‌توان به کاهش مقاومت سلول‌های سرطانی در مقابل هر نوع از این داروها اشاره نمود.

شیمی‌درمانی نئوآدجوانت (درمان پیش‌معالج): این روش به منظور کوچک ساختن تومور اولیه مورد استفاده قرار می‌گیرد و اصولاً قبل از شروع درمان موضعی (جراحی و پرتودرمانی) کاربرد دارد و خطرات ناشی از این نوع معالجه‌ها را کاهش می‌دهد.

درمان نئوآدجوانت نقش مهمی در معالجه سرطان ایفا می‌کند. این روش به نوعی یک درمان ابتدایی سیستمیک برای شروع هر درمان دیگری است که قرار است بر روی تومور صورت گیرد. از مزایای آن می‌توان به بهبود کنترل موضعی، ارزیابی مستقیم و بالا بردن میزان تأثیر درمان ثانویه اشاره داشت. مضرات احتمالی نیز شامل افزایش سمیت و هزینه، تأخیر بالقوه در درمان مؤثر و پنهان کردن مرحله پاتولوژیک خواهد بود.

درمان پیش‌معالج در درمان سرطان در سه دسته قابل مشاهده است: تومورهایی که در درمان جدید تجویز شده، نشان داده شده‌اند، بنابراین تبدیل به یک درمان استاندارد می‌شود. در مرحله بعد، تومورهایی که به سایر بافت‌ها هجوم برده و عملاً در مراحل قبل شناسایی نشده بودند، و در مرحله آخر تسهیل در شناسایی تومورهایی که در مرحله نهفتگی قرار دارند.

پاسخ به شیمی‌درمانی، که با بررسی بافت‌شناسی از نمونه جراحی مشخص می‌شود، این روش می‌تواند برای افزایش تأثیر شیمی‌درمانی بعد از عمل استفاده شود.

شیمی‌درمانی آدجوانت (کمکی): کاربرد این روش را زمانی میتوان دریافت که نشانه‌های بروز سرطان اندک باشد اما همچنان ریسک عود سرطان وجود دارد. با استفاده از داروها میتوان مقاومت سرطان را در مقابل دیگر درمان‌ها یا داروها کاهش داد. تأثیر عظیم این دارو را می‌توان در تومورهای تازه با سرعت

رشد بالا یافت زیرا زمینه را برای معالجه دارویی فراهم می‌کند. در شیمی‌درمانی سعی می‌شود تا وضعیت بیمار و مستعد بودن بیمار برای نوع معالجه در نظر گرفته شود. ارزیابی وضعیت بیمار این امکان را می‌دهد تا عملکرد دارو را به عنوان معیار برای اینکه آیا بیمار می‌تواند داروی شیمیایی مصرف کند یا خیر و یا اینکه کاهش در مقدار مصرف یا افزایش آن چگونه باید باشد مورد بررسی قرار گیرد.

۸-۱ ایمنی‌درمانی:

۱-۸-۱ معرفی:

در حال حاضر روش‌های مختلفی برای درمان سرطان وجود دارد که اولین روش متداول آن جراحی و روش‌های پس از آن به ترتیب رادیوتراپی، روش‌های سنتی درمان سرطان و سپس دو روش جدید درمان سرطان تارگت تراپی^۱ و ایمونوتراپی هستند. برای تارگت تراپی یا درمان هدفمند سرطان بر اساس نوع جهش‌های ژنتیکی بیمار داروهای مخصوصی جهت درمان انتخاب می‌شود. همچنین در ایمونوتراپی از قسمت‌های مشخص دستگاه ایمنی فرد برای مبارزه با بیماری‌هایی مانند سرطان از طریق تحریک سیستم ایمنی برای عملکرد بهتر یا هوشمندانه‌تر برای حمله به سلول‌های سرطانی و دادن ترکیباتی مانند پروتئین‌های دست‌ساز دستگاه ایمنی به بدن، استفاده می‌شود.

سیستم ایمنی‌درمانی سرطان شامل استفاده از روش‌های درمانی است که با استفاده از داروهای ایمنی مانند سیتوکین‌ها، واکسن‌ها، سلول‌های درمانی و هومورال، عوامل ترانسفکشن، دستکاری در سیستم ایمنی را تعیین می‌کند. ایمونوتراپی سرطان مجبور است با افزایش تعداد سلول مؤثر و تولید واسطه‌های محلول، واکنش ضدتومور میزبان را تحریک کرده و مکانیزم‌های سرکوبگر میزبان را با ایجاد محیط کشتار تومور و با تعدیل مراقبت‌های ایمنی کاهش دهد.

ایمنی‌درمانی در سرطان، ابتدا در دهه ۱۹۷۰ با درمان سرطان مثانه توسط BCG و درمان ملانوم بدخیم توسط IFN شناخته شد. بعدها روش‌های ایمنی‌درمانی گسترش پیدا کرد و انواع مختلفی مانند IL-2 در تومورهای جامد مانند ملانوما یافته شد.

در کنار مطالعه مکانیسم‌های پاسخ ایمنی که باعث تحریک یا مهار پاسخ ایمنی بدن می‌شوند، سلول‌هایی نیز در پاسخ ایمنی بدن وجود دارند که کمک بسزایی در توسعه روش‌های درمانی جدید می‌کنند. روش ایمنی‌درمانی سرطان به این صورت است که با افزایش تعداد سلول‌های مؤثر (مانند واکسن‌های DC و تولید واسطه‌های محلول) پاسخ ضد توموری میزبان را تحریک می‌کند و با ایجاد محیطی برای کشتن تومور، مکانیسم‌های مهارکننده میزبان را کاهش می‌دهد.

سیستم ایمنی‌درمانی سرطان باعث تقویت درمان‌هایی می‌شود که قدرت ذاتی سیستم ایمنی بدن را برای مبارزه با سرطان بهبود می‌بخشند و امیدوارکننده‌ترین روش درمانی جدید سرطان از زمان توسعه اولین شیمی‌درمانی در اواخر دهه ۱۹۴۰ است.

¹ Target therapy

درمان سرطان تهاجمی غیرعضلانی در اولین گام با جراحی و سپس به دنبال آن با شیمی درمانی داخل وریدی انجام می‌شود. بیماران با خطر کمتر از پیشرفت بیماری، ممکن است تحت نظارت یا شیمی درمانی داخل وریدی اضافی قرار بگیرند. بیماران مبتلا به بیماری درجه متوسط تا درجه بالا اغلب با ایمنی درمانی داخل بدن مورد درمان قرار می‌گیرند.

سیتوکین‌ها مولکول‌های پیام‌رسانی هستند که قادر به کمک به کنترل رشد و فعالیت سلول‌های سیستم ایمنی هستند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مولکول‌هایی هستند که در آزمایشگاه تولید می‌شوند و می‌توانند آنتی‌ژن‌های خاصی را در تومور مورد هدف قرار دهند. تلفیقی از سیتوکین و اینترلوکین و آنتی‌بادی وجود دارد که پپتیدها را در سطح سلول‌های تومور تشخیص می‌دهد و به تازگی راه درمان جدیدی را در ایمنی درمانی سرطان گشوده است.

۱-۸-۲ انواع ایمنی درمانی:

هدف اصلی ایمنی درمانی سرطان، احیای سیستم ایمنی سرکوب شده بیمار است به گونه‌ای که دوباره قادر به انجام حملات پایدار بر روی سلول‌های تومور باشد، که سرانجام منجر به ریشه‌کن کردن سرطان می‌شود. اصول زیست‌شناسی تکاملی نشان می‌دهد که یک جمعیت سلولی بدخیم برای زنده ماندن در یک میزبان خاص، نیازی به استفاده از تمام مکانیسم‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی ندارد. بیش از یکی از این مکانیسم‌ها ممکن است در یک بیمار خاص وجود داشته باشد، اما این احتمال وجود دارد که بسیاری از انواع سرطان از مکانیسم‌های دفاعی مشابه استفاده کنند.

طیف گسترده‌ای از رویکردهای ایمنی درمانی سرطان اثربخش بوده است. برخی از این رویکردها باعث فعال شدن گسترده سیستم ایمنی بدن می‌شوند، در حالی که برخی دیگر دامنه فعالیت محدودتری دارند. در ادامه به انواع ایمنی درمانی در سرطان اشاره خواهد شد:

• آنتی‌بادی‌های مونوکلونال:

در طی ۲۰ سال گذشته، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمان عمده برای سرطان‌های مختلف از جمله پستان، لنفوم بوده است. آنتی‌بادی مونوکلونال پادتن‌هایی تک‌گونه هستند که همانند یکدیگرند. این نوع از پادتن‌ها به دلیل اینکه از یک سلول کلون ایجاد شده‌اند به آنها مونوکلونال گفته می‌شود. تولید آنتی‌بادی مونوکلونال که شامل سلول‌های هیبرید موش-انسان بود در سال ۱۹۷۳ توسط جرالد شوابر بیان شد و بین افرادی که از هیبریدوماهای انسانی استفاده می‌کردند به‌طور گسترده مورد بحث واقع شد، اما بحث بر اینکه چه کسی برای بار اول فرضیه را بیان کرده است، باقی مانده است.

• مسدودکننده‌های ایمنی:

سلول‌های بنیادی ایمنی بدن که گیرنده را مسدود می‌کنند، به عنوان یک درمان امیدوارکننده برای سرطان‌های مختلف به شمار می‌آیند، زیرا باعث ایجاد پاسخ قابل توجه و طولانی مدت در برخی از بیماران

می‌شوند. برخلاف شیمی‌درمانی یا بعضی از درمان‌های هدفمند، آنها می‌توانند مزایایی همچون ماندگاری و بقای طولانی‌مدت را فراهم کنند.

مکانیسم مسدودکننده‌های سیستم ایمنی به‌گونه‌ای است که به‌جای آنکه در تخریب سلول‌های توموری هدایت شود، همانطور که در مورد شیمی‌درمانی و پرتودرمانی عمل می‌شود، آنها به سرکوب سیستم ایمنی ناشی از مکانیسم سرکوبگری توسط خود سلول‌های سرطانی می‌پردازند. در واقع سلول‌های T (لنفوسیت T) که به عنوان گیرنده‌ها یا بازرس سیستم ایمنی بر روی سلول‌های پاسخ ایمنی عمل می‌کنند، می‌توانند بر این مکانیسم غلبه کنند.

• سیتوکین‌ها:

سیتوکین‌ها، مانند اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها، لنفوسیت‌ها و فاکتورهای رشد، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی هستند که بطور طبیعی توسط انواع مختلف سلول تولید می‌شوند. آنها مولکول‌هایی با پروتئین کوچک هستند که دارای فعالیت‌های متنوعی می‌باشند که از همه مهم‌تر تنظیم ایمنی و التهاب می‌باشد. این مولکول‌های پیام‌رسان، که توسط سلول‌های سیستم ایمنی بدن (مانند لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها) ترشح می‌شوند، تمایز لکوسیت‌ها، مهاجرت، فعال‌سازی و سرکوب را تنظیم می‌کنند. در برابر سلول‌های T برخی از سیتوکین‌ها می‌توانند پاسخ سلول سرطانی را مستقیماً تقویت یا سرکوب کنند، بنابراین تجویز سیستمی سیتوکین‌ها (در ابتدا اینترفرون‌ها و اینترلوکین‌ها) از اولین رویکردها برای ایمنی‌درمانی سرطان بود.

• اینترفرون‌ها:

اینترفرون‌ها سیتوکین‌هایی هستند که اثرات پلی‌پروپیک را بر فعالیت‌های سیستم ایمنی اعمال می‌کنند. اینترفرون‌ها موجب تحریک سیستم ایمنی و افزایش مقاومت بدن در برابر عوامل بیماری‌زا می‌شوند. این عمل گاهی بصورت فعال کردن سلول‌های NK و ماکروفاژها انجام می‌شود و یا گاهی با آزاد ساختن آنتی‌ژن عوامل بیماری‌زا که با فعال شدن لنفوسیت‌های T همراه است، انجام می‌شود که موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی می‌شود. همچنین، مقاومت کلی و کوتاه‌مدت سیستم ایمنی در مقابل عوامل بیگانه افزایش پیدا می‌کند.

• اینترلوکین‌ها:

اینترلوکین‌ها به‌طور عمده بر زیر مجموعه‌های سلول T و لنفوسیت‌های دیگر تأثیر می‌گذارند. این ترکیبات نقش مهمی در سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. از آنجا که اینترلوکین‌ها توسط $CD4^+$ ترشح می‌شوند، نقش مهمی در گسترش، فعال‌سازی، و بیان $CD8^+$ ها، ماکروفاژها، و سلول‌های NK دارند. در میان همه اینترلوکین‌ها، IL-2 بیشتر مورد بررسی قرار گرفته است و همچنین به عنوان یک عامل مهم در ایمنی‌درمانی سرطان کاربرد دارد.

IL-2 به عنوان یک عامل مهم در فعال سازی TILها و افزایش فعالیت NK، به شمار می رود و همچنین باعث افزایش رشد و تقویت سلول های T منظم می شود. یک مشخصه کلیدی IL-2 آن است که بسته به میزان فعال سازی زیرمجموعه های مختلف سلول های ایمنی، ترشح می شود. در میزان دوز بالا از IL-2، باعث تحریک Th1 شده و از طرفی، فعالیت ضد توموری CTLها را ارتقا می بخشد. در دوز پایین، IL-2 میزان پاسخ ایمنی را تقویت می کند و همچنین باعث تحریک و ترشح بیشتر سلول های ایمنی می شود.

• واکنش های سرطان:

درک دقیق تر پاسخ های ایمنی مخصوص تومور، منجر به جستجوی یک روش با تمرکز بیشتر در ایمنی-درمانی سرطان شده است. یکی از این رویکردها استفاده از واکنش برای ترغیب بدن به تولید آنتی بادی هایی است که پپتیدها یا آنتی ژن های موجود در تومور را هدف قرار می دهند. آنتی ژن سرطانی به دلیل نکروزهای کانونی ناشی از حوادث ترومبوتیکی یا خونریزی در عروق تومور، روش های جراحی، پرتو دهی تومور یا شیمی درمانی اغلب در گردش خون سیستمیک و ریز محیط تومور آزاد می شوند.

یکی از اهداف واکنش های سرطانی، تحریک سیستم ایمنی بدن برای حمله و ریشه کن کردن سلول های سرطانی است. برای این منظور، واکنش های سرطانی حاوی سلول های سرطانی، بخش هایی از سلول های سرطانی یا آنتی ژن های خالص هستند که باعث تقویت پاسخ ایمنی در برابر سلول های سرطانی می شوند. واکنش های سرطان می توانند بر پایه پپتید، سلول های ایمنی و یا بر پایه سلول های دندریت و یا سلول های سرطانی باشند، که هر کدام از اینها مزایا و معایب مخصوص به خود را دارند. در تحقیقات جدیدی بر روی ویروس های آنکولوژیک، نانوحامل ها و واکنش های بر پایه DNA مورد بررسی قرار گرفتند.

(۱) واکنش های مبتنی بر پپتید:

واکنش های مبتنی بر پپتید پاسخ ایمنی را علیه یک آنتی ژن تک تومور بیان شده در ارتباط با مولکول های HLA در سطح سلول های توموری تشدید می کنند. این واکنش ها احتمالاً در سلول ها و بافت های طبیعی سمیت ایجاد نمی کنند. با این حال، آنها با توجه به نیاز به شناسایی صحیح پپتید بیمار محدودیت هایی دارند.

(۲) واکنش های مبتنی بر سلول های ایمنی یا سلول های دندریت:

سلول های دندریت سلول های اختصاصی آنتی ژن هستند که نقش مهمی در ضبط، پردازش و ارائه آنتی ژن های تومور و ایجاد پاسخ ایمنی دارند. در تولید نسل بعدی از واکنش های دندریتیک، با استفاده از تکنیک های آزمایشگاهی که به منظور غنی سازی این سلول ها با سایتوکین های مهم انجام گرفت، باعث افزایش پاسخ ایمنی ضد تومور و بهبود عملکرد سلول های دندریت شد. همچنین با بکارگیری تکنولوژی های جدید توانایی جدیدی در استفاده از DC ها اضافه شد که باعث ترشح فاکتورهای رشد یا اینترلوکین هایی شد که سلول های T یا NK را فعال کرده و پاسخ ایمنی ضد تومور ناشی از واکنش را بهبود می بخشند.

۳) واکسن‌های مبتنی بر سلول‌های سرطانی:

واکسن‌های مبتنی بر سلول تومور، از تمام سلول‌های تومور برای تهیه منبع ایمنی استفاده می‌کنند. برخلاف واکسن‌های مبتنی بر پپتید، واکسن‌های مبتنی بر تومور محدود به نوع خاصی نیستند، و از آنها می‌توان برای ارائه طیف وسیعی از اپی‌توپ‌ها به سیستم ایمنی بدن استفاده کرد. این واکسن‌ها می‌توانند با استفاده از سلول‌های تومور از گیرنده واکسن، با استفاده از سلول‌های تومور از بیمار دیگر، پیوند بخورند. پس از به دست آوردن سلول‌های تومور، آنها می‌توانند با استفاده از تابش برای ایمن‌سازی استفاده شوند. سپس از آنها به تنهایی یا در ترکیب با عوامل دیگر مانند گرانولوسیت‌ها یا ماکروفاژها اداره می‌شوند.

۴) ایمنی‌درمانی مبتنی بر سلول:

به‌جای تحریک پاسخ ایمنی، سیستم ایمنی‌درمانی مبتنی بر سلول، دارای خواص ضدتوموری ذاتی است. ایمنی‌درمانی بر پایه سلول‌های T بصورت انتقال سلول‌های T اصلاح شده به بدن بیماران برای درمان سرطان گسترش یافته است. سلول‌های تزریقی می‌توانند دارای پیوند غیرخودی (غیرهمنوع)، (آلوزنیک) یا خودی باشند. بعد از تزریق، پاسخ ایمنی بسته به تفاوت‌های آلوزنیک در بیان کمپلکس‌های پپتیدی یا آنتی‌ژن‌های جزئی، تحریک می‌شوند. روش ایمنی‌درمانی مبتنی بر سلول با تزریق اتولوگ یا آلوزنیک اصلاح شده ژنتیکی سلول‌های T فعالیت ضدتوموری چشمگیری را در برخی سرطان‌های بدخیم نشان داده است. یکی دیگر از روش‌های ایمنی‌درمانی مبتنی بر سلول، تزریق TILهاست. TILها به اپی‌توپ‌ها واکنش نشان می‌دهند و آنتی‌ژن‌ها و نئوآنتی‌ژن‌های تولید شده توسط جهش‌های تومور را به اشتراک می‌گذارند. آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور ممکن است شامل: آنتی‌ژن‌های پروتئین جهش‌یافته، آنتی‌ژن‌های ویروسی انکوژن، آنتی‌ژن‌های متمایز بافت، و آنتی‌ژن‌های خاص استروما یا عروقی باشد. با این وجود، شناسایی آنتی‌ژن تومور برای درمان مبتنی بر TIL نیاز نیست، به این دلیل که TILهایی که در تومور نفوذ پیدا کردند، در حال حاضر آنتی‌ژن‌های خاص سلول‌های T به حساب می‌آیند.

۵) رویکردهای مهندسی ژنتیک بر ایمنی‌درمانی مبتنی بر سلول:

موفقیت در درمان مبتنی بر سلول‌های ایمنی آلوزنیک، به رویکردهای جدیدی در مهندسی ژنتیک در حد اکثر رساندن و به حداقل رساندن سمیت این روش دامن زده است. به‌تازگی یک روش شخصی برای ایمنی‌درمانی بر پایه TIL بر اساس تجزیه و تحلیل جهش تومورها، که تنها تا ۱۰ سال پیش غیرممکن در نظر گرفته می‌شد، توسعه داده شد. این روش بر پایه شناسایی تمامی جهش‌های ژنی از توالی اگزوم‌ها در نمونه‌های توموری است. سپس، یک توالی از آمینواسیدهای حاضر در مکان‌هایی که جهش رخ داده، به نرم افزار پیش بینی، منتقل می‌شوند تا همه اپی‌توپ‌های احتمالی را شناسایی کنند. رویکردهای مهندسی ژنتیک برای ایمنی‌درمانی سرطان در حال حاضر برای غلبه بر محدودیت‌های عمومی سازی TILهای اتولوگ (پیوندی)، بررسی‌هایی را انجام داده است. توسعه CARدرمانی یکی از

اهداف مهم این رویکردها بوده است. در این روش، CARها توسط مهندسی ژنتیک در سلول‌های T اتولوگ معرفی می‌شوند تا فعالیت و شاخصه‌های آنها را در مقابل آنتی‌ژن‌های بیان شده بر روی سطح تومور افزایش دهند. TCR به‌گونه‌ای اصلاح شده است که قسمت اتصال آنتی‌ژن آن به یک مولکول سیگنالینگ مصنوعی متصل شود که سیگنال‌های فعال‌سازی را به سلول‌های T می‌فرستد هنگامی که خود به آنتی‌ژن متصل است. پس از اصلاح، سلول‌های CART گسترش یافته به بیمار تزریق می‌شوند، جایی که آنها می‌توانند سلول‌های سرطانی را بطور اختصاصی مورد هدف قرار دهند.

۱-۸-۳ نحوه عملکرد:

ایمنی‌درمانی سیستم بدن را تقویت می‌کند تا بتواند برای نابودی سلول‌های سرطانی وارد عمل شود. سلول‌های سرطانی قادر هستند تا از دید سیستم ایمنی پنهان بمانند و آنگاه در خاموشی سلول‌های سالم را مورد هدف قرار دهند. ایمنی‌درمانی به منظور جلوگیری از پنهان‌سازی سلول‌های تومور وارد عمل شده و دید گسترده‌تری به سیستم ایمنی می‌دهد. در عمل بدین صورت است که سلول‌های T را از بدن خارج کرده و سپس با تغییری بر روی آنها توسط مهندسی ژنتیک و اضافه کردن آنتی‌ژن مصنوعی باعث افزایش کارایی سلول‌های ایمنی در یافتن سلول‌های تومور می‌شود. سلول‌های سرطانی دارای نوعی پروتئین هستند که این سلول‌های تازه تولیدشده، قادر به شناسایی آنها هستند، سپس این سلول‌ها دوباره به بدن تزریق شده و وارد جنگ با سلول‌های سرطانی می‌شوند.

۹-۱ مروری بر فصل‌های دیگر:

آنچه که در فصل‌های آتی پیش روست به شرح زیر می‌باشد:

فصل ۲

- در این فصل ابتدا به معرفی چند از عوامل مؤثر و نکات کلیدی در مدل‌سازی سرطان پرداخته و سپس به ارائه کارهای انجام شده پیرامون موضوع و تحلیل و بررسی نتایج حاصل از آنان پرداخته شد.

فصل ۳

- در این فصل ابتدا به توضیح مختصری پیرامون انواع مدل‌سازی سرطان پرداخته و سپس با در نظر گرفتن دو حالت بدون درمان و درمان با شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی به صورت مستقل و ترکیب آن دو، رشد سرطان و تقابل آن با دیگر سلول‌های ایمنی در قالب معادلات دیفرانسیلی مدل‌سازی شده و در انتها به تحلیل نتایج پیرامون هر روش درمانی پرداخته شد.

فصل ۴

- پس از آنکه شبیه‌سازی‌ها در خصوص اعمال درمان‌های مختلف سرطان و بررسی آنها انجام شد، مکانیسم اثر دارو و تأثیر آن بر روی سایر سلول‌ها نیز در نظر گرفته شد. بررسی این موضوع سبب شد تا بر روی هر پروتکل درمانی یک روش کنترلی اعمال شود به گونه‌ای که میزان اثر منفی دارو را بر سلول‌های سالم کاهش داده و در عین حال با تأثیر بر روی سلول‌های سرطانی و نابودی آنها، طول دوره درمان را نیز بهینه کند. به همین منظور در این فصل با انتخاب روش کنترلی SDRE، نحوه تأثیر و عملکرد آن بر روی سیستم ایمنی و سرطان مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت.

فصل ۵

- در این فصل نیز ابتدا خلاصه آنچه را که در فصل‌های پیشین گفته شد را جمع‌بندی نموده و سپس اهداف و نتایج حاصل از آن مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت. در انتها نیز سعی شد تا روش‌های دیگری که در بهبودی روش کنترلی انتخابی تأثیرگذار خواهند بود معرفی شود، همچنین از سایر روش‌های کنترلی که یک برنامه سریع‌تر و منعطف‌تر و با دوز داروی کمتر برای انواع شیوه‌های درمانی سرطان در اختیار می‌گذارند، نام برده شود.



پیشینه تحقیق

۲. فصل دوم

۲-۱ مقدمه:

در این فصل ابتدا به بررسی مدل‌سازی‌های انجام شده در خصوص سرطان تاکنون و طبقه‌بندی‌های مهم در آن پرداخته خواهد شد. پس از آن ضرورت این مدل‌سازی‌ها را بیان کرده و سپس به تحلیل و بررسی هدف از انجام آن و همچنین مدل‌سازی درمان آن در تحقیقات پیشین و نتیجه‌گیری حاصل از آن پرداخته خواهد شد.

۲-۲ تحقیقات پیشین:

در تحقیقات سرطان، تشریح مدل‌سازی ریاضی داده‌های تجربی به دست آمده از گونه‌های آزمایشگاهی می‌تواند بینشی برای درک بهتر از رفتار بیوشیمیایی آنها ارائه دهد. به عنوان مثال در اکتشافات اخیر روش‌هایی برای یک مدل پیچیده از دینامیک و پیشرفت سرطان از یک سیستم قطعی یک بعدی به یک سیستم تصادفی یا احتمالی یا شبکه‌های چندمنظوره ارائه شد. همچنین در بعضی از تحقیقات پیرامون مدل‌سازی ریاضی پیشرفت سرطان، بر اساس تحولات سینتیک مولکولی (سری زمانی)، توانستند یک رفتار خاص و پیش‌بینی کننده در مورد سیستم بیولوژی عمومی سلول‌های آسیب‌پذیر تومور در همان مراحل اولیه ارائه دهند [۳]. هدف از تجزیه و تحلیل رویکردهای مختلف در تحقیقات سرطان، به دست آوردن توصیفی کلی در مورد کلیه فعل و انفعالات درون سلول است تا در نهایت به پیش‌بینی و چگونگی عملکرد سلول‌ها در مقابل عوامل بیگانه مانند هایپوکسی، آسیب به DNA، تخریب پروتئین رتینوبلاستوما و فعال‌سازی آنکوژن در پاسخ به عوامل خارجی مانند محرومیت از مواد مغذی یا اکسیژن پرداخته شود [۱۰۰].

بیشتر تومورها تنوع محدودی در ژن‌های اصلی رشد و پیشرفت سرطان دارند، بعلاوه عملکرد ناهمگون بافت سرطانی ممکن است عواقب جزئی در پی داشته باشد [۶۸]. پاتوژن‌های ناشی از بدخیم شدن تومور که منجر به یک بیماری غیرقابل پیشبرد می‌شوند، با ادغام نامتعارف چندین شبکه بیولوژیکی مرتبط هستند [۲]. از آنجاکه مرحله اولیه رشد تومور یک فرآیند پیچیده و چندمرحله‌ای را دنبال می‌کند که به‌طور متوالی ادامه می‌یابد تا کاملاً به یک فنوتیپ بدخیم تبدیل شود، دانستن چگونگی ارتباط و ادغام اطلاعات پیرامون این پیشرفت و تحول اهمیت دارد [۳۱].

در گونه‌ای از بررسی‌های انجام شده با تمرکز بر روی ابزارهای ریاضی و پیرو آن اندازه‌گیری مجموعه‌ای از داده‌های کمی متوالی از عناصر بیوشیمیایی توانسته شد تا بطور سیستماتیک در مورد عوامل تعیین‌کننده سرطان اولیه مطالعه‌هایی صورت گیرد. این امر می‌تواند در ترسیم چشم‌اندازهای درمانی جدید مفید باشد [۳۱، ۸۴].

۲-۱ مدل سازی سیستم های زیستی در سطح فیزیولوژیکی و تومور:

در تمامی مراحل پیشرفت سرطان، مناطق اصلی که نیاز به مدل سازی از طریق روش های زیست شناسی سینتیک و رشد سلول را دارند، شامل واکنش سیستم ایمنی، رگ زایی و پیشرفت تومور هستند. زمینه های اصلی این تحقیقات شامل موارد زیر است:

- نشانگرهای زیستی، استفاده از پروتئین های خاص جهت تشخیص بیماری.
 - داده های ژنومی، این داده ها در صورت ادغام با داده های زیستی از اهمیت بالایی برای پیش بینی بیماری برخوردارند.
 - فناوری نوظهور در عرصه پزشکی با مطالعه DNAها و ترتیب توالی آنها.
 - روند تحلیل و زوال سرطان.
 - تمرکز بر روی یک سیستم خاص، به عنوان مثال سرطان روده بزرگ یا گلیوبلستوما.
 - مقایسه مدل های حیوانی، رده های سلولی و نمونه های انسانی.
- مدل سازی در مقیاس بزرگ یک چالش محسوب می شود، زیرا پویایی مدل سبب می شود تا محققان به داده های بیشتر و مدل های مرتبه بالاتر نیاز پیدا کنند. متخصصان در این حوزه، باید بر روی چگونگی تولید داده های مناسب و مدل سازی صحیح بحث کرده و راهکار منطقی و درست را ارائه دهند.
- فرضیه های مهم برای توسعه مدل های مربوطه عبارتند از:
- اختلالات موجود در شبکه مولکولی که منجر به سرطان می شود.
 - انواع مختلف سرطان که می تواند در اثر آشفتگی های یک شبکه، یا همپوشانی با شبکه های مختلف ایجاد شود.
 - شناسایی شبکه های مولکولی آشوبگر با استفاده از فناوری های پیشرفته و تحلیل آنها.
 - طبقه بندی انواع و حالات سرطان بر اساس شبکه های مولکولی آشفتنه و پاسخ به آنها.
 - بررسی این شبکه ها در بافت سلولی و پلاسما.
- این فرضیه ها می توانند به برنامه های پژوهشی خاص منتهی شوند:
- تعیین و بررسی شبکه ها در سلول ها و بافت های سالم و بیمار که نیاز به اندازه گیری کمی، کامل و با دقت بالا دارند.
 - ادغام داده ها برای تولید مدلهایی از شبکه آشفتنه که رفتار سلول و بافت را پیش بینی می کنند.
 - استفاده از فناوری های با حساسیت و دقت بالا به منظور اهداف دارویی در بکارگیری در این شبکه ها.
 - استفاده از نشانگرهای زیستی در استنباط این شبکه ها.
- انواع شبکه های بیولوژیکی در تحلیل سرطان شامل موارد زیر است:
- شبکه های تعامل پروتئین-پروتئین
 - شبکه های کیناز و بسترهای آنان

- شبکه‌های نظارت ژنی
- شبکه‌های متابولیک

۲-۲-۲ انواع حالت‌ها و مدل‌های بیولوژیکی در توصیف پایداری و مدل‌سازی ریاضی سرطان:

- حالت پایدار یا حالت تعادل:

سیستم بیولوژیکی واقعی که همیشه در تعادل باشد وجود ندارد، زیرا آنها حاوی بسیاری از حلقه‌های بازخورد منفی هستند که رفتار سیستم براساس وضعیت قبلی آن تعیین می‌شود نه بر وضعیت فعلی. بازخوردها برای سیستم لازمند، زیرا به موجب آن ممکن است سیستم حالت استراحت و یا گاهی فعال داشته باشد. به دلیل اثرات تأخیر زمان، این وضعیت به احتمال زیاد باعث می‌شود که سیستم قبل از رسیدن به نقطه تعادل یا حداکثر ظرفیت حامل خود، هدف خود را از دست داده یا از آن فراتر رود. تحلیل تعادل یک سیستم، یک فرایند زیست‌شناختی مهم است، زیرا با آنکه تعادل منعکس‌کننده واقعیت نیست، اما به دلیل اینکه یک مرجع مهم برای تجزیه و تحلیل رفتار نهایی مدل به شمار می‌رود، اهمیت بسیار دارد. رفتار آزاد سیستم با شوک و طرد کردن سیستم و در نتیجه خارج شدن آن از وضعیت تعادل و چگونگی پاسخ سیستم به ورودی‌های ناگهانی با استفاده از تابع پله سنجیده می‌شود. تعادل در صورتی پایدار می‌ماند که به دنبال آشفتگی‌های کوچک، حالت سیستم سریع تغییر نکند. یک تابع پله فرآیندی است که در آن، هنگام اعمال یک ورودی اجباری به سیستم، خروجی آن از صفر تغییر کرده و در یک لحظه به حالت پایدار بالاتری برسد. حالت پایدار هر مولکول زیستی برای تعیین یا نحوه عملکرد تابع بهینه وابسته به آن، مهم است [۳].

در ریاضیات، یک تابع مجموعه‌ای از ورودی‌های حاصل از تغییر متغیرهای مستقل با پاسخ خروجی‌های مرتبط با آنهاست. توابع می‌توانند خطی یا غیرخطی، پیوسته یا گسسته باشند [۹۵]. مدل‌های بیولوژی سرطان، غیرخطی و اغلب ناپیوسته هستند. در یک تابع ناپیوسته، نرخ تغییرات هر نقطه خارج از هرگونه بررسی‌های انجام شده پیرامون آن نقطه خاص، قابل تعیین نیست. سیستم‌های خطی، رشد، زوال، تعادل یا نوسانات را نشان می‌دهند. یک تابع پله می‌تواند برای تقریب یک تابع ناپیوسته توسط یک تابع پیوسته دیگر بکار رود [۹۶].

- نقاط بحرانی یا ثابت^۱:

نقاط بحرانی یا ثابت، در تعادل یا پایداری سیستم نقش مهمی ایفا می‌کنند. نقاط ثابت می‌توانند پایدار یا ناپایدار باشند و تنها نقاط ثابت پایدار نشان دهنده یک تعادل پایدار هستند. دانستن این امر نیز ضروری است، چراکه آن نقطه تعیین می‌کند که در نزدیکی نقاط بحرانی چه پیش‌آید تا بتوان مقاومت سیستم را تخمین زد و محدوده پارامترهای سیستم را مشخص کرد. نقاط بحرانی در نمودار خطی حاصل از جمعیت تومور صفر یا در جایی که مختصات شناسایی بصورت زیر تغییر می‌کند،

¹ Critical or fixed points

$X(\text{input})=Y(\text{output})$ یافت می‌شوند. به عبارت دیگر، این خط حالتی را بیان میکند که در آن ورودی به خروجی یا خروجی به ورودی تبدیل می‌شود (نیمساز ۴۵ درجه ربع اول) [۹۵].

ارزیابی آنچه در نزدیکی نقاط ثابت اتفاق می‌افتد معادل یک تکنیک خطی‌سازی در آن نقاط برای تعیین ثبات سیستم است. اگر سیستمی که از نزدیک نقطه تعادل شروع می‌شود، در یک زمان محدود به یک نقطه ثابت نزدیک شود یا به یک نقطه ثابت برسد، پس از آن پایدار است. اگر سیستم از نقاط ثابت دور شود و یا با افزایش زمان به صورت نامحدود رشد کند، آنگاه سیستم نامحدود شده و این بدین معنی است که به بی‌نهایت نزدیک می‌شود [۹۵، ۱۴].

سرطان به عنوان یک فرآیند ناپایدار در نظر گرفته می‌شود و تعریف آن نه در حالت پایدار و نه در تعادل است. هر سیستم دینامیکی می‌تواند به تعادل برسد، به صورت دوره‌ای تکرار شود و یا دچار هرج و مرج یا بی‌نظمی شود. در مقابل نوسانات، بی‌نظمی، هرگز به حالت متناوب تکرار نمی‌شود و کاملاً بستگی به شرایط اولیه دارد [۹۷].

برای دینامیک غیرخطی در زمان گسسته، ساده است تا با خطی‌سازی مدل، پایداری آن بررسی شود، یعنی، زمانی که فاصله زمانی کوتاه‌تر شده یا از معادلات دیفرانسیل معمولی (ODE) غیرخطی استفاده می‌شود. بعد از خطی‌سازی تابع، تغییر آن آغاز می‌شود (برای حذف وابستگی زمانی)، و حاصل آن تشکیل یک تابع جبری ساده‌تری از تابع خروجی است. با این وجود، زمانی که تعداد بالایی از معادلات مشتق جزئی وجود دارند، خطی‌سازی سیستم مشکلاتی را از لحاظ ریاضیاتی به دلیل پیچیده شدن معادلات و از لحاظ محاسباتی به دلیل دشواری در پیاده‌سازی آن، به وجود می‌آورد [۱۰۱].

• ظرفیت حامل:

در سیستم‌های غیرخطی، هنگام بیان تکامل زمانی گونه‌های مولکولی مختلف، از مدل لجستیک برای پیش‌بینی حدود بازه حداکثر رشد در طولانی‌مدت، استفاده می‌شود. ساده‌ترین نمونه از رشد غیرخطی جمعیت، معادله لجستیک یا منحنی سیگموئیدی شبیه تابع هیل است. در اینجا، رشد مولکولی به آهستگی و سپس به سرعت اتفاق می‌افتد، که این خود قبل از کند شدن و کاهش سرعت از طریق تعامل بازخورد منفی رخ می‌دهد. یک مرحله مهم در ارزیابی این تابع، تعیین مقدار بالای جمعیت یا وضعیت پایدار نهایی آن است. پایین آمدن مقدار بالای جمعیت، “ظرفیت حامل” آن نامیده می‌شود. وقتی جمعیت مولکولی بالاتر از ظرفیت حامل خود باشد، نرخ رشد آن کاهش یافته و هنگامی که پایین‌تر از ظرفیت حامل باشد، نرخ آن افزایش می‌یابد.

برای پیش‌بینی‌های آتی از میزان حداکثر رشد، استفاده از مدل لجستیک گسسته نسبت به تابع نمایی پیوسته ارجحیت دارد، زیرا که توالی یا تناوبی در فرآیند ممکن است وجود داشته باشد و یا هنگامی که نسل‌های بعدی به وجود آمده در تکثیر و تولید مولکولی، با گذشت زمان هم‌پوشانی نداشته باشند.

حقیقت اینکه زمان ذاتاً گسسته است به تبدیل یافتن ظرفیت حامل به پارامتر جابجایی یا حرکتی کمک می‌نماید.

۲-۲-۳ تاریخچه:

در چندین دهه گذشته، تحقیقات متعددی در زمینه مدل‌سازی تومور و چگونگی رشد آن و نحوه تعامل آن با سیستم ایمنی انجام شده است. در اواخر دهه ۱۹۸۰ تا اوایل دهه ۱۹۹۰ دانشمندان زیادی بر روی ارائه یک مدل ریاضی برای سرطان کار کردند و همچنین پروتکل‌های درمانی مختلفی ارائه شد [۳۵].

در سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۳ دانشمندانی چون Smyth و همکاران و Parish به ترتیب به شناسایی و از بین بردن تومور توسط سیستم ایمنی پرداختند [۹۴، ۸۱]. آنها پیرامون فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی پرداخته و با بررسی دیدگاه‌های موجود، بینش جدیدی را در مورد تعامل سلول‌های ایمنی بدن و تحریک آنها در ایمنی‌درمانی ارائه دادند.

بعدها، دانشمندان بیشتری بر روی تقویت سیستم ایمنی و افزایش توانایی آن برای مقابله با تومور توسط عوامل مختلفی همچون واکسن‌درمانی یا ایمنی‌درمانی کارهای مختلفی را ارائه دادند. Rosenberg و همکاران در سال‌های ۱۹۹۱ و ۲۰۰۴ با استفاده از همین روش‌ها به تحریک سیستم ایمنی پرداختند. آنها در سال ۱۹۹۱ به ارائه روش جدیدی در ارتقا سیستم ایمنی توسط ژن‌درمانی پرداخته و سپس در سال‌های بعد با استفاده از مدل‌های بالینی و نتایج آزمایشگاهی، روشی نو در واکسن‌درمانی سرطان در حوزه ایمنی‌درمانی تومور ارائه دادند [۹۱، ۹۰، ۸۹].

در کارهای ابتدایی مرتبط با رشد تومور، تمرکز بیشتری بر روی درک چگونگی تبدیل سلول‌های سالم به سلول‌های سرطانی انجام شده است که از جمله آنها میتوان به Greenblatt و همکاران، Knudson و Nowak و همکاران، به ترتیب در سال‌های ۱۹۹۴، ۱۹۷۱ و ۲۰۰۲ اشاره کرد. از آنجاکه تبدیل شدن سلول‌های سالم به سلول‌های سرطانی توسط جهش ژنی اتفاق می‌افتد، لذا بررسی چگونگی این جهش و سرکوب کردن آن توسط پاتوژن‌ها اهمیت بسزایی دارد که می‌توان به پژوهش‌هایی در این مورد توسط دانشمندانی از جمله Greenblatt و همکاران در این میان اشاره کرد. دانستن این موضوع که جهش‌ها از کجا نشأت گرفته و چگونه آغاز می‌شود تا دسته‌بندی انواع آنها قدم بعدی دانشمندانی چون Knudson و Nowak در این راه بود. از آنجاکه سرنخ این جهش‌ها به درون سلول و کدگذاری DNA و به دنبال آن تغییر در کروموزوم‌ها برمی‌گردد، در نتیجه، مطالعه این بی‌ثباتی ژنتیکی می‌تواند کمک مهمی در روند پیشگیری از توموری شدن سلول‌ها بکند، که Nowak و همکاران آن سعی در درک این موضوع داشته و با استفاده از مدل‌سازی ریاضیاتی ژن‌های سرکوبگر تومور در سرطان کوروکتال، به ارائه روشی نو در این زمینه پرداختند [۷۷، ۵۶، ۴۱].

در چندین دهه گذشته، دانشمندان به این نتیجه رسیدند که روبرویی تنها یک نوع از سلول‌های ایمنی با تومور کافی نیست، و هرچه سلول‌های بیشتری در تعامل با تومور درگیر باشند، میتوانند تأثیر بیشتری را در جلوگیری از پیشرفت آن بگذارند، که از میان آنها Kammertoens و همکاران در سال ۲۰۰۵ و Fusenig و Mueller در سال ۲۰۰۴ به پژوهش پیرامون این موضوع پرداختند. پس از طرح این موضوع، کشف جدیدی در علم ایمنی‌درمانی سرطان رخ داد و آن، ورود سایتوکین‌ها و دیگر سلول‌ها از این قبیل، در مبارزه با سرطان در کنار دیگر سلول‌های سیستم ایمنی بود. پس از آن دانشمندان زیادی از جمله Kammertoens و همکاران پیرامون نقش این سایتوکین‌ها در فرآیند روبرویی با تومور پرداختند که نتیجه آن، توسعه ایمنی‌درمانی بیش از پیش با تولید سلول‌های T از سلول‌های توموری بود. پس از آن بود که تجزیه و تحلیل ریزمحیط تومور بسیار مورد توجه محققین قرار گرفت تا آنجا که اهداف جدیدی در شیوه درمان سرطان با توجه به فعل و انفعالات تومور به وجود آمد، که در این زمینه Mueller و Fusenig به دیدگاه فراتری در این مورد دست یافتند [۵۱].

ریزمحیط تومور شامل سلول‌های ایمنی، فیروبلاست‌ها، دیگر سلول‌های بافت درگیر، سلول‌های اندوتلیال، ماتریس خارج سلولی، مولکول‌های انتقال‌دهنده سیگنال (مانند کموکین‌ها و سایتوکین‌ها) و فاکتورهای رشد شامل سایتوکین‌ها و هورمون‌ها می‌باشد. تعاملات و واکنش‌های میان سلول‌های تومور و دیگر اجزای واقع در ریز محیط آن، پیچیده است و بطور مداوم تغییر می‌کند. در نتیجه، برای دانستن مفهوم ایمنی‌درمانی سرطان، درک و شناخت این تعاملات لازم است. پژوهشگرانی همچون Gajewski در سال ۲۰۰۷ و Rosenberg و همکاران در سال ۲۰۰۴ به شناخت بیشتر پیرامون این موضوع پرداختند. پس از ارائه راهکارهای مختلف در پیشبرد ایمنی‌درمانی سرطان، بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی متعددی در امکان‌پذیر بودن این روش‌ها انجام شد. شکست در اعمال بعضی از این روش‌ها سبب شد تا با نگاهی دوباره به ریزمحیط تومور و تحلیل بیشتر آن سعی در شناخت بیشتری در فعل و انفعالات تومور انجام شود که در نهایت باعث آشنایی دانشمندان با مکانیسم فرار ایمنی تومور شد. پس از آن، رویکردهای جدید مقاومت به درمان ارائه شد که از جمله آنان پژوهش‌های Gajewski در این زمینه بود [۳۹، ۹۱].

بعدها برای درک بیشتر تعاملات سلولی واقع در محیط تومور، دانشمندانی همچون de Boer و همکاران در سال ۱۹۸۵ و de Pillis و Kronik به همراه همکارانش در سالهای ۲۰۰۵ و ۲۰۰۸ به ترتیب از مدل‌سازی ریاضی به عنوانی ابزار قدرتمند در درک این مهم بهره جستند [۲۵، ۲۹، ۵۹]. با استفاده از مدل‌سازی، می‌توان تعاملات سلولی را در مقیاس‌های مختلفی مانند مولکولی، سلولی و بافتی بررسی نمود. پس از آنکه از سلول‌های T در روند درمان سرطان کمک گرفته شد، بررسی‌های زیادی بر روی نحوه انجام این تعاملات صورت گرفت که به ارائه مدل‌هایی در این زمینه انجامید. بعضی از دانشمندان با القاء لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها، به نوعی از پاسخ ایمنی ضدتومور دست یافتند. de

Boer و همکارانش با ارائه یک مدل مبتنی بر سلول‌های T و ماکروفاژها، که نتیجه آن تحریک سیستم ایمنی بود، به تولید بیشتر لنفوسیت‌های T توسط تحریک فاکتورهای لنفوی و همچنین تولید آنتی‌ژن توسط ماکروفاژها دست پیدا کردند [۲۶]. آنها همچنین در مدل خود سلول‌های کمکی T را نیز در نظر گرفتند که نقش مهمی را در دینامیک سرطان ایفا می‌کنند. در انتها مدل ارائه شده توسط آنان، که با تحریک سیستم ایمنی نظارت بر تومور، که خود با القاء سلول‌های مهم ایمنی همراه بود، باعث افزایش پاسخ ایمنی و به تبع آن تأثیر بیشتر ایمنی‌درمانی بر روی سلول‌های تومور شد، اما آنان در مدل خود مکانیسم فرار تومور را در نظر نگرفتند.

در مدلی از de Pillis و همکارانش، یک چارچوب کلی از تعامل سیستم ایمنی با تومور در قالب یک ساختار ریاضی ارائه شد که در آن با تمرکز بر سلول‌های واسط ایمنی و تجزیه و تحلیل رفتار تومور در حضور آنان، به چالشی جدید در درمان سرطان با استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری دست زده شد.

پس از آن در سال ۲۰۰۸، Kronik و همکارانش، به بهبود ایمنی‌درمانی با طراحی روش‌های درمانی مؤثرتر در خصوص سرطان گلیوما بدخیم پرداختند. آنها مدلی ریاضی با در نظر گرفتن سلول‌های MHC و IFN گاما و TGF بتا ارائه دادند، که با استفاده از مدل خود میزان دوز متناسب با هر مرحله درمان را تعیین کردند. نتایج آنان منطبق بر شبیه‌سازی کامپیوتری و داده‌های آماری بود.

مدل‌های ریاضی مختلفی از رشد تومور و تعامل آن با سیستم ایمنی وجود دارد که دانشمندان زیادی پیرامون آن کار کردند که از جمله آنان می‌توان به Araujo و McElwain در سال ۲۰۰۴ [۱۰]، Bellomo و همکاران در سال ۲۰۰۸ [۱۷]، Byrne و همکاران در سال ۲۰۰۶ [۱۹] و Martins و همکاران در سال ۲۰۰۷ [۶۵] و در ادامه به Nagy و Roose و Chaplain به ترتیب در سالهای ۲۰۰۵ و ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ اشاره کرد [۲۱، ۷۴]. در بعضی از این مدل‌سازی‌ها از رویکردهای پیشین استفاده شده است، مانند Araujo و McElwain در سال ۲۰۰۴، که با استفاده از آنها به ارائه یک مدل ریاضی پرداختند. این در حالی است که بعضی دیگر از مدل‌های چندمقیاسی بهره گرفته‌اند، مانند Bellomo و همکاران او در سال ۲۰۰۸ و Martins و همکارانش در سال ۲۰۰۷. در بعضی موارد نیز تمرکز بیشتری بر روی جنبه‌های خاصی از تکامل تومور از قبیل نکروز تومور قرار گرفت که می‌توان به کار دانشمندانی همچون Nagy در سال ۲۰۰۵ اشاره نمود.

در مورد تحقیقات سرطان، یافته‌های تجربی جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده‌اند که بعضی از دانشمندان برای کشف و تفسیر این یافته‌های تجربی اغلب به مدل‌سازی ریاضی متوسل می‌شوند. در مقاله‌ای از Araujo به تاریخچه‌ای مختصر از این مطالعات انجام شده پیرامون رشد تومور جامد اشاره شده است. ماحصل کار آنان نمایان ساختن ارتباط بین رویکردهای تجربی و نظری بود که در کنار یکدیگر درکی از رشد تومور را شکل داده و در درمان سرطان نقش مهمی را ایفا کرده‌اند [۱۰].

در پژوهشی دیگر، موانع موجود در مدل‌سازی ریاضی سرطان مطرح و به آن پرداخته شد. از آنجاکه سرطان دارای سیستمی پیچیده بوده و این مسئله در کلیه مقیاس‌ها شیوع پیدا کرده است، لذا بررسی این دشواری‌ها در مدل‌سازی آن و تلاش برای حل آنها گام مهمی بود که Bellomo و همکارانش در سال ۲۰۰۸ برداشتند [۱۷].

گسترش مدل‌سازی سرطان به ظهور دسته جدیدی از مدل‌سازی‌ها انجامید که آن، ظهور مدل‌های چندمقیاسی از رشد و پویایی تومور بود. مشکلات پیاده‌سازی مدل‌های رایانه‌ای در مدل‌های آزمایشگاهی، دانشمندان را به این امر واداشت تا تمرکز بیشتری را به مدل‌های چندمقیاسی اختصاص دهند. با دستیابی به این مهم، دانش جدیدی بر مبنای بررسی مولکولی سرطان و تعاملات پیچیده آن واقع در ریزمحیط تومور، به علم ایمنی‌درمانی تومور اضافه شد که راه را برای دانشمندان هموار کرد. Martins و همکارانش از جمله علایق آنان در پرداختن به این زمینه بود [۶۵].

ارتباط بین سلول‌های سالم و سلول‌های سرطانی در نئوپلاسم بدخیم، محققان را بر آن داشت، تا گامی فراتر در تئوری سرطان تک‌سلولی بردارند. در بررسی‌های انجام شده در حوزه زیست‌شناسی تکاملی سرطان، ساختارهای مختلف نظری بر پایه نکرور تومور بنا شد که توانست به محققین دیدگاه وسیع‌تری نسبت به سنتز و تنوع سلولی ببخشد. Nagy در کار خود ابتدا مروری بر الگوهای ریاضی نکرور و تنوع سلول‌های توموری انجام داده و در نهایت توانسته است تا مدل خود را بر داده‌های آزمایشگاهی منطبق سازد.

بررسی مدل‌های چندگانه رشد سرطان به دانشمندان در جهت درک چگونگی پاسخ ایمنی به تومور کمک فراوانی نموده است. از آنجا که انواع مختلفی از مدل‌سازی سرطان تاکنون ارائه شده است، گروهی از دانشمندان تنها به بررسی جمعی از آنها و تجزیه و تحلیل این مدل‌ها در محیط آزمایشگاهی پرداختند. Chaplain در کار خود در سال ۲۰۰۸ انواع مختلفی از واکنش‌های پیرامون انتشار تومور، مراحل مهم رشد تومور جامد-رشد آواسکولار، پاسخ ایمنی به اینگونه تومورها و رشد تهاجمی آنها را مورد بررسی و تحلیل قرار داد. وی در مدل خود ابتدا از یک طرح اولیه تعاملی سلولی بر پایه معادلات مشتق پاره‌ای استفاده نمود و سپس با استفاده از ارزیابی سیستم، به پیش‌بینی ظرفیت سیستم ایمنی بدن در ریشه‌کن نمودن سرطان پرداخت. در آخر نیز، در مدل نهایی خود به بررسی دوباره آنزیم‌های مخرب و اتصال گیرنده‌های آنها به سطح تومور در فرآیند تهاجمی شدن سرطان در مقیاس میکروسکوپی پرداخت.

یکی از طبقه‌بندی‌های موجود در مدل‌سازی، بر اساس تئوری سینتیک اجزای فعال به صورت ریاضی است؛ که در آن مراحل اولیه پیشرفت سرطان شرح داده شده و از معادلات انتگرالی-دیفرانسیلی برای بررسی تعاملات میان سلولی استفاده شده است؛ که در این زمینه دانشمندان همچون Bellomo و Delitala در سال ۲۰۰۸ کارهایی را ارائه داده‌اند [۱۷].

Bellomo و Delitala در مدل خود از نوع خاصی از مدل‌سازی ریاضی در توصیف دینامیک تومور، به نام تئوری بازی بهره جستند. این دیدگاه به آنان در بررسی و تحلیل ذرات فعال شده در مراحل اولیه سرطان و رقابت و تعامل آنها با سیستم ایمنی کمک شایانی نمود. این نظریه همچنین به آنان این امکان را بخشید که به توصیف عملکردهای بیولوژیکی خاص در تومور با متغیرهایی دیگر، به غیر از متغیرهای هندسی و مکانیکی، در مقیاس میکروسکوپی بپردازند. علاوه بر آن برنامه‌هایی برای رفع پیچیدگی مدل‌سازی سیستم‌های بیولوژیکی که در آن دو مقیاس در سطوح ژنی و سلولی ادغام و باعث ایجاد ناهمگنی شده بودند، چیده شد.

در بعضی از مدل‌های ارائه شده، تمرکز بیشتری بر روی مدل‌های غیرفضایی، خارج از چندبعدی بودن سیستم قرار گرفت که با استفاده از معادلات دیفرانسیلی معمولی تعریف شد، که Adam و Bellomo در سال ۱۹۹۷ پیرامون این موضوع فعالیت‌هایی را انجام دادند [۱۶].

Adam و Bellomo در کتاب خود، رشد بیولوژیک تومور را از ظهور اولین سلول گرفته تا آشکار شدن تومور بصورت بالینی، مورد بررسی قرار دادند. آنان همچنین عواملی را که در تبدیل شدن یک سلول به یک فنوتیپ بدخیم دخیل بود را در نظر گرفته و به تحلیل پیرامون آن پرداختند. در کتاب آنان، از مقایسه داده‌های کمی با داده‌های آزمایشگاهی اجتناب شده و در مقابل تنها به تحلیل ریاضیاتی آن بسنده شده است.

در کنار آنها می‌توان به دانشمندانی همچون Bajzer و همکارانش در سال ۱۹۹۴ اشاره کرد که با بررسی گونه‌های مختلف جاننداری به توصیف دینامیک سرطان در چهارده مدل ریاضی مختلف پرداختند. در نظر گرفتن هندسه تومور و مقایسه آن با مدل‌های خطی، یکی از ویژگی‌های بارز کار آنان در زمینه رشد و برهم‌کنش سلول‌ها در حضور سرطان بود، و توصیف این رفتارها در قالب یک مدل سه بعدی یکی از تمایزات کار آنان در مقایسه با دیگر مدل‌سازی‌ها به شمار می‌رفت [۱۳].

هدف از تمامی این مدل‌سازی‌ها، ارائه یک روش درمانی سودمند برای بیماران است که در مراحل مختلف بیماری و درمان قرار دارند. مدل‌سازی سرطان تنها به معرفی آن در چارچوب فرمول‌سازی ریاضی نمی‌پردازد، بلکه به دنبال ارائه یک استراتژی درمان بهینه است. از این رو از دیرباز تاکنون انواع مختلفی از پروتکل‌های درمانی مختلف در این زمینه ارائه شده‌اند که در بعضی از آنان تنها به درمان نوع خاصی از سرطان اشاره شده است.

در میان درمان‌های مختلف، شیمی‌درمانی بیشترین میزان پاسخ به درمان را داشته است. در پیاده‌سازی درمان در مدل‌سازی سرطان که غالباً شیمی‌درمانی است، تعداد سلول‌های سرطانی، سمیت و مقاومت دارویی، از جمله عناصر مهم در این مبحث به شمار می‌رود. با توجه به این عوامل مهم، مدل‌سازی‌های مختلفی از شیمی‌درمانی انجام شد.

ورود شیمی‌درمانی به حیطه درمان از آنجا آغاز شد که سرطان به مرحله متاستاز خود رسید و این بدان معنی بود که سلول‌های سرطانی از مکان تومور اولیه خود مهاجرت کرده و به سایر نقاط دیگر بدن می‌روند. با اعمال شیمی‌درمانی در این مرحله، پراکندگی این سلول‌ها کمتر شده و در نهایت جمعیت توموری رو به حداقل مقدار خود می‌رود.

در کنار شیمی‌درمانی، جراحی زمانی بکار می‌رود که جمعیت تومور محدود به مکان خاصی باشد. پس از جراحی و یا در حین آن نیز معمولاً از رادیوتراپی برای افزایش اثر جراحی و کاهش احتمال بازگشت تومور استفاده می‌شود.

در بعضی از مواقع برای سنجش میزان اثربخشی شیمی‌درمانی از تلفیق دو دارو استفاده می‌شود و یا میزان دوز داروی استفاده شده تغییر داده می‌شود تا دوز مطلوب با اثربخشی بالا به دست آید. Andre و همکارانش از جمله کسانی بودند که در سطح آزمایشگاهی به بررسی این موضوع پرداختند [۷]. انتخاب نوع درمان تا حد زیادی به نوع سرطان، مرحله و درجه آن بستگی دارد. بسته به این خصوصیات، نوع شیمی‌درمانی مورد استفاده نیز می‌تواند تعیین شود. از آنجا که مدل‌های ریاضی برای صرفه‌جویی در هزینه و زمان و عوارض احتمالی ناشی از روند درمانی، به کار برده می‌شوند، لذا بعضی از دانشمندان همچون Susan EC و همکارانش برای دستیابی به یک استراتژی درمانی مناسب به پیاده‌سازی انواع مدل‌های درمان در سطوح آزمایشگاهی و کامپیوتری پرداختند.

یکی دیگر از پروتکل‌های درمانی سرطان شامل یک ردیف از دوزهای متناوب بود که در فواصل زمانی مرتبی به بیمار تزریق می‌شد، که J. J. Lokich و همکارانش این شیوه درمانی را مورد استفاده قرار دادند [۶۳].

F.Alexis و همکارانش از یکی دیگر از انواع پروتکل‌های درمانی استفاده نمودند که در آن داروی شیمی‌درمانی در میزان دوز ثابتی توسط حامل‌های دارو به بدن بیمار وارد می‌شد [۵].

J.R.Usher به این حقیقت دست یافت که تعیین میزان ثابت دوز دارو تا حد زیادی به اندازه تومور در اولین مرتبه تزریق شیمی‌درمانی بستگی دارد [۴۹].

بررسی شیمی‌درمانی به عنوان تنها داروی مورد استفاده در درمان سرطان با عوارض متعددی همراه بود که از جمله آن، می‌توان به از بین رفتن سلول‌های سالم به همراه سلول‌های سرطانی اشاره کرد. بسته به شیوع این عوارض در زمان‌های مختلف از ابتدای شروع درمان گرفته تا سال‌ها پس از آن، میزان تاثیرگذاری آن نیز در افراد متفاوت است.

بعد از آن بود که دانشمندان به کوشش برای یافتن راه‌حلی برای کاهش این عوارض افتادند و یکی از این راه‌ها استفاده از درمانی مبتنی بر تقویت سیستم ایمنی بدن در کنار از بین بردن سلول‌های سرطانی بود.

این درمان که بعدها با نام ایمنی‌درمانی معرفی شد، تأثیر مستقیمی بر روی فعالیت ضدتوموری سلول‌های سفید خون، به خصوص سلول‌های T، ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی مشتق شده از آنها، داشت.

مشابه شیمی‌درمانی، ایمنی‌درمانی نیز انواع مختلفی داشته و بسته به هر نوع از آنها، مکانیزم اثر متفاوتی را از خود ارائه می‌دهند که بر روی سلول‌های مشخصی تأثیر می‌گذارند. با این وجود تمامی آنها، هدف یکسانی را در خصوص از بین بردن سلول‌های سرطانی دنبال می‌کنند.

در بعضی از مطالعات، از ایمنی‌درمانی برای تحریک یک نوع سلول خاص استفاده می‌شود، که تأثیر مستقیمی بر روی فعال‌سازی سلول وابسته به خود را با خاصیت ضدتوموری دارد. از این دسته مطالعات میتوان به کارهای ارائه شده توسط Bennett S.R.M و Hung K اشاره کرد که با تحریک CD4+ سعی در فعال‌سازی لتفوسیت‌های T داشتند [۴۷، ۱۸].

بیشتر ایمنی‌درمانی‌های سرطان، با تمرکز بر روی سلول‌های CD8+ که قابلیت شناسایی آنتی‌ژن‌های مخصوص تومور را دارند، انجام می‌شود. در یکی از این بررسی‌ها که توسط Mattes J و Zhang S انجام شد، آنها سعی در فعال‌سازی سلول‌های MHC نوع ۲ به واسطه CD8+ها را داشتند [۱۰۴، ۶۶]. در زیر روش‌های ایمنی‌درمانی مبتنی بر سلول‌های T شرح داده شده است:

- مهار سلول‌های بیگانه توسط بازرس‌های سیستم ایمنی^۱
- تقویت عملکرد سلول‌های ایمنی از طریق آنتی‌ژن‌ها و واکسن‌های سرطان
- آموزش دیدن و تقویت این سلول‌ها از طریق انتقال سلولی و درمان اختصاصی (انتخابی) سلول‌های دندریتیک^۲
- تقویت قدرت شناسایی سیستم ایمنی با بکارگیری سیستم انتقال سلولی و درمان اختصاصی آنتی‌ژن گیرنده سلول^۳ T^۳

Korman AJ و همکارانش بر روی اولین مورد از این روش‌های ایمنی‌درمانی کار کرده و با ارائه یک روش نوین در این حوزه، به عملکرد این سلول‌ها توسعه بخشیدند [۵۷].

Palucka K و همکارانش و همچنین Gardner T به همراه همکاران خود، بر روی قسمتی از این روش‌ها که شامل درمان با سلول‌های دندریتیک و واکسن‌درمانی سرطان متاستاتیک پروستات بود، با بررسی دو حالت مختلف کمترین علائم بروز داده شده و یا بدون هیچ علائم بالینی، کار کردند [۷۹، ۴۰].

Rosenberg SA و همکارانش از طریق سیستم انتقال سلولی، به تقویت سیستم ایمنی بدن در سرطان انسانی پرداختند [۹۰].

^۱ Immune system checkpoints

^۲ Dendritic cells

^۳ CAR-T

June CH و Gross G به همراه همکارانشان، به اصول درمان سرطان توسط ایمنی درمانی اشاره کرده و با معرفی آنتی‌بادی‌های خاص سلول‌های T، با دیدگاه گیرنده‌های کاربردی، به ارائه روشی نو در ایمنی-درمانی پرداختند [۴۲، ۵۰].

بعد از معرفی این روش‌ها، با بکارگیری آنها در سطوح آزمایشگاهی، میزان پاسخ‌دهی و کاربردی بودن آنان سنجیده شد. گروهی از پژوهشگران، مطالعات خود را به بسط و صحت‌سنجی و معرفی مزایا و معایب این روش‌ها با استفاده از داده‌های آزمایشگاهی اختصاص دادند.

Hoos A و همکارانش به روند کلی ایمنی درمانی اشاره کرده و به ارزیابی میزان جواب‌دهی آن در محیط آزمایشگاهی پرداختند [۴۶].

طراحی روش‌های جدید ایمنی درمانی منطبق بر آزمایشات بالینی بیشتر از پیش گسترش یافت. در واقع این فرآیندی بود که از مدتها قبل در پاسخ به درمان‌های هدفمند آغاز شده و در حال حاضر نیز در حال پیشرفت است. Bates SE و همکارانش با نگاهی به این تحولات به شرح و تفسیر آنها پرداختند [۱۵].

پیشرفت‌های اخیر که به دنبال مطالعه و ارزیابی این روش‌ها در خارج و یا داخل محیط آزمایشگاه انجام گرفت، باعث تجدیدنظر در مورد تأثیر روش‌های درمانی معمول مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتونگاری شده، و نگاه‌ها به سمت روش‌های درمانی با هدف مولکولی تغییر پیدا کرد. Zitvogel L و O'Donnell JS به همراه همکاران خود به مکانیزم عمل روش‌های موجود در تارگت‌تراپی یا درمان هدفمند پرداخته و راه‌های بهبود آن را مورد بررسی قرار دادند [۷۸، ۱۰۵].

پس از آنکه ایمنی درمانی در ترکیب با سایر درمان‌های سرطان که غالباً شیمی درمانی است، بکار گرفته شد، مطالعات آزمایشگاهی فراوانی در خصوص ترکیب این دو درمان و نحوه مکانیسم اثر آن انجام گرفت. که از جمله آنان می‌توان به کار ارائه شده توسط Machiels و همکاران اشاره کرد [۶۴].

در واقع ایده ترکیب درمانی از آنجا شکل گرفت، که میزان اثرات جانبی روش درمانی اول تا حدی است که می‌تواند در صورت تکرار درمان اثرات جبران ناپذیری را از خود به‌جای بگذارد، و از طرفی در ترکیب درمان‌ها معمولاً از میزان دوز استفاده شده در روش اول یا در هر دو روش کاسته می‌شود. در گزارش‌هایی از Yu و همکارانش به این موضوع اشاره شده است [۱۰۳].

البته در ترکیب درمانی سرطان باید به این نکته توجه داشت که برای تأثیربخشی بیشتر این درمان بر روی بیمار، برنامه درمانی به چه صورت و به چه میزان باید انجام گیرد.

هدف از مدل‌سازی‌های انجام شده در این باب و بررسی و تحلیل آنها، در واقع یافتن روشی بهینه برای ترکیب این دو درمان به گونه‌ایست که در کنار به حداقل رساندن تومور، به تقویت سیستم ایمنی بدن نیز کمک نمایند.

در ابتدا این برنامه کنترل بهینه تنها در یک روش درمانی که معمولاً شیمی درمانی است بکار گرفته شد، که در ذیل به معرفی بعضی از آنان خواهیم پرداخت.

Nanda و همکارانش در سال ۲۰۰۷ به ارائه یک مدل کنترل بهینه از تلفیق دو داروی شیمی درمانی پرداختند [۷۵].

Pillis و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۷ یک مدل کنترل بهینه از تعامل بین سلول‌های تومور و داروهای ضد تومور و تقابل آنها با سیستم ایمنی ارائه دادند [۲۸].

در سال ۲۰۰۸ Urszula Ledzewicz و همکارانش به معرفی یک مدل بهینه از ترکیب بازدارنده‌های آنژیوژنیک و دیگر داروی کشنده سرطان پرداختند [۲۴]. در سال ۲۰۰۹ نیز d Onforio و همکارانش مدلی بهینه در خصوص تلفیق همزمان بازدارنده‌های آنژیوژنیک و شیمی درمانی ارائه کردند [۲۴].

در سال ۲۰۱۲ مرادی و همکارانش به ارائه سه روش کنترلی در شیمی درمانی سرطان پرداختند. آنها در نتایج خود میزان تأثیر و کیفیت هرکدام از این روش‌ها را بر روی تومور بررسی کردند [۷۲]. در سال‌های اخیر، مساله برنامه درمانی شیمی درمانی به عنوان یک مساله کنترل بهینه توسط pouchol در سال ۲۰۱۸ مطرح شد [۸۲].

پس از آن برنامه کنترل بهینه به سایر درمان‌ها نیز ورود پیدا کرد، که خود همانند شیمی درمانی با تأثیرات مثبتی همراه بود. در واقع موفقیت در طرح کنترل شیمی درمانی باعث شد تا محققان از این روش‌های کنترلی در سایر درمان‌ها نیز استفاده کنند.

در سال ۱۹۹۲ و ۱۹۹۸ مسائلی در رابطه با بهینه کردن میزان دارو و طول درمان توسط Martin ، و Kirschner و Panetta به ترتیب ارائه شد [۵۵، ۶۵].

همچنین در خصوص استفاده از سلول‌های دندریتیک در ایمنی درمانی کارهایی توسط Castegilione و Piccoli در سال ۲۰۰۶ ارائه شد [۲۰].

در سال‌های اخیر نیز برنامه درمانی ایمنی درمانی با در نظر گرفتن کنترل بهینه آن توسط M alkama و NH sweilam و B ribba در سال ۲۰۱۸ مورد بررسی قرار گرفت. آنها با بهینه کردن میزان دوز مورد استفاده در ایمنی درمانی، سعی در افزایش اثرات مطلوب آن و در عین حال کاهش عوارض جانبی آن همانند سایر درمان‌ها داشتند [۶، ۸۷، ۹۸].

بعد از بررسی مساله کنترل بهینه در خصوص هرکدام از روش‌های درمانی بصورت جداگانه، آنگاه این تئوری برای ترکیب این درمان‌ها در کنار هم بکار برده شد.

در سال ۲۰۰۸ Pillis و همکارانش مدلی بهینه از ترکیب شیمی و ایمنی درمانی در سرطان ارائه دادند [۳۰].

در سال ۲۰۱۳، Samira Zouhri و همکارانش یک مدل کنترل بهینه از ترکیب دو درمان شیمی درمانی و ایمنی درمانی ارائه کردند، آنها در شبیه‌سازی‌های خود نشان دادند که هرکدام از این درمان‌ها به تنهایی قادر به حذف تومور نیستند [۱۰۶].

پس از آن در سال ۲۰۱۴، Kwang Su Kim و همکارانش یک استراتژی درمان بهینه برای سرطان در حضور شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی ارائه دادند. آنها از روش‌های کنترلی برای بهینه‌سازی طول دوره درمان در دو شرایط مختلف حضور نظارت ایمنی و تأثیر آن بر روی مدل، و دیگری عدم حضور آن بهره جستند [۵۴].

در سال ۲۰۱۵ نیز Naser Babaei و همکارانش مدلی از سرطان به همراه درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی ارائه دادند که در آن با استفاده از یک روش کنترلی، میزان دوز بهینه‌ای را برای بیمار تبیین کردند که با حداقل اثرات جانبی همراه بود [۱۲]. در همین سال M Robertson و همکارانش نیز مدلی در خصوص پاسخ تومور به شیمی-ایمنی‌درمانی ارائه دادند [۸۸].

در سال‌های اخیر نیز بیشتر به این موضوع پرداخته شد و ترکیب ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی باهم به عنوان رویکردی جدید در درمان سرطان، بیش از پیش مورد توجه دانشمندان قرار گرفت. محققان بسیاری بر روی این موضوع کار کردند، از جمله TA yildiz و همکارانش که در سال ۲۰۱۸ به ارائه روشی بهینه در ترکیب‌درمانی سرطان پرداختند [۱۰۲].

در سال ۲۰۱۸ نیز MU saleem و همکارانش به ارزیابی و کنترل سرطان توسط شیمی-ایمنی‌درمانی پرداختند [۹۲]. در سال ۲۰۱۸ R Aogo و همکارانش مدلی جدید در مورد دینامیک سرطان لنفوم و شیمی‌درمانی در حضور ایدز ارائه کردند [۸].

بررسی کارهای انجام شده در زمینه دینامیک سرطان و فرآیند درمان آن با بهره‌گیری از روش‌های مختلف، دید تازه‌ای به این اثر بخشید تا با برگزیدن چند مدل مختلف از پویایی سیستم سرطان و تعاملات آن با سیستم ایمنی بدن که در قالب معادلات دیفرانسیلی و با در نظر گرفتن دسته‌ای خاص از سلول‌های ایمنی انجام شده است، بتوان به رویکرد جدیدی از ادغام این دسته معادلات با هدف شیمی-درمانی در حضور نظارت ایمنی، دست یافت. در فصل ۳ آنچه که به عنوان یک رهیافت تازه در انجام این پژوهش بیان شد، به‌طور مفصل‌تری شرح و به آن پرداخته شده است. در فصل ۴ نیز سعی شد تا با پیاده‌سازی یک روش کنترلی مناسب بر روی روش‌های درمانی موردنظر، بتوان فرضیات مربوط به این مبحث را به اثبات رساند.



تئوری مدل سازی سرطان

و

معادلات حاکم

۳. فصل سوم

۳-۱ مقدمه:

سیستم‌های بیولوژیکی یکی از پیچیده‌ترین سیستم‌هایی است که توسط بشر بارها مورد تحلیل و بررسی قرار گرفته است. وجود این پیچیدگی‌ها لزوم استفاده از مدل‌سازی و شبیه‌سازی این سیستم‌ها را آشکار ساخته و امکان بررسی روش‌های مختلف درمانی بر روی بیمار، شناخت بهتر سیستم بیولوژیک جهت پیش‌بینی و تشریح رفتار آن، کنترل انتشار بیماری و داروسازی را فراهم آورده‌است.

در این بخش ابتدا روش‌های مختلف مدل‌سازی ریاضی در خصوص رشد سرطان را معرفی و مقایسه کرده، سپس به مدل‌سازی سرطان و تعاملات آن با سیستم ایمنی و تشریح آن در قالب معادلات دیفرانسیلی در دو مرحله مختلف بدون درمان و در حضور درمان پرداخته و در نهایت این مدل‌سازی‌ها را با استفاده از نرم افزار Matlab پیاده‌سازی کرده و به بررسی آنها پرداخته خواهد شد.

۳-۱-۱ انواع مدل‌سازی ریاضی سرطان:

در این قسمت به توصیف انواع مختلف مدل‌سازی در خصوص رشد و نمو سرطان پرداخته خواهد شد:

(۱) قوانین اسکیر^۱:

اولین قانون اسکیر می‌گوید که زمان دوبرابر شدن تومور ثابت است، این بدان معنی است که نمودار تغییر شمار سلول‌های تومور در طول زمان، خط مستقیمی را دنبال می‌کند. اسکیر در مدل‌های حیوانی نشان داد که مرگ یک ارگانیزم زمانی اتفاق می‌افتد که اندازه تومور به مقدار مشخصی از وزن حیوان برسد، بدان معنا که بقا با تعداد سلول‌های تومور ارتباط مستقیمی دارد.

قانون دوم اسکیر بیان می‌کند که عوامل شیمی‌درمانی با سینتیک مرتبه اول کار می‌کند، در واقع در هربار کسر ثابتی از سلول‌های تومور بدون توجه به اندازه کل تومور کشته می‌شوند.

(۲) فرضیه قتل لگاریتمی^۲:

این فرضیه از قوانین اسکیر توسعه یافته است. این فرضیه بیان می‌کند که اگر زمان دو برابر شدن تومور ثابت باشد، یعنی زمان x ای که طول میکشد تا تومور از ۱۰۰۰ سلول به ۱۰۰۰۰ سلول برسد، برابر با همان مقدار زمان است که جمعیت تومور از ۱۰ میلیون به ۱۰۰ میلیون سلول تغییر می‌کند.

فرضیه قتل لگاریتمی می‌تواند بصورت عکس نیز عمل کند، یعنی در واقع، کسری از سلول‌های بدخیم تومور که توسط شیمی‌درمانی از بین می‌روند، خارج از آنکه چه مقدار سلول در تومور وجود داشته باشد، همواره یکسان است.

(۳) فرضیه نورتون-سیمون^۳:

¹ Skipper's Laws

² Log-Kill Hypothesis

³ Norton-Simon Hypothesis

این فرضیه بیان می‌کند که نرخ سلول‌های توموری که در پاسخ به یک عامل شیمی‌درمانی کشته می‌شوند با نرخ رشد تومور در شروع درمان متناسب هستند. این فرضیه با فرضیه قتل لگاریتمی متفاوت است.

۴) مدل اسکپیپر-شابل-ویلکاکس^۱:

در این مدل پیش‌بینی می‌شود که یک دوز داده شده از یک داروی خاص تقریباً کسر مشخصی نه مقدار مشخصی از یک تومور با اندازه‌های متفاوت را از بین می‌برد، مادامی که آنها بطور مساوی در معرض درمان قرار گرفته و هر دو قسمت از رشد و مقاومت به دارو در آنها یکسانند. این مدل منجر به توسعه فرضیه قتل لگاریتمی شد.

۵) فرضیه گلدی-گلدمن^۲:

این فرضیه پیش‌بینی می‌کند که میان جمعیت سلول‌های موجود در یک تومور جامد (توپر)، گروهی از سلول‌ها یافت می‌شوند که نسبت به هر عامل شیمی‌درمانی مقاومند، و هرچه تومور بزرگتر می‌شود، جمعیت این سلول‌ها نیز افزایش می‌یابد. این مقاومت هیچ نوع بستگی به عامل شیمی‌درمانی بکار رفته نداشته، بلکه به میزان تقسیم سلولی انجام شده پس از شروع درمان، بستگی دارد. هرچه اندازه تومور بزرگتر باشد و یا تأخیر بیشتری در آغاز کردن فرآیند شیمی‌درمانی صورت گیرد، تعداد این سلول‌ها بیشتر خواهد بود. در واقع این مفهوم دریافت می‌شود که یک رژیم از یک چرخه متناوب از دو داروی مختلف مقاوم به شیمی‌درمانی، شانس بیشتری را برای ریشه‌کن کردن تومور فراهم می‌کند.

۶) فرضیه کشتن کسری سلول^۳:

این فرضیه بیان می‌کند که در هر مرحله استفاده از یک عامل درمانی خاص، بسته به میزان دوز استفاده شده، کسر مشخصی از سلول‌های تومور از بین خواهند رفت. حال اگر این میزان از جمعیت تومور کاهش و یا افزایش یابد، در هر بار استفاده از دارو، باز کسر مشخصی از سلول‌های تومور از بین خواهند رفت. بنابراین رابطه بین درصد از بین رفتن سلول‌های تومور و تعداد کل جمعیت سلول‌های تومور از یک الگوی لگاریتمی پیروی می‌کند و دارای کسر ثابتی است. در واقع این مساله بیان می‌کند که خارج از آنکه چه تعداد سلول در تومور وجود داشته باشد، یک رژیم درمانی معین، بخش خاصی از آنها را از بین می‌برد.

۷) مدل رشد نمایی:

یک مدل که برای توصیف رشد تومور استفاده می‌شود، مدل رشد نمایی است:

$$n(t) = N_0 \exp(\lambda t)$$

¹ Skipper-Schabel-Wilcox Model

² Goldie-Coldman Hypothesis

³ Fractional Cell Kill Hypothesis

تمامی تومورها الگوی رشد استاندارد را دنبال می‌کنند، به این صورت که در ابتدا سریع‌ترین میزان رشد خود را داشته سپس از سرعت آنها کاسته شده و در نهایت به حداکثر ظرفیت خود می‌رسند. از نقاط ضعف مدل رشد نمایی میتوان گفت که این مدل قادر به توصیف کاهش نرخ رشد در صورت افزایش اندازه تومور در مدل‌های جانوری نمی‌باشد.

۸) مدل گومپرتز^۱:

مدل دیگری که در توصیف رشد تومور بکار می‌رود منحنی یا تابع گومپرتز است، این تابع در واقع نوعی از مدل ریاضی از یک سری زمانیست، که رشد در انتهای این بازه زمانی به حداقل مقدار خود می‌رسد. با این حال که این مدل رفتار تومور را در حالتی که اندازه آن افزایش پیدا می‌کند نشان می‌دهد، یک مدل تجربی به شمار نمی‌آید. این مدل دارای متغیرهای زیادی است که باید آنها را در نظر گرفت، از قبیل نوع سرطان‌ها و شرایط محیطی. این موارد ممکن است برای بیماران مبتلا به همان سرطان‌ها نیز متفاوت باشد. یک فرم اولیه از مدل گومپرتز به شرح زیر است:

$$n(t) = N_0 \exp \left[\ln \left(\frac{N_\infty}{N_0} [1 - \exp(-bt)] \right) \right]$$

N_∞ نشان‌دهنده ماکزیمم تعداد سلول‌هاست که در مقدار بزرگ t حاصل میشود. و متغیر b نیز به میزان نرخ اولیه رشد تومور بستگی دارد.

البته این نکته حائز اهمیت است که تنها با داشتن یک مجموعه از پارامترهای رشد و استفاده از مدل رشد گومپرتزین برای مدل کردن داده‌های آزمایشگاهی یا بالینی کافی نیست. زیرا به‌طور قطع میتوان گفت که سلول‌های سرطانی دارای ویژگی‌های رشد متفاوتی در بیماران مختلف هستند.

۹) مدل مبتنی بر ملاحظات متابولیکی^۲:

برای درک درست یا ارائه یک مدل صحیح ریاضی از رشد سرطان، ابتدا باید فرآیند پیشرفت و گسترش آنتوژنتیک یک ارگانیسم را درک کرد. این فرآیند بوسیله متابولیسم انجام می‌شود و به دنبال الگوی خاصی است که عمدتاً از طریق تقسیم سلولی اتفاق می‌افتد. در بعضی از مقالات یک مدل ریاضی بر پایه بقای انرژی از چنین مدل‌هایی برگرفته شده‌است؛ که صرف‌نظر از جرم و زمان گسترش توده‌های سرطانی، یک الگوی رشد مشترک میان تاکسون‌ها به اشتراک گذاشته شده بود. در واقع زمانیکه کل انرژی به رشد ارگانیسم منتهی شده و یا به حفظ بافت موجود یا ایجاد بافت جدید کمک می‌نماید، می‌توان آن را به صورت زیر نشان داد:

¹ Gompertz Model

² Model based on metabolic considerations

³ taxon

$$B = \sum_c \left[N_c B_c + E_c \frac{dN_c}{dt} \right]$$

B به انرژی یک ارگانیسم در زمان استراحتش برمی‌گردد. متغیرهای N_c و B_c به ترتیب، نرخ متابولیکی برای یک سلول منفرد و تعدادی از سلول‌ها در یک بافت خاص هستند. عبارت $N_c B_c$ نشان‌دهنده انرژی‌ای است که برای حفظ بافت موجود بکار می‌رود. E_c نیز نشان‌دهنده انرژی مورد نیاز برای ایجاد یک بافت جدید از یک سلول منفرد است.

فرض بر این است که متغیرهای E_c ، B_c و m_c همگی در طی رشد ارگانیسم ثابت باقی می‌مانند و مربوط به یک نوع خاص از ارگانیسم هستند. بنابراین، مجموع جرم ارگانیسم m میتواند از جرم سلول‌های منفرد یا تعدادی از آنها تعیین شود $m = m_c N_c$. با تغییری مختصر در معادله قبلی و جایگزینی عبارات، در نتیجه به یک سری معادلات جدید دست پیدا کرده که در زیر شرح داده خواهد شد:

$$\frac{dm}{dt} = B \left(\frac{m_c}{E_c} \right) - m \left(\frac{B_c}{E_c} \right)$$

$$B = B_0 m^{\frac{3}{4}}, \quad \frac{dm}{dt} = B_0 \left(\frac{m_c}{E_c} \right) m^{\frac{3}{4}} - m \left(\frac{B_c}{E_c} \right)$$

(۱۰) قانون جهانی^۱:

این قانون با در نظر گرفتن بقا و تبادل انرژی، میزان نرخ رشد موجودات را توصیف می‌کند. در مدل-سازی‌های انجام شده بر پایه این قانون از داده‌های تجربی کمک گرفته شده است. در واقع این مدل در توصیف الگوی رشد، به اندازه مدل وست^۲ قدرتمند است و تنها به ارگانیسمی که در شرایط محرومیت غذایی رشد میکند اعمال میشود. بنابراین تنها تومورهای توپر از این قانون رشد جهانی پیروی می‌کنند. با رسیدن تومور به یک اندازه یا حجم مشخص، انتشار متاستاتیک رخ می‌دهد. از آنجا که نرخ رشد تومور وابسته به فاز توسعه آن است، این پرسش ممکن است پیش بیاید که چرا سرطان عود پیدا کرده در نرخ بسیار آهسته‌تری از تومورهای اولیه رشد می‌کند؟ در این مورد، سلول‌های کلونوزنیک باقیمانده از تومور اولیه، سلول‌هایی را از یک مرحله پیشین رشد، تولید می‌کنند، و از این رو، با سرعت کمتری تکثیر می‌یابند.

(۱۱) مدل رشد لجستیک:

معادله لجستیک اولین بار توسط Pierre Francois در سال ۱۸۳۸ به دست آمد. این مدل، رشد جمعیت را توسط ظرفیت حامل b که به آن محدود است، توصیف می‌کند. در معادله لجستیک فرض بر آن است

¹ Universal Law

² West's model

که نرخ رشد به همراه اندازه جمعیت بصورت خطی کاهش پیدا می کند تا آنجا که به صفر رسیده یا برابر با ظرفیت حامل خود باشد. حالت کلی معادله لجستیک بصورت زیر بیان می شود:

$$\frac{dx}{dt} = r_2x(1 - b_2x)$$

(۱۲) مدل لوکتا-ولترا^۱:

این مدل واکنش بین جمعیت شکار و شکارچی را نشان می دهد. در این مدل در صورتی که جمعیت شکارچی از بین برود، شکار به رشد خود ادامه خواهد داد، و در صورت نبود شکار، شکارچی خواهد مرد. معادله ریاضی آن بصورت زیر می باشد:

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy \quad (\text{شکار})$$

$$\frac{dy}{dt} = ry + cxy \quad (\text{شکارچی})$$

مدل های دیگر رشد سرطان در جدول زیر شرح داده شده اند:

جدول (۳-۱): مدل های رشد سرطان

| مدل | معادله |
|-------------|--|
| Exponential | $\dot{V} = aV$ |
| Mendeldohn | $\dot{V} = aV^b$ |
| Logistic | $\dot{V} = aV(1 - bV)$ |
| Linear | $\dot{V} = \frac{aV}{V + b}$ |
| Surface | $\dot{V} = \frac{aV}{(V + b)^{\frac{1}{3}}}$ |
| Gompertz | $\dot{V} = aV \ln \frac{b}{V + c}$ |
| Bertalanffy | $\dot{V} = aV^{\frac{2}{3}} - bV$ |

¹ Lokta-voltra

۳-۱-۲ مروری بر مدل‌سازی‌های انجام شده:

مدل‌سازی‌های مختلفی بر روی دینامیک سرطان و نحوه تعامل آن با سیستم ایمنی تاکنون انجام شده است. از آنجا که تعداد سلول‌های درگیر در تمامی این واکنش‌ها زیاد هستند، لذا مدل کردن تمامی آنها کار دشواری است، از این رو دانشمندان بر آن شدن تا با مدل کردن تنها بخشی از سلول‌های مهم سیستم ایمنی به توصیف رویکرد آنان در مقابل با سلول‌های تومور بپردازند.

در اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی کارهای زیادی مبتنی بر مدل‌سازی ریاضی تعاملات بین سیستم ایمنی با تومور و نحوه رشد تومور ارائه شد که از جمله آنها میتوان به کارهایی چون Thorn و Henney در سال ۱۹۷۶ و ۱۹۷۷ در خصوص از بین رفتن سلول‌های تومور توسط سلول‌های مؤثر T [۹۹]، DeLisi و Rescigno در مورد نظارت ایمنی و نئوپلاسم در سال ۱۹۷۷ [۳۲] و Kuznetsov و Volkenshtein با ارائه یک مدل ریاضی از فرآیند نهفتگی تومور و تحریک سیستم ایمنی به واسطه رشد آن در بین سال‌های ۱۹۷۸ تا ۱۹۷۹ اشاره کرد [۶۰].

پس از آن در اواخر دهه ۱۹۷۰ و اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی، نزدیک به نیم دهه کارهایی با رویکردی مشابه در مدل‌سازی سرطان شکل گرفت من جمله، Albert و همکارانش در خصوص تأثیرات رشد تومور بر سیستم ایمنی در سال ۱۹۸۰ [۴] و Prigogine و Lefever با بررسی مسائل پایداری رشد سرطان در همان سال [۸۵]. بعد از آن در سال‌های ۱۹۸۵، De Boer در خصوص فرار ایمنی تومور [۲۵]، و Hogeweg، Hiernaux، Merrill و Sathananthan و همکارانشان کارهایی در این زمینه ارائه دادند [۴۵، ۶۹]. مدل‌های در بالا توضیح داده شده، در واقع سرآغاز رویکردهای مدل‌سازی ریاضی در علم بیولوژی سرطان بود.

مدل‌های ریاضی رشد و تعامل سرطان با سیستم ایمنی، عمدتاً با سری معادلات دیفرانسیلی معمولی بیان می‌شوند مانند کارهای ارائه شده توسط U. Fory's، D. Kirschner، H. Mayer و J. Waniewski به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۲، ۱۹۹۸، ۱۹۹۵ و ۲۰۰۲ [۵۵].

در بعضی از مدل‌سازی‌ها، از معادلات دیفرانسیل تأخیری استفاده شده است مانند H. M. Bodnar، M. H. M. Byrne، U. Fory's، M. Galach، R. Yafia به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۰، ۱۹۹۷، ۲۰۰۴، ۲۰۰۳ و ۲۰۰۷ [۱۹].

استفاده از معادلات دیفرانسیلی جزئی نیز در مدل‌های دانشمندان چون A. Friedman، Xiulan Lai [۶۱]، Sherratt، J. A و Byrne، H. M به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۴، ۲۰۱۷، ۱۹۹۶ و ۲۰۰۱ مورد تحقیق و بررسی قرار گرفت [۹۳، ۵۲، ۱۹].

یکی از مدل‌سازی‌ها بر پایه معادلات دیفرانسیل معمولی توسط Kuznetsov و Taylor در سال ۱۹۹۴ معرفی شد، که به فرم زیر است:

$$\frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2) C$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT_{tot}) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)C$$

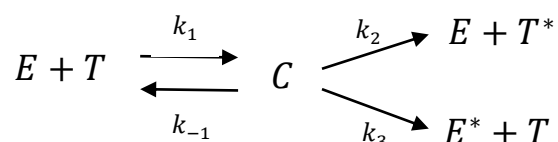
$$\frac{dC}{dt} = k_1ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C$$

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3C - d_2E^*$$

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2C - d_3T^*$$

که در آن E نشان‌دهنده جمعیت سلول‌های مؤثر سیستم ایمنی و T نشان‌دهنده جمعیت سلول‌های توموری و C مجموعه جمعیت سلول‌های E و T را نشان می‌دهد. E^* و T^* نیز به ترتیب مربوط به جمعیت سلول‌های غیرفعال E و جمعیت سلول‌های کشته‌شده T هستند. و در آن $F(C, T) = \frac{pET}{g+T}$ نشان‌دهنده تقابل سلولی برگرفته از مدل میکائیل-منتن^۱ می‌باشد.

ضرایب بکار رفته در رابطه، از سینتیک نمایش داده شده در شکل زیر گرفته شده‌اند:



پس از آن Galach در سال ۲۰۰۳ مدل ساده‌شده‌ای از معادلات بالا را در قالب مدل ولتکا-ولترا ارائه داد:

$$\frac{dE}{dt} = s + \alpha_1ET - dE$$

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET$$

پس از آن در سال ۲۰۰۵، de Pillis و همکارانش مدلی از رشد تومور تنها با سه جمعیت سلولی ارائه دادند:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2}L - qLT + rNT$$

$$D = \frac{d(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

¹ Michaelis-Menten

که در آن T ، N و L به ترتیب نمایانگر جمعیت سلول‌های تومور و سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های T هستند. آنها در مدل خود به تأثیر هرکدام از پارامترها بر روی تومور و مقایسه نتایج عددی خود با داده‌های آزمایشگاهی پرداختند. آنان در مدل خود به بررسی هیچگونه درمان جانبی دیگر نپرداخته و تنها به بررسی سیستم نظارت ایمنی بدن اکتفا نمودند [۲۹].

پس از آن نیز در همین سال، de Pillis و همکارانش مدلی دیگر از رشد تومور و نظارت ایمنی در حضور شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی و با در نظر گرفتن سلول‌های دیگر سیستم ایمنی ارائه کردند. آنها در مدل تکمیلی خود جمعیت لنفوسیت‌های موجود در خون^۱ (جمعیت سلول‌های سفید خون) را نیز در نظر گرفتند.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-M})T$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT - K_N(1 - e^{-M})N$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -mL + \frac{jD^2}{k + D^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - uNL^2 - K_L(1 - e^{-M})L + \frac{p_I LI}{g_I + I} \\ & + v_L(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-M})C$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + v_I(t)$$

$$D = \frac{d(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

که در آن T ، N ، L ، C ، M و I به ترتیب نمایانگر جمعیت سلول‌های تومور و سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های T ، لنفوسیت‌های در گردش خون، غلظت داروی شیمی‌درمانی در خون و غلظت داروی ایمنی‌درمانی (واکسن‌درمانی) هستند.

آنها در مدل خود به تحلیل و بررسی دینامیک سیستم در حضور شیمی‌درمانی و واکسن‌درمانی پرداختند. همچنین یافتن و تحلیل نقاط پایداری و نقاط انشعاب سیستم و تعیین ناحیه جذب آن از دیگر مواردی بود که آنان مورد بررسی قرار دادند. آنها با استفاده از ترکیب دو درمان شیمی‌درمانی و واکسن‌درمانی، حالتی را معرفی کردند که در آن هرکدام از این درمان‌ها به تنهایی قادر به از بین بردن تومور نبودند [۲۷].

¹ Circulating Lymphocytes

در سال ۲۰۰۹، مدلی دیگر از این دانشمند و همکارانش در خصوص درمان ترکیبی از شیمی و ایمنی-درمانی تومور در حضور نوع دیگر از سلول‌های ایمنی به نام اینترلوکین-۲ ارائه شد. آنان در مدل جدید خود که در جهت تکمیل مدل قبلی آنان به‌شمار می‌رفت، با نگاهی به روش‌های جدید ایمنی‌درمانی و بکارگیری آنها، به تحلیل و بررسی مجدد مدل و مقایسه آن با داده‌های آزمایشگاهی پرداختند. مدل ارائه شده توسط آنها به شرح زیر است:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - DT - K_T(1 - e^{-\delta TM})T$$

$$\frac{dN}{dt} = f\left(\frac{e}{f}C - N\right) + \frac{p_N NI}{g_N + I} - pNT - K_N(1 - e^{-\delta NM})N$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\frac{\theta mL}{\theta + I} + \frac{jT}{k + T}L - qLT + (r_1N + r_2C)T - \frac{uCIL^2}{\kappa + I} - K_L(1 - e^{-\delta LM})L + \frac{p_I LI}{g_I + I} \\ & + v_L(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dC}{dt} = \beta\left(\frac{\alpha}{\beta} + C\right) - K_C(1 - e^{-\delta CM})C$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + \phi C + \frac{\omega LI}{\zeta + I} + v_I(t)$$

$$D = \frac{d(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

در اینجا منظور از I جمعیت سلول‌های اینترلوکین-۲ می‌باشد. در واقع آنان در کار خود با اقتباس از داده‌های آزمایشگاهی، سعی داشتند تا میزان کیفیت درمان را در بیماران مختلف بررسی کنند. نتایج حاصل از کار آنان حاکی از آن بود که بهبود کیفیت عمل هر درمان در هر بیمار (که در اینجا ایمنی-درمانی موردنظر است) بسته به پارامترهای درمانی مربوط به آن بیمار می‌باشد و این ضرایب یا پارامترها تأثیر مستقیمی بر روی خروجی حاصل از شبیه‌سازی کامپیوتری و یا مدل‌سازی آزمایشگاهی دارند [۳۰].

ایده استفاده از اینترلوکین‌ها به عنوان روشی نوین در ایمنی‌درمانی سرطان، بارها مورد استفاده دانشمندان متعددی قرار گرفت، از جمله این پژوهشگران می‌توان به Muhammad Usman Hashmi و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در خصوص مدل‌سازی تومور و سیستم ایمنی با در نظر گرفتن شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی تحت تأثیر اینترلوکین-۲ و ویروس‌های خودایمنی مانند ویروس ایدز، اشاره کرد. مدل آنان شامل جمعیت سلول‌های تومور و سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های کشنده طبیعی، لنفوسیت-ها و اینترلوکین-۲ تحت درمان با شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی حاصل از اینترلوکین بود. آنان همچنین

در مدل خود تأثیر بیماری‌های خود ایمنی مانند ایدز را بر روی سرطان در نظر گرفتند. روابط ریاضی مدل آنان بصورت زیر است:

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} - K_T(1 - e^{-\xi M})T$$

$$\frac{dN}{dt} = r_2 N(1 - eN) + kT \left(1 - \frac{T}{T^c}\right) - K_N(1 - e^{-\xi M})N$$

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_1 E + \frac{p_1 EI}{g_1 + I} - \alpha VE - K_E(1 - e^{-\xi M})E$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{p_2 TE}{g_3 + T} - \mu_2 I$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{fV}{h + V} - \beta VE - \mu_3 V$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + v_M(t)$$

در معادلات بالا، پارامترهای T, N, E, I, V و M به ترتیب نمایانگر سلول‌های تومور و سلول‌های کشنده طبیعی، لنفوسیت‌ها، اینترلوکین-۲، ویروس خودایمنی (ایدز) و شیمی‌درمانی می‌باشد [۴۴]. بر اساس مدل ارائه شده توسط Hashmi، در سال ۲۰۱۷، RosemaryAogo و همکارانش مدلی ریاضی از سرطان در حضور ایدز ارائه دادند. آنها در کار خود به نوعی از سرطان با نام سرطان لنفوم غیرهوجکین اشاره کردند و به تحلیل و بررسی آن پرداختند.

شیمی‌درمانی از جمله درمان‌هایی است که نه تنها برای بیماری سرطان، بلکه برای بیماری‌های خود ایمنی از جمله ایدز و هر نوع بیماری تحت تأثیر عوامل بیگانه بکار می‌رود. لذا آنان در پژوهش خود سعی کردند تا این درمان را برای هر دو بیماری ایدز و سرطان در کنار هم بکار ببرند و تأثیر آنها را بر روی دینامیک کل سیستم مورد تحلیل و بررسی قرار دهند. معادلات کلی به فرم زیر ارائه شده است:

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - k_1 M_1 + vM_2 - (\lambda_1 T_\beta + \lambda_2 I_6)M_1 - P_{M_1}(1 - e^{-D})M_1$$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 - k_2 M_2 - vM_2 + (\lambda_1 T_\beta + \lambda_2 I_6)M_1 - P_{M_2}(1 - e^{-D})M_2$$

$$\frac{dT_4}{dt} = s_3 + \frac{\beta_1 I_{12} M_1}{k_{10} + I_{10}} + \frac{\beta_2 I_2 T_4}{k_2 + I_2} - \mu_1 T_4 - (1 - \zeta_r)\mu_2 VT_4 - P_{T_4}(1 - e^{-D})T_4$$

$$\frac{dT_4^i}{dt} = (1 - \zeta_r)\mu_2 VT_4 - \mu_5 T_4^i - P_{T_4^i}(1 - e^{-D})T_4^i$$

$$\frac{dT_8}{dt} = \frac{\epsilon\beta_1 I_{12}}{k_{10} + I_{10}} + \frac{\beta_2 I_2 T_8}{k_2 + I_2} - \mu_4 T_8 - P_{T_8} (1 - e^{-D}) T_8$$

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

$$\frac{dC}{dt} = r C^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \beta_3 C T_8 - P_C (1 - e^{-D}) C$$

$$\frac{dD}{dt} = u_{in}(t) - d_D D$$

جمعیت سلول‌ها به ترتیب زیر است: M_1 : ماکروفاژ نوع ۱، M_2 : ماکروفاژ نوع ۲، T_4 : لنفوسیت‌های T نوع CD4، T_4^i : لنفوسیت‌های T نوع CD4 آسیب دیده، T_8 : لنفوسیت‌های T نوع CD8، V : ویروس ایدز، C : سرطان و D : شیمی درمانی.

در این مدل، سلول‌های جدیدی با نام ماکروفاژها روی کار آمدند، که می‌توان گفت تأثیر چشمگیری در محدودسازی تومور داشته‌اند. در بررسی‌های انجام شده در مورد تأثیر ماکروفاژها بر روی تومور، نتایج جدیدی مبنی بر وجود یک رابطه مستقیم میان آنها با پیشرفت تومور به دست آمد. آنچه در مورد رفتار این سلول‌ها حائز اهمیت است، آن است که تغییر فنوتیپ هر کدام از این سلول‌ها به یکدیگر تأثیر متفاوتی بر روی تومور دارد. در این مقاله سعی شده است تا با در نظر گرفتن این تغییرات و تعاملات میان آنها با دیگر سلول‌ها، تحلیل تازه‌ای در رابطه با دینامیک سرطان به دست آورده شود. آنها در مدل خود به بررسی دینامیک سرطان و تغییر رفتار سیستم با استفاده از تحلیل عددی آن در دو حالت با و بدون در نظر گرفتن ایدز پرداختند. آنچه آنان در مطالعات خود یافتند، در خصوص تغییر نوبت‌دهی رژیم شیمی‌درمانی به نحوی بود تا با کم کردن میزان دوز وارد شده در فواصل کوتاه‌مدت معینی، میزان اثرات جانبی آن به حداقل برسد [۸].

۳-۲ تعریف مساله:

از آنجاکه مدلی که ارائه داده می‌شود کیفی است و در آن به نوع خاصی از تومور اشاره نشده‌است، بنابراین، نمی‌توان به‌طور قطع مشخص کرد که کدام مدل یا قانون رشد که در بالا به آنها اشاره شد، بهتر است. در واقع در تمامی قوانین بالا امکان رشد تومور تا اندازه معینی که از صفر شروع شده و تا ماکزیمم ظرفیت خود ادامه می‌یابد، یکسان است. پس میتوان گفت انتخاب قانون رشد تومور، تأثیری در رفتار کیفی مدل ندارد. از این رو مدل‌های مختلف رشد و دینامیک سرطان بررسی و با یکدیگر مقایسه شدند، و در هر مورد نتایج کیفی مدل‌ها مشابه به هم بودند. و در نهایت راه‌حل برگزیده، مدلیست که رشد لجستیک در آن بکار برده شده است.

در ابتدا به شرح مختصری از مدل‌سازی‌های سرطان تاکنون پرداخته شد، بررسی مدل‌های مختلف سرطان این امکان را بخشید تا بیشتر در حوزه دینامیک سرطان و تأثیر پارامترها و اجزای مختلف سیستم ایمنی بر روی آن تحقیق شود. در ابتدا به بررسی چند مدل از Pillis و همکارانش پرداخته شد. آنها سعی کردند در هر کار جدید خود، به تکمیل مدل قبلی پرداخته و به آن در راستای تحلیل دینامیکی و عددی بهبود بخشند. گاه این تغییرات تنها با اضافه کردن چند پارامتر بیشتر به اجزای مدل بوده و گاه با اضافه کردن روند درمانی جدید و یا ارائه تحلیل و بررسی بیشتر سینتیک مدل همراه بوده است. در کاری که در سال ۲۰۰۹ از آنان منتشر شد و مدنظر ماست، یک پروتکل درمانی ترکیبی از شیمی-درمانی و ایمنی‌درمانی ارائه شد که در آن از جمعیت سلول‌های اینترلوکین-۲ و لنفوسیت‌های T برای کمک به ایمنی‌درمانی استفاده شد. یکی دیگر از چالش‌های این اثر، افزودن داده‌های آزمایشگاهی متنوع جهت بررسی مدل تئوری بود. مدل آنان به عنوان معادلات پایه در این کار، از این جهت برگزیده شد که نه تنها از دو مدل درمانی مختلف مشابه آنچه در نظر گرفته شد در آن استفاده شده، بلکه جمعیت بیشتری از سلول‌های مؤثر ایمنی در ریزمحیط تومور نسبت به اثر قبلی آنان در این زمینه در نظر گرفته شده است.

پس از مطالعه مقاله Hashmi این نتیجه به دست آمد که سلول‌های ایمنی مؤثرتری نظیر ماکروفاژها می‌توانند بر روند تکاملی تومور اثر بگذارند. از آنجاکه تومورها دوران نهفتگی و عودت پس از درمان که معمولاً بسیار رایج است، دارند، لذا یافتن راهی که بتواند بر این پیشامدها غلبه کند بسیار حائز اهمیت است. مصرف داروهای شیمیایی به لحاظ استفاده از دوز داروی بالاتر و یا طولانی کردن روند درمان اگرچه در نگاه اول راه‌حل مطلوبی به نظر برسد اما عوارض بسیاری دارد. ورود ایمنی‌درمانی به عرصه درمان سرطان، دید وسیع‌تری را در خصوص شناسایی عوامل دیگر سیستم ایمنی و استفاده از آنها گاه‌ها در قالب دارو در مبارزه با تومور و از بین بردن آن به دانشمندان بخشید. یکی دیگر از این اثرها، مقاله ارائه شده در خصوص نظارت ایمنی تومور از R. Aogo بود که در تکمیل کار Hashmi آمده است. آنها با در نظر گرفتن دو بیماری به‌طور همزمان به درمان آنها پرداختند. نکته حائز اهمیت در این باب این است که هرکدام از این بیماری‌ها، سلول‌های ایمنی متفاوتی را فعال می‌کنند که خود نقش کلیدی در ایمنی‌درمانی تومور دارند و چه بسا می‌توانند به روند درمان بهبود بخشند. آنها در مقاله خود از ماکروفاژها به عنوان دیوار دفاعی سیستم ایمنی که نقش مهمی در فعال‌سازی دیگر اجزای آن دارد، استفاده کردند، اگرچه دوقطبه شدن ماکروفاژها خود عامل مهمی در مبارزه با سرطان و کاهش جمعیت توموری به شمار می‌رود.

از این رو جهت تکمیل اثر خود از آنچه در بالا گفته شد، به اضافه کردن چند پارامتر مهم دیگر از جمله ماکروفاژها به مدل پرداخته شد. در ادامه به توضیحات مفصل‌تری در این خصوص اشاره خواهد شد.

۳-۳ مدل سازی ریاضی و معادلات رشد سرطان:

با استفاده از آنچه تاکنون بحث شده است میتوان به تشریح مدل پرداخت. در ابتدا به توصیف ۹ جمعیت سلولی اعم از سلول های تومور و دستگاه ایمنی ذاتی و تطبیقی پرداخته خواهد شد. سپس با استفاده از داده های موجود در مقاله رفتار مدل پیرامون نقاط تعادل آن مورد تحلیل قرار گرفته، و سپس با استفاده از نرم افزار Matlab به شبیه سازی دستگاه معادلات و اجرای آنها پرداخته خواهد شد، و در نهایت بر روی داده های خروجی بحث و نتیجه گیری به عمل خواهد آمد. پس از آن با اعمال درمان که با اضافه کردن عبارت های مخصوص به آن به معادلات همراه است، به بررسی مجدد رفتار سیستم این بار در حضور شیمی درمانی یا ایمنی درمانی و یا ترکیبی از آن دو پرداخته خواهد شد. نتایج شبیه سازی در هر مورد نیز در آخر مورد تحلیل و بررسی قرار خواهد گرفت.

۳-۳-۱ حالت بدون درمان:

سیستم معادلات ارائه شده بر اساس معادلات دیفرانسیل معمولی بوده و شامل ۱۰ جمعیت سلولی از قبیل سلول های تومور، سلول های کشنده طبیعی، لنفوسیت های T از نوع CD8+، لنفوسیت های در گردش موجود در خون، غلظت اینترلوکین موجود در خون، سلول های T کمکی نوع ۱، سلول های T منظم، جمعیت ماکروفاژهای نوع ۱ و ۲، و در آخر غلظت داروی شیمی درمانی بوده که در کنار آنها به معرفی اینترلوکین-۶ و سلول های TGF- β وابسته به تومور و اینترلوکین ۱۰ و ۱۲ پرداخته خواهد شد. در این قسمت به منظور بررسی رفتار خالص مدل و چگونگی رشد تومور در کنار تعامل آن با سیستم ایمنی ذاتی بدن، هیچ نوع درمانی در نظر گرفته نشده است. بر اساس آنچه در بالا ذکر شد، معادلات به شرح زیر است:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ce^{-\lambda TR}NT - DT - \delta_{m_1}M_1T - \delta_{T_1}T_1T$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN - pNT + \frac{p_NNI_2}{g_N + I_2}$$

$$\frac{dL}{dt} = -\frac{\theta mL}{\theta + I_2} + \frac{\beta_2 I_2 L}{k_2 + I_2} + \frac{jTL}{k + T} + (r_1N + r_2C)T - \frac{uL^2RI_2}{k_k + I_2} - qLT$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\mu_{I_2}I_2 + \phi C + \frac{\omega LI_2}{\xi + I_2} + \lambda_{I_2}T_1T_1 \quad (۱-۳)$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{M_1 + K_{M_1}} \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + I_{10}} \right) + \lambda_{T I_2} \left(\frac{I_2}{I_2 + K_{I_2}} \right) T_1 - d_{T_1} T_1$$

$$\frac{dR}{dt} = wC - u_R R + \left(\frac{p_R R I_2}{g_R + I_2} \right) \left(\frac{T_\beta}{T_\beta + g_{T_\beta}} \right) + \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{T_\beta}{T_\beta + K_{T_\beta}} \right)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - K_1 M_1 + v M_2 - (\lambda_1 T_\beta + \lambda_2 I_6) M_1$$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + (\lambda_1 T_\beta + \lambda_2 I_6) M_1 - K_2 M_2 - v M_2$$

$$\frac{dT_\beta}{dt} = \alpha_1 T - d_1 T_\beta$$

$$\frac{dI_6}{dt} = \alpha_6 T - d_6 I_6$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \alpha_{10} M_2 - d_{10} I_{10}$$

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \alpha_{12} M_1 - d_{12} I_{12}$$

$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

در ادامه توضیح مربوط به هر معادله و عبارت‌های مربوط به آن شرح داده شده است:

سلول‌های سرطان (T):

معادله رشد و تکامل سرطان به صورت ترکیبی از چند عبارت است، به گونه‌ای که تابع رشد آن برگرفته از مدل رشد لجستیک بوده و با عبارت $aT(1 - bT)$ نمایش داده شده است. تعامل میان سلول‌های تومور و سلول‌های کشنده طبیعی توسط عبارت $-ce^{-\lambda T R} N T$ بیان شده است. همچنین واکنش بین تومور با سلول‌های تی کمکی و ماکروفاژها به ترتیب به کمک $-\delta_{T_1} T_1 T$ و $-\delta_{m_1} M_1 T$ نشان داده شده است. تحلیل سلول‌های توموری توسط لنفوسیت تی با عبارت $-DT$ به آن اشاره شده، که در آن میزان توانایی این لنفوسیت‌ها در از بین بردن تومور را نشان می‌دهد.

سلول‌های کشنده طبیعی (N):

فرض بر این است که سلول‌های کشنده طبیعی با نرخ e از لنفوسیت‌های در گردش تولید می‌شوند، و دارای نرخ مرگ f هستند. عبارت $-pNT$ نشان‌دهنده غیرفعال شدن سلول‌های کشنده طبیعی پس از

مواجهه با سلول‌های سرطانیست. عبارت $\frac{pNNI_2}{g_{N+I_2}}$ مربوط به تقویت و تولید سلول‌های N است که بوسیله اینترلوکین‌های ۲- تحریک میشوند.

لنفوسیت‌های تی (L) :

در اینجا دسته‌ای از لنفوسیت‌های تی به نام CD8+ مورد بررسی قرار داده شد که سبب کشتن تومور می‌شوند. نرخ زوال لنفوسیت‌های تی را که تحت تأثیر اینترلوکین‌های ۲- هستند توسط $\frac{\theta mL}{\theta + I_2}$ - نشان داده شده است، پس از آنکه ترشح اینترلوکین‌ها به سطح معینی رسید، این نرخ کاهش می‌یابد. فرض بر این است که لنفوسیت‌های تی پس از تعداد دفعات مشخصی از برخورد با سلول‌های سرطانی غیرفعال می‌شوند، آنها می‌توانند مجدداً تحت تأثیر اینترلوکین‌های ۲- فعال شوند که عبارت $\frac{\beta_2 I_2 L}{k_2 + I_2}$ گویای آن است. این عبارت در قالب مدل میکائیل-منتن بیان شده و نشان‌دهنده اثرات اشباع پاسخ ایمنی است. تحریک لنفوسیت‌های تی از راه‌های مختلفی صورت می‌گیرد که از جمله، تحریک آن توسط سلول‌های زوال یافته از واکنش میان لنفوسیت‌های تی و سلول‌های تومور است که توسط عبارت $\frac{jTL}{k+T}$ نشان داده شده است. زمانی که شمار لنفوسیت‌های تی فعال به سطح بالایی برسد، تجزیه تعداد مازاد آنها توسط اینترلوکین‌های ۲- صورت می‌گیرد که با عبارت $\frac{uL^2 RI_2}{k_k + I_2}$ - قابل توصیف است. لنفوسیت‌های تی همچنین می‌توانند توسط سلول‌های زوال یافته توموری از واکنش میان آنها با سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های در گردش بازسازی شوند که این عمل با عبارت $(r_1 N + r_2 C)T$ نمایش داده شده است. در آخر نیز، عبارت $-qLT$ - نشان‌دهنده مرگ این لنفوسیت‌ها توسط سلول‌های تومور است.

لنفوسیت‌های در گردش (C) :

لنفوسیت‌های در گردش دارای نرخ ثابتی از تولید هستند که توسط α نشان داده شده و مرگ آنها نیز در قالب عبارت $-\beta C$ - نمایش داده شده است.

اینترلوکین-۲ (IL-2) :

نرخ ثابت تولید اینترلوکین‌های ۲- توسط لنفوسیت‌های در گردش و لنفوسیت‌های تی کمکی به ترتیب با عبارت ϕC و $\lambda_{I_2 T_1} T_1$ نشان داده شده است. فرم میکائیل-منتن به کار رفته در عبارت $\frac{\omega L I_2}{\xi + I_2}$ نشان‌دهنده تولید اینترلوکین‌های ۲- توسط لنفوسیت‌های تی فعال است. مرگ این اینترلوکین‌ها در قالب عبارت $-\mu_{I_2} I_2$ بیان شده است.

سلول‌های تی کمکی (T1) :

سلول‌های تی کمکی به طور مستقیم با سلول‌های سرطانی مواجه نمی‌شوند. ماکروفاژهای نوع ۱ تحت عنوان M_1 می‌توانند بطور مستقیم بر روی این سلول‌ها تأثیر بگذارند که با عبارت $\lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{M_1 + K_{M_1}} \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + I_{10}} \right) + \lambda_{T I_2} \left(\frac{I_2}{I_2 + K_{I_2}} \right) T_1$ نشان داده شده است. اینترلوکین‌های ۲ و ۱۲ نیز روند مشابهی را در تولید سلول‌های تی کمکی همانند ماکروفاژ نوع ۱ طی می‌کنند که به

ترتیب بالا در متن نشان داده شده است. مرگ طبیعی این سلول‌ها تحت عبارت $-d_{T_1}T_1$ در معادله آمده است.

سلول‌های تی منظم (R):

آنچه در رابطه با سلول‌های تی و بی منظم به اثبات رسیده است آن است که این سلول‌ها می‌توانند یکدیگر را تحت تأثیر ترشح $TGF-\beta$ و اینترلوکین-۱۰ تقویت کنند. لنفوسیت‌های در گردش می‌توانند به تقویت و فعال‌سازی این سلول‌ها در نرخ ثابت، wC ، شدت ببخشند. مرگ این سلول‌ها با عبارت $-u_{RR}$ و تقویت و بازسازی آنان تحت تأثیر غلظت اینترلوکین‌های-۲ در قالب معادله میکائیل-منتن به صورت $\left(\frac{p_{RR}I_2}{g_{R+I_2}}\right)$ نشان داده شده است. نیمی از حداکثر فعال‌سازی این سلول‌ها متأثر از $TGF-\beta$ ‌ها می‌باشد که غلظت و حالت اشباع آنان در فرم تابع هیل به نمایش درآمده است که بصورت $\left(\frac{T_\beta}{T_\beta + g_{T_\beta}}\right)$ و $\left(\frac{T_\beta}{T_\beta + K_{T_\beta}}\right)$ می‌باشد. همچنین سلول‌های تی منظم می‌توانند از سلول‌های T_0 تولید شوند که خود تحت تأثیر ترشح $TGF-\beta$ ‌ها قرار دارند، که اثر آن به صورت $\lambda_{T_{reg}}T_0\left(\frac{T_\beta}{T_\beta + K_{T_\beta}}\right)$ نشان داده شده است.

ماکروفازها:

ماکروفازهای مرتبط با التهاب توموری تحت عنوان M_1 و ضد التهاب توموری تحت عنوان M_2 می‌توانند در محل اسکان تومور شکل گیرند و مرگ سلولی را تحت تأثیر قرار داده و از نوعی به نوع دیگر تغییر یابند. این تغییر حالت ماکروفازها از M_1 به M_2 توسط سیتوکین‌ها از قبیل $TGF-\beta$ و اینترلوکین-۶ شکل می‌گیرد. اثر هرکدام از آنها در معادلات مربوطه نشان داده شده است. منابع تولید هرکدام از ماکروفازها به ترتیب با s_1 و s_2 ، و ضرایب مرگ و میر آنها توسط K_1 و K_2 نشان داده شده است. فرض بر آن است که نرخ تبدیل M_2 به M_1 ثابت بوده و در مقابل، نرخ تبدیل M_1 به M_2 وابسته به $TGF-\beta$ و IL-6 است که به فرم خطی نمایش داده شده است.

سیتوکین‌ها:

همانطور که از معادله‌های مربوط به آنان پیداست، نرخ تولد و مرگ آنان ثابت است. شکل بالا، فرم معادلات در حالت کلی بوده، با در نظر گرفتن تمامی پارامترهای موجود در واکنش‌های میان سیستم ایمنی و تومور. پروسه رشد و تکامل تومور پیچیده بوده و شامل چند مقیاس زمانی است. در مقایسه با سلول‌های توموری و ایمنی، تولد و مرگ سیتوکین‌ها در بازه زمانی بسیار کوتاهی اتفاق می‌افتد. بنابراین برای درک کامل تر رشد و تعامل تومور، معادلات بالا به مرتبه پایین‌تری کاهش داده شده‌اند و به مدل تقریبی نیمه پایدار از غلظت سیتوکین‌ها ساده‌سازی شده‌اند:

$$T_\beta = \frac{\alpha_1}{d_1} T$$

$$I_6 = \frac{\alpha_6}{d_6} T$$

$$I_{10} = \frac{\alpha_{10}}{d_{10}} M_2$$

$$I_{12} = \frac{\alpha_{12}}{d_{12}} M_1$$

با جایگزینی معادلات بالا در سری معادلات (۱) فرم جدید کاهش یافته آنها بصورت زیر است:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ce^{-\lambda_T R} NT - DT - \delta_{m_1} M_1 T - \delta_{T_1} T_1 T$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN - pNT + \frac{p_N N I_2}{g_N + I_2}$$

$$\frac{dL}{dt} = -\frac{\theta mL}{\theta + I_2} + \frac{\beta_2 I_2 L}{k_2 + I_2} + \frac{jTL}{k + T} + (r_1 N + r_2 C)T - \frac{uL^2 R I_2}{k_k + I_2} - qLT$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\mu_{I_2} I_2 + \phi C + \frac{\omega L I_2}{\xi + I_2} + \lambda_{I_2 T_1} T_1$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_1}{dt} = & \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{M_1 + K_{M_1}} \left(\frac{\gamma_1 M_1}{(\gamma_1 M_1) + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + (\gamma_2 M_2)} \right) \\ & + \lambda_{T_1 I_2} \left(\frac{I_2}{I_2 + K_{I_2}} \right) T_1 - d_{T_1} T_1 \end{aligned} \quad (۲-۳)$$

$$\frac{dR}{dt} = wC - u_R R + \left(\frac{p_R R I_2}{g_R + I_2} \right) \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + g_{T_\beta}} \right) + \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + K_{T_\beta}} \right)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - K_1 M_1 + v M_2 - (\lambda_1 (\gamma_3 T) + \lambda_2 (\gamma_4 T)) M_1$$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + (\lambda_1 (\gamma_3 T) + \lambda_2 (\gamma_4 T)) M_1 - K_2 M_2 - v M_2$$

$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

که $\gamma_4 = \frac{\alpha_6}{d_6}$ و $\gamma_3 = \frac{\alpha_1}{d_1}$ ، $\gamma_2 = \frac{\alpha_{10}}{d_{10}}$ ، $\gamma_1 = \frac{\alpha_{12}}{d_{12}}$ می‌باشد.

جدول پارامترهای داده شده در معادلات بالا به شرح زیر است:

جدول (۳-۲) : پارامترها و مقادیر مربوط به آنها

| پارامتر | واحد | مقدار | منبع |
|----------------|---|---------------------|------|
| a | day ⁻¹ | $4.31 * 10^{-1}$ | [۲۷] |
| b | cells ⁻¹ | $1.02 * 10^{-9}$ | [۲۷] |
| c | 1/cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $2.9077 * 10^{-13}$ | [۲۷] |
| d | (cell.day) ⁻¹ | 1.88 | [۳۰] |
| l | 1 | 1.81 | [۳۰] |
| s | 1 | $3.5 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| λ_T | L cell ⁻¹ | $1.59 * 10^{-9}$ | [۷۳] |
| δ_{m_1} | L cell ⁻¹ day ⁻¹ | $1 * 10^{-9}$ | [۷۳] |
| δ_{T_1} | L cell ⁻¹ day ⁻¹ | $1 * 10^{-9}$ | [۷۳] |
| K_T | day ⁻¹ | $9 * 10^{-1}$ | [۳۰] |
| δ_T | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| f | day ⁻¹ | $1.25 * 10^{-2}$ | [۲۷] |
| e | day ⁻¹ | $f/9$ | [۲۷] |
| p | cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $2.794 * 10^{-13}$ | [۳۰] |
| p_N | day ⁻¹ | $6.68 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| g_N | IU/l ⁻¹ | $2.5036 * 10^5$ | [۳۰] |
| K_N | day ⁻¹ | $6.75 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| δ_N | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| θ | IU L ⁻¹ | $2.5036 * 10^{-3}$ | [۳۰] |
| m | day ⁻¹ | $9 * 10^{-3}$ | [۳۰] |
| u | L ² cell ⁻² day ⁻¹ | $4.417 * 10^{-14}$ | [۳۰] |
| k_k | IU L ⁻¹ | $2.5036 * 10^3$ | [۳۰] |
| β_2 | Pg/cell day | 2.4036 | [۷۳] |
| k_2 | Pg/ml | $2.5036 * 10^3$ | [۷۳] |
| j | day ⁻¹ | $1.245 * 10^{-1}$ | [۳۰] |
| k | IU/l ⁻¹ | $2.019 * 10^7$ | [۳۰] |

| | | | |
|--------------------|--|---------------------|------|
| r_1 | cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $2.9077 * 10^{-11}$ | [۳۰] |
| r_2 | cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $5.8467 * 10^{-13}$ | [۳۰] |
| q | cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $3.422 * 10^{-10}$ | [۳۰] |
| K_L | day ⁻¹ | $4.86 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| δ_L | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| α | cells L ⁻¹ day ⁻¹ | $3 * 10^9 * \beta$ | [۷۳] |
| β | day ⁻¹ | $6.3 * 10^{-3}$ | [۷۳] |
| K_C | day ⁻¹ | $3.4 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| δ_C | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| μ_{I_2} | day ⁻¹ | 11.7427 | [۳۰] |
| ϕ | IU/cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $2.38405 * 10^{-7}$ | [۳۰] |
| ω | IU/cells ⁻¹ per day ⁻¹ | $7.874 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| ξ | IU/l ⁻¹ | $2.5036 * 10^3$ | [۳۰] |
| $\lambda_{I_2T_1}$ | IU cell ⁻¹ day ⁻¹ | 0.0672 | [۷۳] |
| $\lambda_{T_1M_1}$ | day ⁻¹ | 0.23 | [۷۳] |
| T_0 | cells L ⁻¹ | $2 * 10^{10}$ | [۷۳] |
| k_{M_1} | cells L ⁻¹ | $5 * 10^{10}$ | [۷۳] |
| $k_{I_{12}}$ | IU L ⁻¹ | $1.95 * 10^8$ | [۷۳] |
| $k_{I_{10}}$ | IU L ⁻¹ | $3 * 10^4$ | [۷۳] |
| λ_{TI_2} | day ⁻¹ | 1 | [۷۳] |
| k_{I_2} | IU L ⁻¹ | $8 * 10^6$ | [۷۳] |
| d_{T_1} | day ⁻¹ | $1.97 * 10^{-1}$ | [۷۳] |
| K_{T_1} | cells L ⁻¹ | $3.4 * 10^{-2}$ | [۷۳] |
| δ_{T_1} | L cell ⁻¹ day ⁻¹ | 1.8328 | [۷۳] |
| w | day ⁻¹ | $4.698 * 10^{-4}$ | [۷۳] |
| u_R | day ⁻¹ | $3.851 * 10^{-2}$ | [۷۳] |
| p_R | day ⁻¹ | $3.598 * 10^{-2}$ | [۷۳] |
| g_R | IU L ⁻¹ | 11.027 | [۷۳] |
| $g_{T\beta}$ | IU L ⁻¹ | $7 * 10^4$ | [۷۳] |
| λ_{Treg} | day ⁻¹ | 0.001 | [۷۳] |

| | | | |
|----------------|-----------------------|-------------------|------|
| $k_{T\beta}$ | IU L ⁻¹ | 2600 | [۷۳] |
| K_R | cells L ⁻¹ | $3.4 * 10^{-2}$ | [۳۰] |
| δ_R | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| s_1 | day ⁻¹ | 40 | [۸] |
| K_1 | day ⁻¹ | 0.02 | [۸] |
| ν | day ⁻¹ | $5 * 10^{-2}$ | [۸] |
| λ_1 | day ⁻¹ | 0.075 | [۸] |
| λ_2 | day ⁻¹ | 0.075 | [۸] |
| K_{M_1} | cells L ⁻¹ | 0.6 | [۸] |
| δ_{M_1} | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| s_2 | day ⁻¹ | 20 | [۸] |
| K_2 | day ⁻¹ | $8 * 10^{-3}$ | [۸] |
| K_{M_2} | cells L ⁻¹ | 0.6 | [۸] |
| δ_{M_2} | L mg ⁻¹ | 1.8328 | [۳۰] |
| α_1 | Pg/cell day | $7 * 10^{-4}$ | [۸] |
| d_1 | day ⁻¹ | 10 | [۸] |
| α_6 | Pg/cell day | $7 * 10^{-5}$ | [۸] |
| d_6 | day ⁻¹ | 0.173 | [۸] |
| α_{10} | Pg/cell day | $5 * 10^{-4}$ | [۸] |
| d_{10} | day ⁻¹ | 5 | [۸] |
| α_{12} | Pg/cell day | $3 * 10^{-2}$ | [۸] |
| d_{12} | day ⁻¹ | 1.188 | [۸] |
| γ_M | day ⁻¹ | $4.077 * 10^{-1}$ | [۷۳] |

پس از معرفی معادلات و مقادیر آنها، اکنون به بررسی پایداری و نقاط تعادل سیستم پرداخته خواهد شد. به دلیل غیرخطی بودن سیستم، تعیین نقاط تعادل آن در این حالت دشوار است، لذا به دو طریق می‌توان به ارزیابی نقاط تعادل سیستم پرداخت، که در اولین حالت کاهش مرتبه سیستم به صورت تغییر پارامتر و جایگزینی آن در معادلات است و در حالت دوم با استفاده از نرم افزار کامپیوتری مانند Matlab می‌باشد.

با استفاده از جدول فوق و انتخاب یکی از دو روش بالا، دو نقطه تعادل برای سیستم یافته شد که یکی از آنها مربوط به حالت بدون تومور و یا به اصطلاح حالت سلامت سیستم، و دیگری مربوط به حالت ماکزیمم ظرفیت تومور و یا حالت مرگ سیستم است. نقاط تعادل به دست آمده در جدول زیر نمایش داده شده‌اند:

جدول (۳-۳): نقاط تعادل و مقادیر پارامتر مربوط به آن

| نقاط تعادل | T | N | L | C | I_2 | T_1 | R | M_1 | M_2 |
|------------|-----------------|-----------|-------------|------------|-------|--------|-----------|-----------------|----------|
| E_1 | 0 | 333767152 | 0, 18139 | $3 * 10^9$ | 63.9 | 0.0144 | 36598286 | $2.8621 * 10^3$ | 344.8276 |
| E_2 | $9.8031 * 10^8$ | 326601493 | 10^2 | $3 * 10^9$ | 60.9 | 0 | 882651846 | 0 | 7499.972 |

با خطی‌سازی سیستم حول نقاط تعادل آن می‌توان پایداری آنها را بررسی کرد. یکی از روش‌های خطی‌سازی بکار رفته در اینجا استفاده از ماتریس ژاکوبین بر اساس معیار پایداری لیاپانوف است؛ که در ادامه آمده است:

$$J = \begin{bmatrix} f_{11} & f_{12} & f_{13} & 0 & 0 & f_{16} & f_{17} & f_{18} & 0 \\ f_{21} & f_{22} & 0 & f_{24} & f_{25} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ f_{31} & f_{32} & f_{33} & f_{34} & f_{35} & 0 & f_{37} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & f_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & f_{53} & f_{54} & f_{55} & f_{56} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & f_{65} & f_{66} & 0 & f_{68} & f_{69} \\ f_{71} & 0 & 0 & f_{74} & f_{75} & 0 & f_{77} & 0 & 0 \\ f_{81} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & f_{88} & f_{89} \\ f_{91} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & f_{98} & f_{99} \end{bmatrix}$$

| |
|--|
| $f_{11} = a(1 - bT) - baT - ce^{-\lambda_T R} N - \frac{(1-l)dsT^l L^l + dl^{2l}}{(sT^l + L^l)^2} - \delta_{m_1} M_1 - \delta_{T_1} T_1$ |
| $f_{12} = -cT$ |
| $f_{13} = \frac{\frac{d}{T^l} l L^{l-1} (s + (L/T)^l) - \frac{l L^{l-1}}{T^l} (d(L/T)^l)}{s + (L/T)^l} (-T)$ |
| $f_{16} = -\delta_{T_1} T$ |
| $f_{17} = -\lambda_T c e^{-\lambda_T R} N T$ |
| $f_{18} = -\delta_{m_1} T$ |

| |
|--|
| $f_{21} = -pN$ |
| $f_{22} = -f - pT + \left(\frac{pNI_2}{g_N + I_2} \right)$ |
| $f_{24} = e$ |
| $f_{25} = \frac{p_N N (g_N + I_2) - p_N N I_2}{(g_N + I_2)^2}$ |
| $f_{31} = \frac{jL(k + T) - jTL}{(k + T)^2} - qL + r_1 N + r_2 C$ |
| $f_{32} = r_1 T$ |
| $f_{33} = \left(-\frac{\theta m}{\theta + I_2} \right) - 2 \left(\frac{uLR I_2}{k_k + I_2} \right) + \left(\frac{\beta_2 I_2}{k_2 + I_2} \right) + \frac{jT}{k + T} - qT$ |
| $f_{34} = r_2 T$ |
| $f_{35} = \frac{\theta m}{(\theta + I_2)^2} - \frac{uL^2 R (k_k + I_2) - (uL^2 R I_2)}{(k_k + I_2)^2} + \frac{\beta_2 L (k_2 + I_2) - \beta_2 I_2 L}{(k_2 + I_2)^2}$ |
| $f_{37} = -\frac{uL^2 I_2}{k_k + I_2}$ |
| $f_{44} = -\beta$ |
| $f_{53} = \frac{\omega I_2}{\xi + I_2}$ |
| $f_{54} = \phi$ |
| $f_{55} = -\mu_{I_2} + \frac{\omega L (\xi + I_2) - \omega L I_2}{(\xi + I_2)^2}$ |
| $f_{56} = \lambda_{I_2 T_1}$ |
| $f_{65} = \lambda_{T I_2} \frac{K_{I_2}}{(I_2 + K_{I_2})^2}$ |
| $f_{66} = -d_{T_1} + \lambda_{T I_2} \frac{I_2}{(I_2 + K_{I_2})}$ |

| |
|---|
| $f_{68} = \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{K_{M_1}}{(M_1 + K_{M_1})^2} \left(\frac{(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} M_1)}{(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} M_1) + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + (\frac{\alpha_{10}}{d_{10}} M_2)} \right) \\ + \left(\frac{(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}}) K_{I_{12}}}{\left((\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} M_1) + K_{I_{12}} \right)^2} \right) \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{(M_1 + K_{M_1})} \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + (\frac{\alpha_{10}}{d_{10}} M_2)} \right)$ |
| $f_{69} = \left(\frac{-\left(\frac{\alpha_{10}}{d_{10}}\right) K_{I_{10}}}{\left(K_{I_{10}} + \left(\frac{\alpha_{10}}{d_{10}} M_2\right)\right)^2} \right) \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{(M_1 + K_{M_1})} \left(\frac{(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} M_1)}{(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} M_1) + K_{I_{12}}} \right)$ |
| $f_{71} = \left(\frac{p_R R I_2}{(g_R + I_2)} \right) \left(\frac{\left(\left(\frac{\alpha_1}{d_1}\right) g_{T_\beta}\right)}{\left(\left(\frac{\alpha_1}{d_1} T\right) + g_{T_\beta}\right)^2} \right) + \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\left(\frac{\alpha_1}{d_1}\right) K_{T_\beta}}{\left(\left(\frac{\alpha_1}{d_1} T\right) + K_{T_\beta}\right)^2} \right)$ |
| $f_{74} = w$ |
| $f_{75} = \left(\frac{p_R R g_R}{(g_R + I_2)^2} \right) \left(\frac{\left(\frac{\alpha_1 T}{d_1}\right)}{\left(\frac{\alpha_1 T}{d_1}\right) + g_{T_\beta}} \right)$ |
| $f_{77} = -u_R + \left(\frac{p_R I_2}{g_R + I_2} \right) \left(\frac{\left(\frac{\alpha_1 T}{d_1}\right)}{\left(\frac{\alpha_1 T}{d_1}\right) + g_{T_\beta}} \right)$ |
| $f_{81} = -\left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1}{d_1}\right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6}{d_6}\right) \right) M_1$ |
| $f_{88} = -K_1 - \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1 T}{d_1}\right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6 T}{d_6}\right) \right)$ |
| $f_{89} = v$ |
| $f_{91} = \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1}{d_1}\right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6}{d_6}\right) \right) M_1$ |
| $f_{98} = \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1 T}{d_1}\right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6 T}{d_6}\right) \right)$ |

$$f_{99} = -K_2 - v$$

با جایگذاری هر کدام از مقادیر مربوط به نقاط تعادل E_1 و E_2 و مقادیر پارامترها در جدول بالا و جایگزینی جواب‌های به دست آمده در ماتریس ژاکوبین، و اختصاص دادن شماره‌دهنده $i = 1, 2$ به ماتریس ژاکوبین حاصل از هر کدام از این نقاط تعادل، نتایج زیر مربوط به هر نقطه به دست خواهد آمد:

$$J_1 = \begin{bmatrix} -1.4491 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0.0001 & -0.0125 & 0 & 0.0014 & 89.0089 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0116 & 0 & 0.0584 & 0 & 16.3565 & -0.0000003 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.0063 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.0019599 & 0.0000002 & -11.2002614 & 0.0672 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.000000001 & -0.196992 & 0 & 0.000000068 & 0 \\ 79.150623 & 0 & 0 & 0.0004698 & 0 & 0 & -0.03851 & 0 & 0 \\ -0.1018816 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.02 & 0.05 \\ 0.10188166 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.058 \end{bmatrix}$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} -0.431 & -0.0002 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.98031 & 0 \\ -0.00009 & -0.0127 & 0 & 0.00138 & 87.1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.01125 & 0.0285 & -0.15655 & 0.000573 & 0.09135 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.0063 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.00187 & 0.0000002 & -11.7397 & 0.0672 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.1969 & 0 & 0 & 0 \\ 950.53119 & 0 & 0 & 0.0004698 & 33486.9363 & 0 & -0.0234285 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -34895.9394 & 0.05 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 34895.9194 & -0.058 \end{bmatrix}$$

بررسی پایداری لیاپانوفی یک سیستم بعد از خطی‌سازی آن، به تحلیل رفتار سیستم حول این نقاط با تعیین مقادیر ویژه آن می‌پردازد. در واقع به کمک مقادیر ویژه میتوان نشان داد که هر کدام از این نقاط تعادل در چه وضعیتی قرار دارند.

بعد از بدست آوردن مقادیر ویژه برای نقطه تعادل E_1 نتایج حاکی از آن بود که این نقطه ناپایدار است، به دلیل وجود مقادیر مثبت در میان مقادیر ویژه آن. در واقع ناپایداری این نقطه حاکی از آن است که با افزایش حتی اندکی از جمعیت تومور، سیستم، حالت تعادل خود را از دست داده و به سمت نقطه پایداری خود می‌رود و یا به اصطلاح سرطانی می‌شود. نتایج تحلیل مقادیر ویژه E_2 نشان داد که این نقطه پایدار است زیرا تمامی مقادیر ویژه آن منفی بودند. پایداری این نقطه نشان‌دهنده آن است که چون تومور به ماکزیمم ظرفیت خود دست یافته است، لذا اگر بدون درمان و یا درمانی نامناسب رها

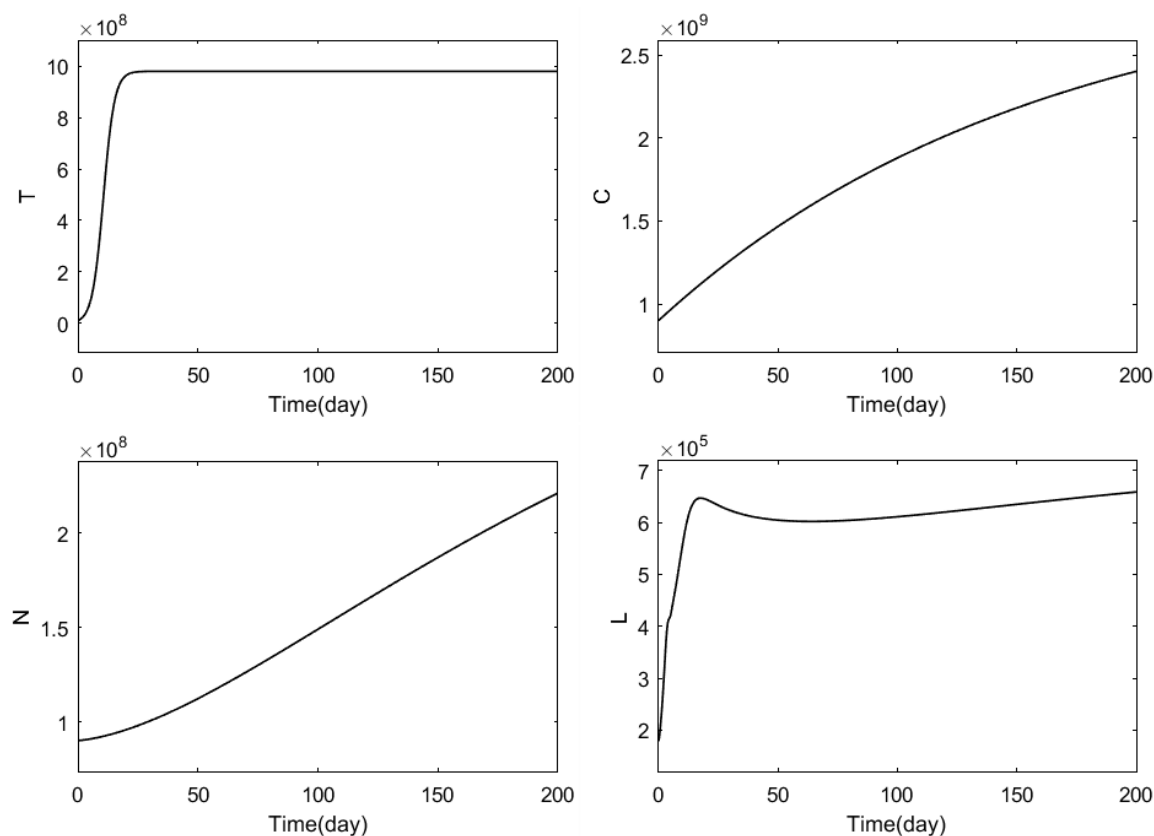
شود، سیستم تمایل داشته تا باز به این نقطه پایدار بازگردد و یا به عبارت دیگر، خطر بازگشت سرطان در این حالت همواره وجود دارد.

مقادیر ویژه سیستم به ترتیب زیر آمده‌اند:

جدول (۳-۴): بررسی پایداری و مقادیر ویژه نقاط تعادل سیستم

| نقاط تعادل | پایداری | λ_1 | λ_2 | λ_3 | λ_4 | λ_5 | λ_6 | λ_7 | λ_8 | λ_9 |
|------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| E_1 | ناپایدار | -0.012 | -11.20 | 0.061 | -0.197 | -0.020 | -0.058 | -0.0385 | -1.449 | -0.006 |
| E_2 | پایدار | -34895 | -11.7 | -0.310 | -0.158 | -0.144 | -0.01 | -0.008 | -0.006 | -0.196 |

پس از تحلیل پایداری، نتایج عددی کار با استفاده از نرم افزار متلب شبیه‌سازی شدند، که در ادامه آمده‌است:



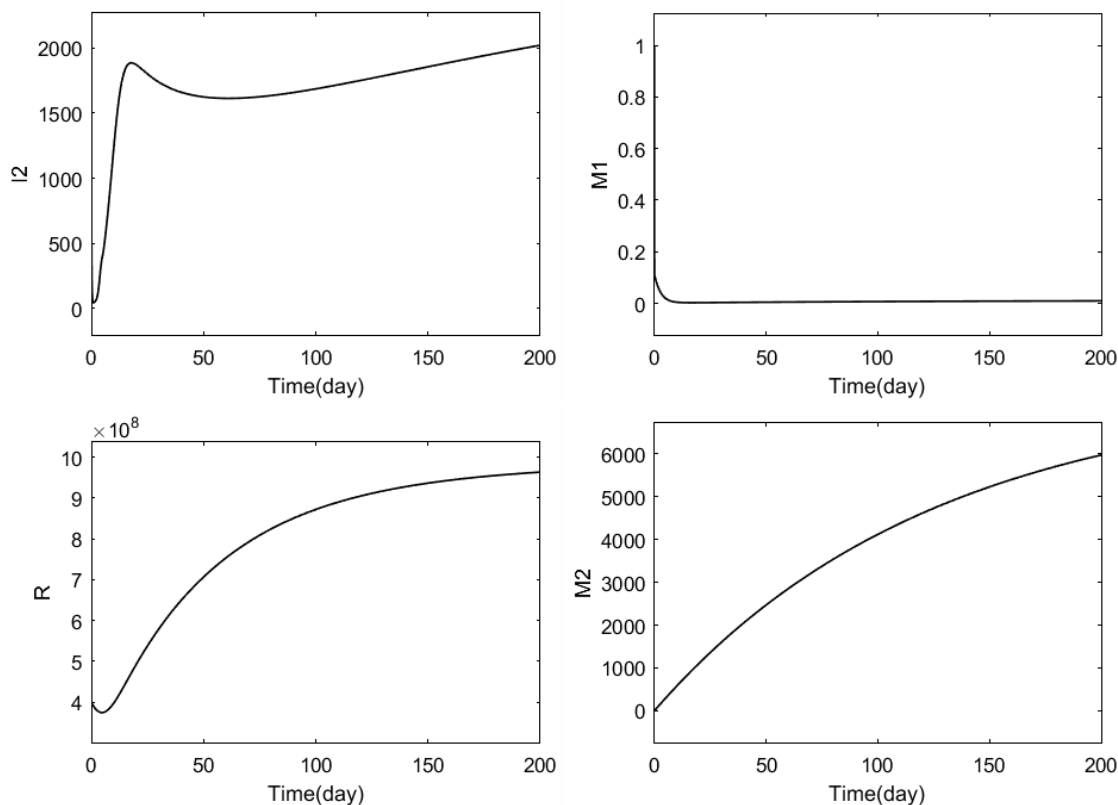
شکل (۳-۱) تغییرات جمعیت سلول‌های سرطان و ایمنی در حالت بدون درمان

شکل بالا حالت بدون درمان را در تومورهای سرطانی نشان می‌دهد، آنچه نمایان است، در غیاب نظارت ایمنی و درمان، سلول‌های سرطانی تا حداکثر ظرفیت حامل خود رشد کرده و تشکیل توده یا تومورهای سرطانی را می‌دهند. در اینجا شرایط اولیه مطابق با منبع [۳۰] است و با داده‌های تجربی مطابقت دارد. مقادیر ابتدایی به شرح زیر است:

$T = 10^7$ $N = 9 \times 10^7$ $L = 1.8 \times 10^5$ $R = 4 \times 10^8$ $C = 9 \times 10^8$ $I = 1173$ $T1 = 0$ $M1 = 1$ $M2 = 1$

در بالا دینامیک جمعیت سلول‌های تومور (T) و سلول‌های کشنده طبیعی (N) و لنفوسیت‌های در گردش (C) و لنفوسیت‌های تی (L) نمایش داده شده است. در ادامه نیز رفتار مربوط به جمعیت سلول‌های IL-2 (I) و سلول‌های تی منظم (R) و ماکروفاژهای نوع ۱ (M1) و نوع ۲ (M2) آمده است.

شبیه‌سازی به مدت ۲۰۰ روز در نظر گرفته شده است. در واقع فرض بر این است که ۲۰۰ روز طول میکشد تا تومور با مقدار اولیه $T = 10^7$ به حداکثر رشد خود دست یابد.



شکل (۲-۳) تغییرات دیگر سلول‌های ایمنی در غیاب درمان

حالت با درمان:

۲-۳-۳ مدل شیمی‌درمانی:

شیمی‌درمانی شامل استفاده از داروهایی است که با کاستن سرعت تکثیر و رشد سلول‌های سرطانی منجر به کشتن تومور می‌شود. اما این عمل با عوارض جانبی نیز همراه است، زیرا شیمی‌درمانی باعث آسیب رسیدن به سلول‌های سالمی می‌شود که تحت شرایط طبیعی به سرعت رشد و تکثیر می‌یابند، مانند سلول‌های خونی و سلول‌های دستگاه گوارش. عوارض ناشی از شیمی‌درمانی متعدد است و گاه می‌تواند تمام این‌ها در یک زمان رخ داده و گاه تعدادی از آنها بطور همزمان اتفاق بیافتد و حتی می‌تواند در مدت زمان طولانی‌تری بروز نماید.

در مواردی که سلول‌های سرطانی بدون درمان رها شده و به مرحله خطرناکی می‌رسند، تزریق شیمی‌درمانی می‌تواند به کاهش روند بیماری کمک نماید و حتی راه را برای سایر درمان‌ها نیز بگشاید. در این قسمت نیز با اضافه کردن شیمی‌درمانی به مدل در حالتی که تومور به اندازه کافی بزرگ بوده و قابل شناسایی باشد، پاسخ تومور و سیستم ایمنی بدن مورد ارزیابی قرار گرفت. روند شیمی‌درمانی به گونه‌ای است که برای حجم خاصی از تومور، در فواصل زمانی معینی، مقدار دوز تعیین شده‌ای از شیمی‌درمانی را به بدن بیمار وارد کرده و رفتار تومور را در حضور درمان مورد بررسی قرار می‌دهند. در اینجا با شبیه‌سازی معادلات زیر حساسیت سیستم نسبت به رژیم شیمی‌درمانی به وضوح نمایش داده شده است.

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ce^{-\lambda_T R} NT - DT - \delta_{m_1} M_1 T - \delta_{T_1} T_1 T - K_T(1 - e^{-\delta_T M})T$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN - pNT + \frac{p_N NI_2}{g_N + I_2} - K_N(1 - e^{-\delta_N M})N$$

$$\frac{dL}{dt} = -\frac{\theta mL}{\theta + I_2} + \frac{\beta_2 I_2 L}{k_2 + I_2} + \frac{jTL}{k + T} + (r_1 N + r_2 C)T - \frac{uL^2 RI_2}{k_k + I_2} - qLT - K_L(1 - e^{-\delta_L M})L$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-\delta_C M})C$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\mu_{I_2} I_2 + \phi C + \frac{\omega LI_2}{\xi + I_2} + \lambda_{I_2 T_1} T_1 \quad (3-3)$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{M_1 + K_{M_1}} \left(\frac{\gamma_1 M_1}{(\gamma_1 M_1) + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + (\gamma_2 M_2)} \right) + \lambda_{T I_2} \left(\frac{I_2}{I_2 + K_{I_2}} \right) T_1 - d_{T_1} T_1 - K_{T_1} (1 - e^{-\delta_{T_1} M}) T_1$$

$$\frac{dR}{dt} = wC - u_R R + \left(\frac{p_R RI_2}{g_R + I_2} \right) \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + g_{T\beta}} \right) + \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + K_{T\beta}} \right) - K_R(1 - e^{-\delta_R M})R$$

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - K_1 M_1 + vM_2 - (\lambda_1(\gamma_3 T) + \lambda_2(\gamma_4 T))M_1 - K_{M_1}(1 - e^{-\delta_{M_1} M})M_1$$

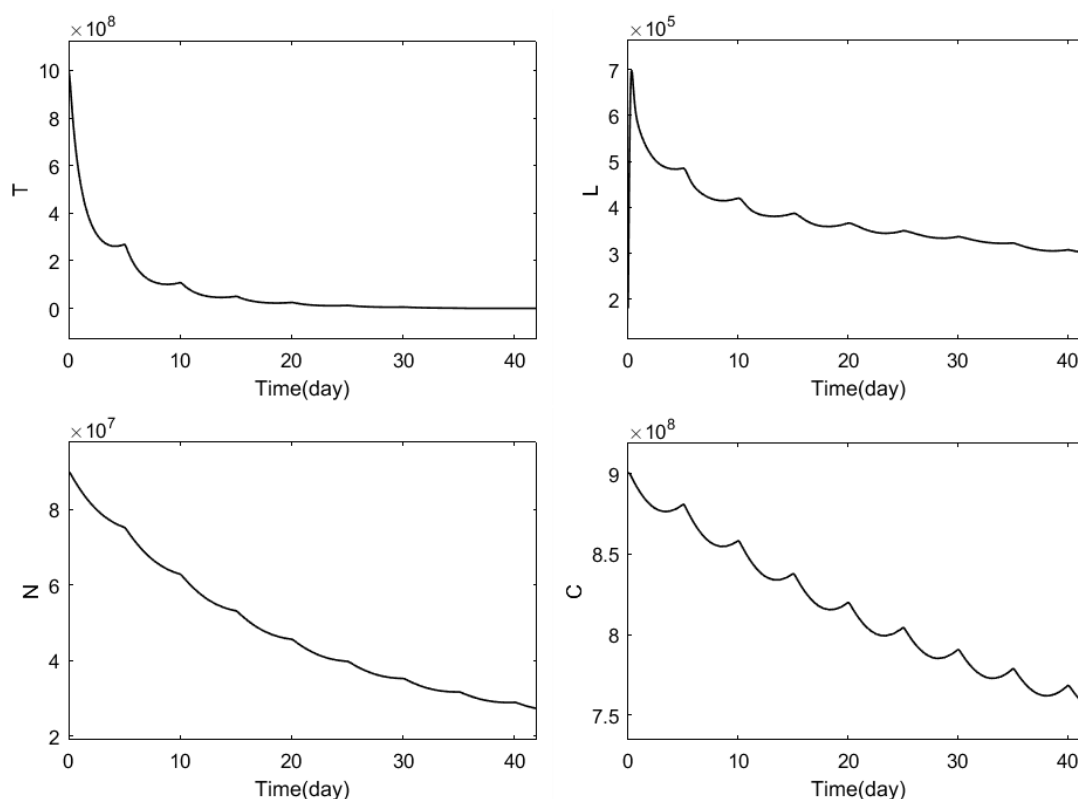
$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + (\lambda_1(\gamma_3 T) + \lambda_2(\gamma_4 T))M_1 - K_2 M_2 - v M_2 - K_{M_2}(1 - e^{-\delta_{M_2} M})M_2$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_M M + v_M(t)$$

$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$

در خصوص ترم شیمی درمانی وارد شده، فرض بر این است که دارو در مقدار خاصی با گذر زمان از بدن حذف می‌شود. ما این عبارت را با $-\gamma_M M$ در معادله نشان داده‌ایم، ورود مستقیم دارو به بدن نیز توسط $v_M(t)$ نشان داده شده است.

تاثیر شیمی‌درمانی بر روی هر جمعیت سلولی در قالب $-K_\phi(1 - e^{-\delta_\phi M})\phi$ ارائه شده است.

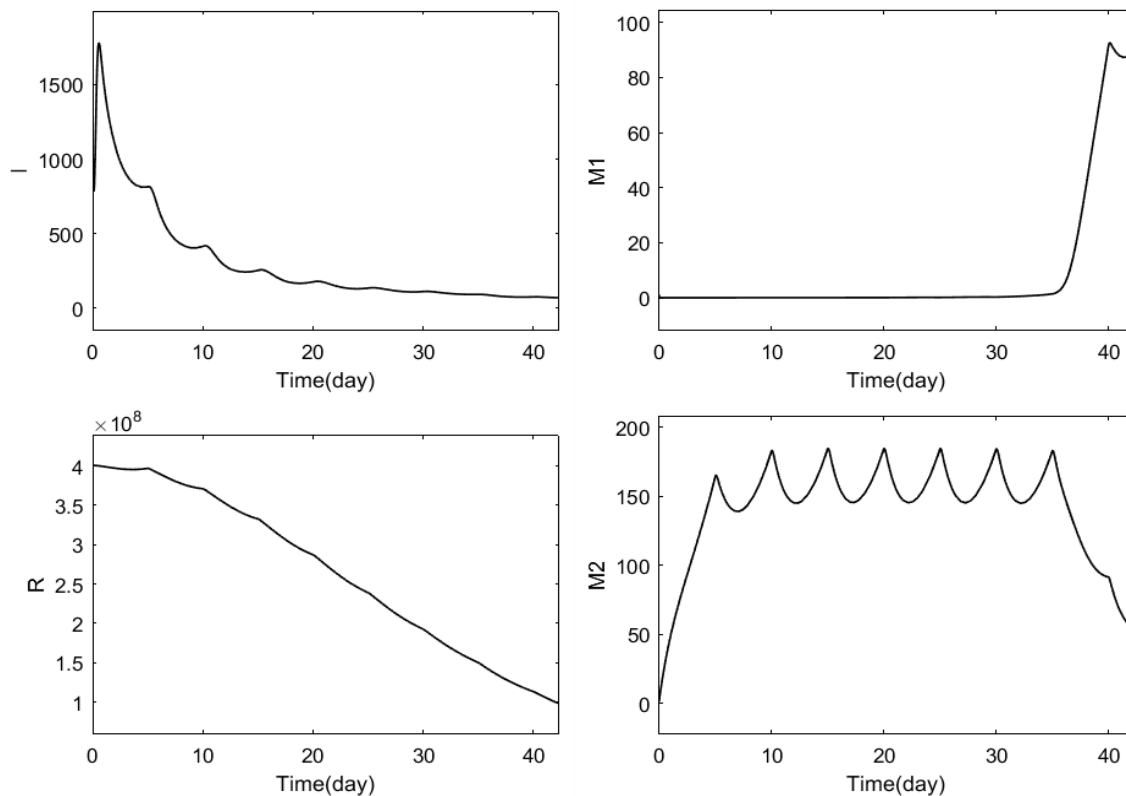


شکل (۳-۳) تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی و ایمنی در حضور شیمی‌درمانی

شکل بالا شبیه‌سازی رفتار تومور در حضور شیمی‌درمانی است. همانطور که پیداست شیمی‌درمانی بر روی دیگر سلول‌های سالم بدن نیز تاثیرگذار بوده است. پیرو شکل ۱-۳ زمانی که تومور به بالاترین ظرفیت حمل خود دست می‌یابد، در واقع به نقطه تعادل پایدار خود رسیده و در آن ثابت باقی می‌ماند. پس از تزریق اولین داروی شیمی‌درمانی که به فاصله زمانی هر ۵ روز و در مقدار دوز ۵ میلی‌گرم بر لیتر (mg/l) تعیین شده است، افت شدیدی در روند رشد تومور قابل مشاهده است که با تکرار پروسه درمانی، مقدار نهایی سلول‌های سرطانی به صفر میرسد. پس از اعمال ۹ دوز از داروی شیمی‌درمانی

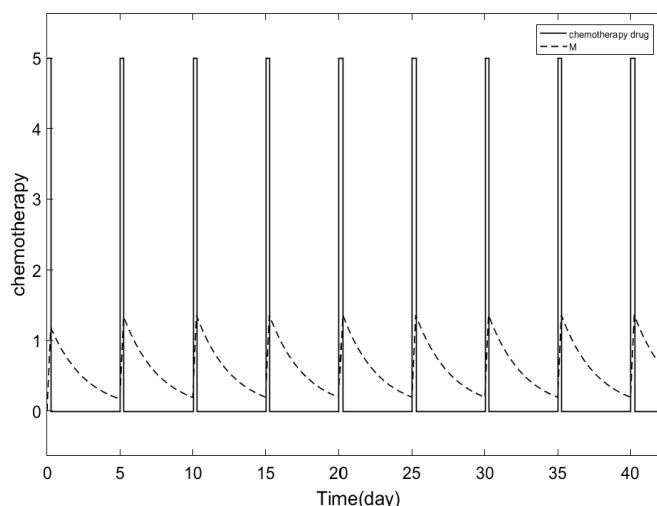
یعنی در ۹ بار تکرار پروتکل درمان، جمعیت نهایی تومور در مدت ۴۲ روز به صفر رسید. مقادیر اولیه در زیر نشان داده شده‌اند.

$$\begin{array}{l} T \\ = 10^9 \end{array} \quad \begin{array}{l} N \\ = 9 \times 10^7 \end{array} \quad \begin{array}{l} L \\ = 1.8 \times 10^5 \end{array} \quad \begin{array}{l} R \\ = 4 \times 10^8 \end{array} \quad \begin{array}{l} C \\ = 9 \times 10^8 \end{array} \quad \begin{array}{l} I \\ = 1173 \end{array} \quad \begin{array}{l} T1 \\ = 0 \end{array} \quad \begin{array}{l} M1 \\ = 1 \end{array} \quad \begin{array}{l} M2 \\ = 1 \end{array}$$



شکل (۳-۴) تغییرات دیگر سلول‌های ایمنی در حضور شیمی‌درمانی

در زیر مقدار داروی شیمی‌درمانی و رفتار آن نشان داده شده است. سیکل درمانی در بازه زمانی ۴۲ روز و در فواصل هر ۵ روز با مقدار ۵ میلی گرم بر لیتر به طول انجامید. خطوط تیره پررنگ نشان‌دهنده دارو، و خطوط نقطه‌چین نشان‌دهنده رفتار دینامیکی شیمی‌درمانی بعد از تزریق دارو در بدن است.



شکل (۳-۵) تغییرات دوز ورودی و داروی شیمی‌درمانی در طول درمان

۳-۳-۳ مدل ایمنی‌درمانی:

افزایش پتانسیل سیستم ایمنی در مقابله با تومور راهکاریست که تحت عنوان ایمنی‌درمانی توسط دانشمندان نامگذاری شد. یکی دیگر از روش‌های موجود در کنار ایمنی‌درمانی، واکسن‌درمانی می‌باشد. ایمنی‌درمانی به سه صورت تعریف و یا دسته‌بندی می‌شود: ۱- تقویت‌کننده‌ها و یا اصلاح‌کننده‌های پاسخ ایمنی، ۲- آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، ۳- واکسن‌ها.

مورد اول استفاده از موادیست که بر روی پاسخ ایمنی تأثیر می‌گذارند از قبیل اینترلوکین‌ها، اینترفرون‌ها و فاکتورهای نکروز تومور و غیره. در مورد بعدی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای هدف قرار دادن آنتی-ژن‌های خاصی از تومور مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مونوکلونال‌ها می‌توانند بین سلول‌های طبیعی و سرطانی تقسیم شوند، همچنین می‌توانند در تشخیص سرطان و یا برای درمان آن با هدایت کردن داروهای ضدسرطان به سمت تومور بدخیم به کار برده شوند. مورد آخر نیز واکسن‌ها هستند که معمولاً از نظر درمانی بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند و از سلول‌های توموری به وجود می‌آیند.

هدف از ایمنی‌درمانی، کمک به سیستم ایمنی بدن برای شناسایی و حمله به سلول‌های سرطانیست. در این قسمت، از اولین دسته‌بندی در ایمنی‌درمانی در قالب مدل‌سازی ریاضی برای سلول‌های لنفوسیت تی تحت عنوان $(CD8+)$ و اینترلوکین-۲ ($IL-2$) به عنوان داروی موردنظر در ایمنی‌درمانی استفاده شده است.

در کنار بررسی شیمی‌درمانی بصورت تنها، ایمنی‌درمانی نیز بصورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. به عنوان ورودی‌های درمانی، در هر دوره ۳۰ روزه و در هر بار، تزریق مقدار دوز 10^7 سلول بر لیتر از لنفوسیت تی $(CD8+)$ و مقدار 10^6 اینترلوکین-۲ ($IL-2$) به بیمار در نظر گرفته شد.

انتخاب این روش درمانی دارای مزایا و معایب مخصوص به خود است. یکی از مزیت‌های این روش آن است که سیستم ایمنی بدن بطور مستقیم تقویت شده و برخلاف شیمی‌درمانی تحلیل نمی‌یابد. اما در خصوص کاستی‌های این روش میتوان گفت که تأثیربخشی آن محدود به حجم‌های کوچکتری از تومور است. در زیر معادلات مربوطه به همراه نتایج شبیه‌سازی آورده شده است:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ce^{-\lambda T R} NT - DT - \delta_{m_1} M_1 T - \delta_{T_1} T_1 T$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN - pNT + \frac{p_N N I_2}{g_N + I_2}$$

$$\frac{dL}{dt} = -\frac{\theta mL}{\theta + I_2} + \frac{\beta_2 I_2 L}{k_2 + I_2} + \frac{jTL}{k + T} + (r_1 N + r_2 C)T - \frac{uL^2 R I_2}{k_k + I_2} - qLT + v_L(t)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\mu_{I_2} I_2 + \phi C + \frac{\omega L I_2}{\xi + I_2} + \lambda_{I_2 T_1} T_1 + v_{I_2}(t)$$

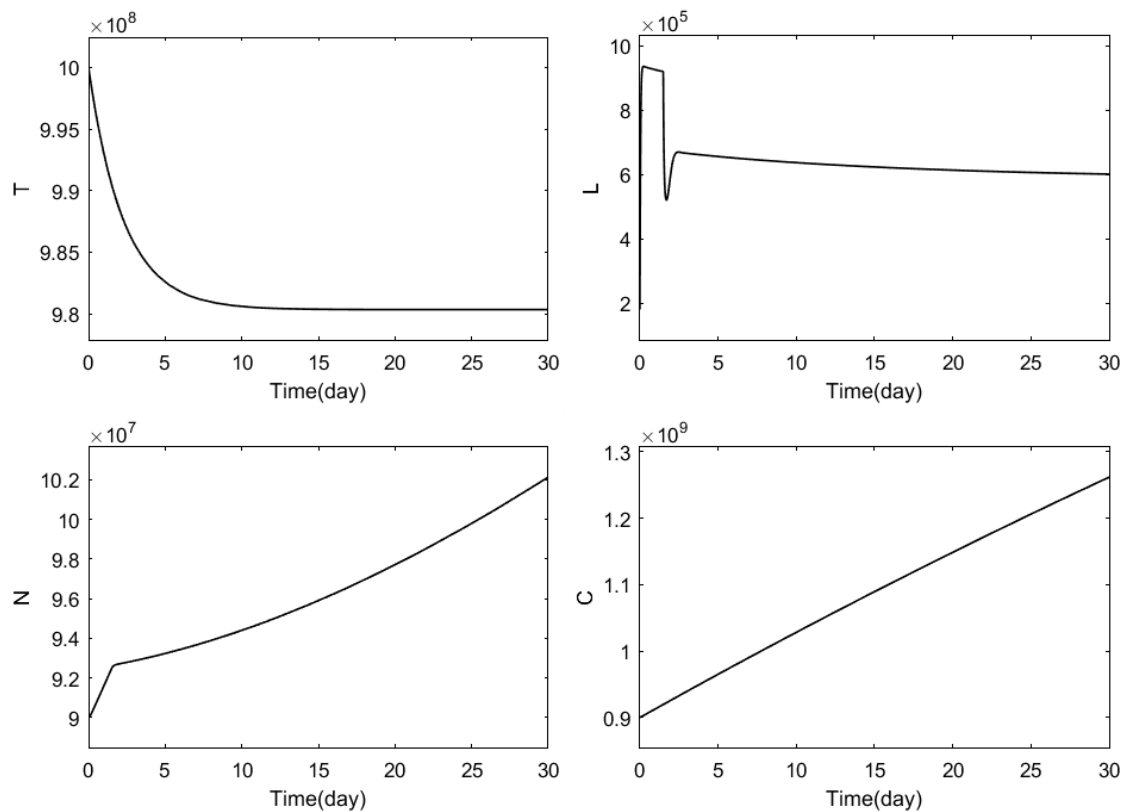
$$\begin{aligned} \frac{dT_1}{dt} = & \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{M_1 + K_{M_1}} \left(\frac{\gamma_1 M_1}{(\gamma_1 M_1) + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + (\gamma_2 M_2)} \right) \\ & + \lambda_{T I_2} \left(\frac{I_2}{I_2 + K_{I_2}} \right) T_1 - d_{T_1} T_1 \end{aligned} \quad (4-3)$$

$$\frac{dR}{dt} = wC - u_R R + \left(\frac{p_R R I_2}{g_R + I_2} \right) \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + g_{T\beta}} \right) + \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + K_{T\beta}} \right)$$

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - K_1 M_1 + v M_2 - (\lambda_1 (\gamma_3 T) + \lambda_2 (\gamma_4 T)) M_1$$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + (\lambda_1 (\gamma_3 T) + \lambda_2 (\gamma_4 T)) M_1 - K_2 M_2 - v M_2$$

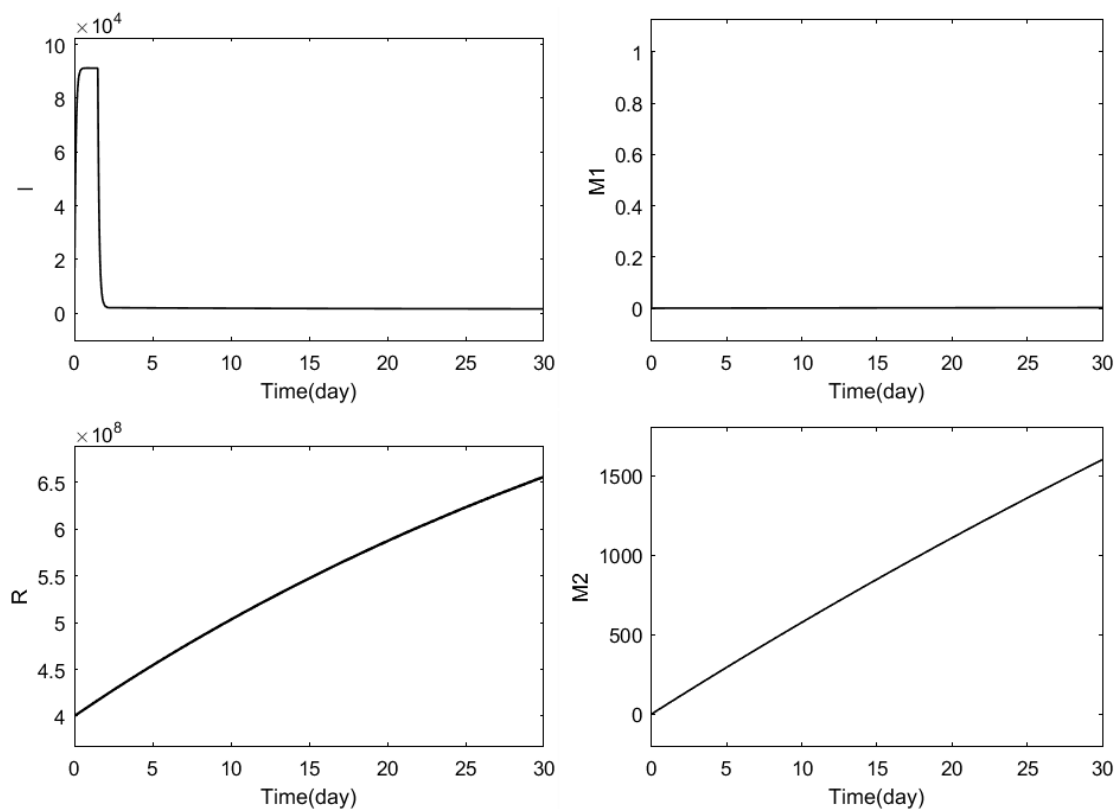
$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$



شکل (۳-۶) تغییرات سلول‌های سرطانی و ایمنی در حضور ایمنی‌درمانی

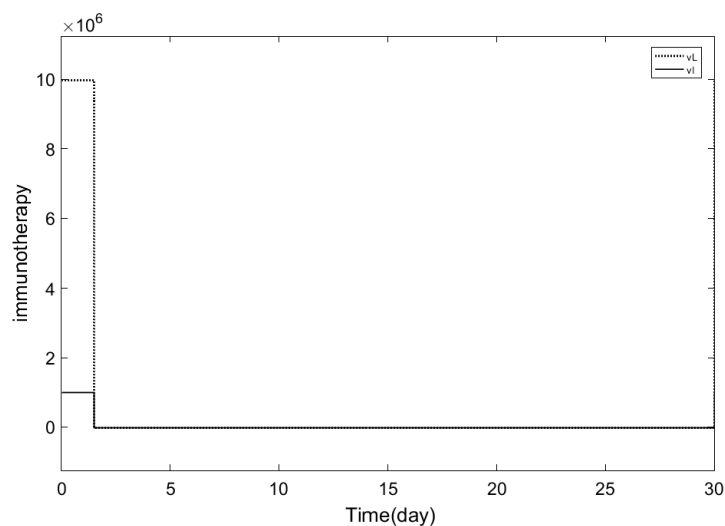
در شکل بالا همانطور که پیداست، ایمنی‌درمانی به تنهایی برای درمان یک تومور با حجم $T = 10^9$ مؤثر نبوده و لازم است تا در کنار سایر درمان‌ها به کار برده شود. مقدار دوز وارد شده از هر دارو و همچنین مقادیر اولیه جهت شبیه‌سازی در ذیل آمده است:

| | | | | | | | | |
|----------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------|-------|-------|-------|
| T | N | L | R | C | I | $T1$ | $M1$ | $M2$ |
| $= 10^9$ | $= 9 \times 10^7$ | $= 1.8 \times 10^5$ | $= 4 \times 10^8$ | $= 9 \times 10^8$ | $= 1173$ | $= 0$ | $= 1$ | $= 1$ |



شکل (۷-۳) تغییرات دیگر سلول‌های ایمنی در حضور ایمنی درمانی

مقدار داروی تعیین شده در هر تزریق برابر است با: $v_{L_{Max}}(t) = v_{I_2_{Max}}(t) = 10^7 \text{ cells/l}$ و 10^6 IU/l که در فاصله زمانی یکماهه یا ۳۰ روزه تکرار می‌شود.



شکل (۸-۳) تغییرات دوز ورودی سلول‌های ایمنی درمانی

۳-۳-۴ مدل شیمی-ایمنی درمانی (درمان ترکیبی):

مدل ترکیبی از چند روش درمانی که غالباً با ترکیب دو درمان شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی همراه است، رویکرد تازه‌ایست که در میان تحقیقات جدید پیرامون سرطان به وجود آمده است. این روش درمانی هنگامی پدید آمد که هیچکدام از روش‌های درمانی موجود قابلیت حذف تومور را نداشته و یا به‌تنهایی مؤثر نبوده‌اند. در بعضی از تحقیقات پیشین ایمنی‌درمانی نه تنها به تنهایی قادر به حذف سلول‌های سرطانی نبوده بلکه در کنار استفاده از درمان‌های دیگر دارای میزان اثربخشی بیشتری بوده است. در ادامه معادلات مربوط به آن و نتایج شبیه‌سازی آورده شده است:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - ce^{-\lambda_T R N T} - DT - \delta_{m_1} M_1 T - \delta_{T_1} T_1 T - K_T(1 - e^{-\delta_T M})T$$

$$\frac{dN}{dt} = eC - fN - pNT + \frac{p_N N I_2}{g_N + I_2} - K_N(1 - e^{-\delta_N M})N$$

$$\frac{dL}{dt} = -\frac{\theta mL}{\theta + I_2} + \frac{\beta_2 I_2 L}{k_2 + I_2} + \frac{jTL}{k + T} + (r_1 N + r_2 C)T - \frac{uL^2 R I_2}{k_k + I_2} - qLT - K_L(1 - e^{-\delta_L M})L + v_L(t)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-\delta_C M})C$$

$$\frac{dI_2}{dt} = -\mu_{I_2} I_2 + \phi C + \frac{\omega L I_2}{\xi + I_2} + \lambda_{I_2 T_1} T_1 + v_{I_2}(t)$$

(۵-۳)

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{M_1}{M_1 + K_{M_1}} \left(\frac{\gamma_1 M_1}{(\gamma_1 M_1) + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + (\gamma_2 M_2)} \right) + \lambda_{T I_2} \left(\frac{I_2}{I_2 + K_{I_2}} \right) T_1 - d_{T_1} T_1 - K_{T_1} (1 - e^{-\delta_{T_1} M}) T_1$$

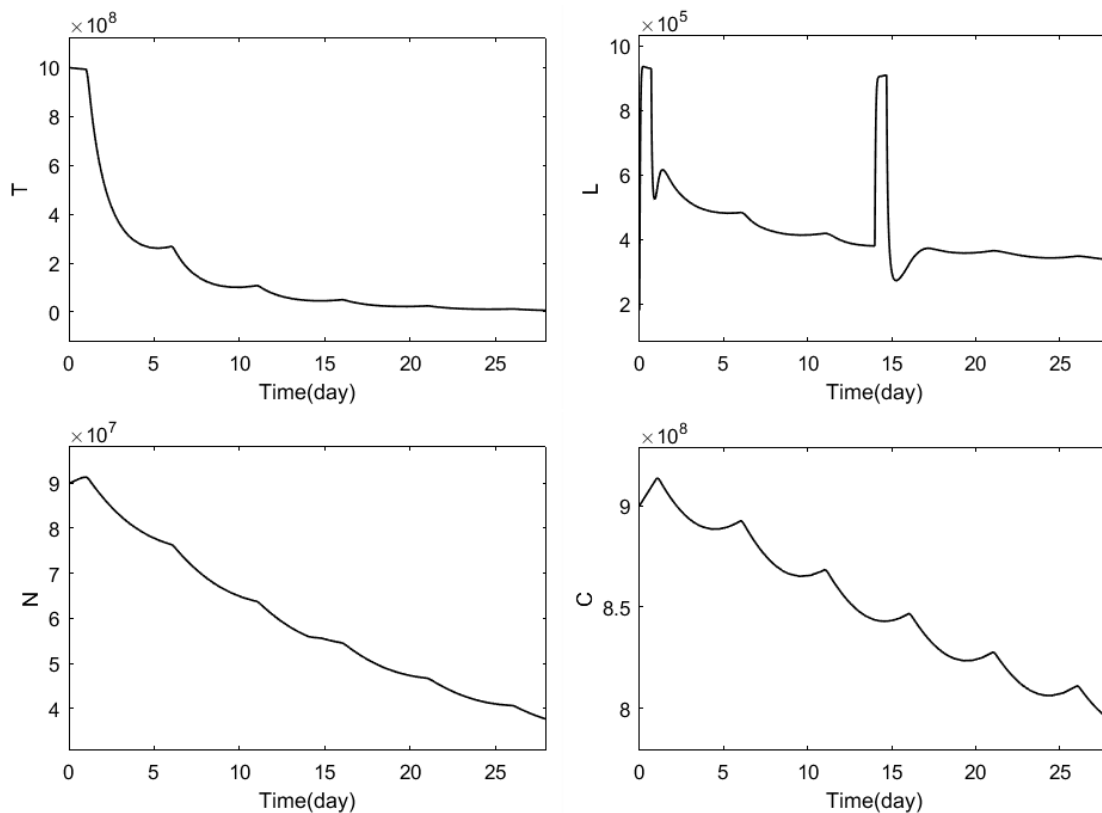
$$\frac{dR}{dt} = wC - u_R R + \left(\frac{p_R R I_2}{g_R + I_2} \right) \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + g_{T\beta}} \right) + \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\gamma_3 T}{(\gamma_3 T) + K_{T\beta}} \right) - K_R(1 - e^{-\delta_R M})R$$

$$\frac{dM_1}{dt} = s_1 - K_1 M_1 + v M_2 - (\lambda_1 (\gamma_3 T) + \lambda_2 (\gamma_4 T)) M_1 - K_{M_1} (1 - e^{-\delta_{M_1} M}) M_1$$

$$\frac{dM_2}{dt} = s_2 + (\lambda_1 (\gamma_3 T) + \lambda_2 (\gamma_4 T)) M_1 - K_2 M_2 - v M_2 - K_{M_2} (1 - e^{-\delta_{M_2} M}) M_2$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_M M + v_M(t)$$

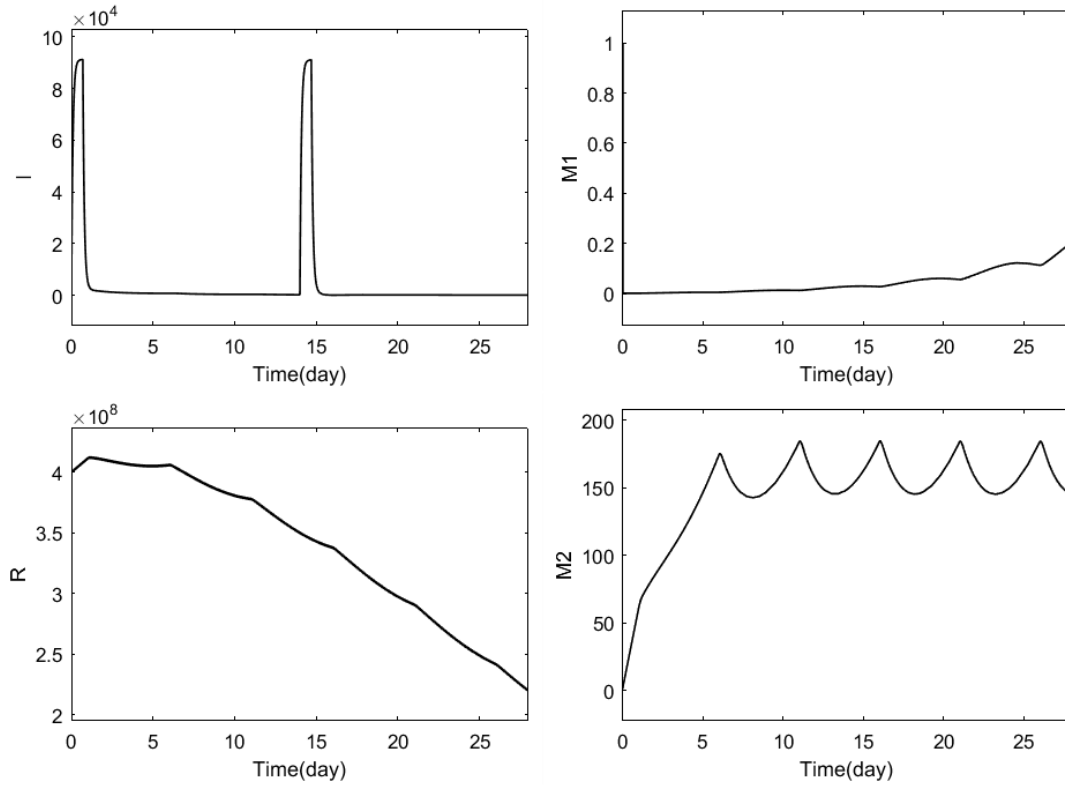
$$D = d \frac{(L/T)^l}{s + (L/T)^l}$$



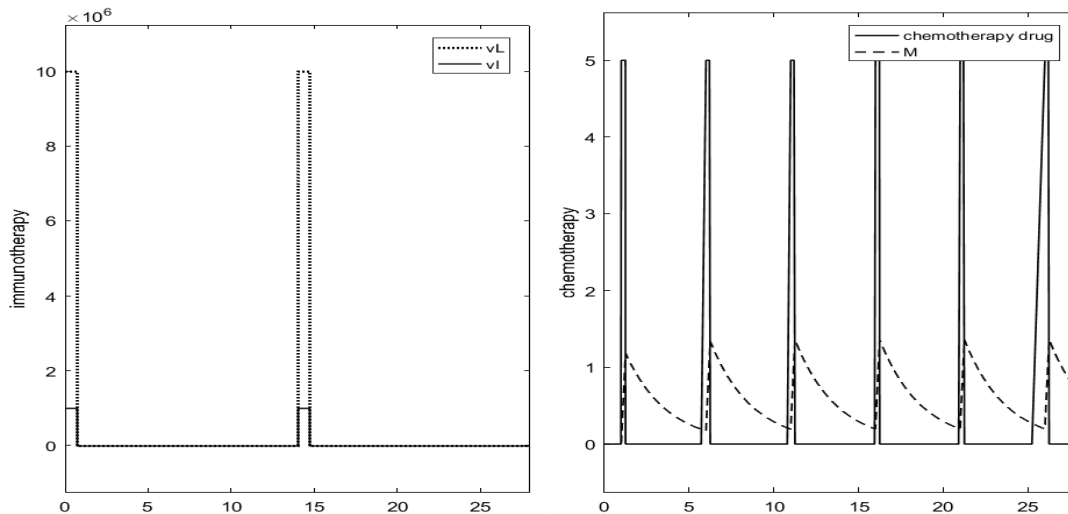
شکل (۳-۹) تغییرات جمعیت سلول‌های تومور و ایمنی در حضور ترکیب ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی

در شکل بالا تأثیر همزمان دو داروی شیمی‌درمانی با رژیم درمانی ۵ روزه و دوز داروی ۵ میلی‌گرم بر لیتر به همراه دو داروی ایمنی‌درمانی در سیکل زمانی ۱۴ روز و با مقادیر دوز $v_{I_2Max}(t) = 10^6 IU/l$ و $v_{LMax}(t) = 10^7 cells/l$ نشان داده شده است. با توجه به شرایط اولیه داده شده ترکیب‌درمانی قادر خواهد بود تا توموری با مقدار اولیه $T = 10^9$ را ظرف مدت ۲۸ روز از بین ببرد.

| | | | | | | | | |
|----------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------|-------|-------|-------|
| T | N | L | R | C | I | $T1$ | $M1$ | $M2$ |
| $= 10^9$ | $= 9 \times 10^7$ | $= 1.8 \times 10^5$ | $= 4 \times 10^8$ | $= 9 \times 10^8$ | $= 1173$ | $= 0$ | $= 1$ | $= 1$ |



شکل (۳-۱۰) تغییرات جمعیت دیگر سلول‌های ایمنی در حضور ترکیب ایمنی‌درمانی و شیمی‌درمانی



شکل (۳-۱۱) تغییرات دوز داروی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی

۳-۴ بحث و نتیجه‌گیری:

با شبیه‌سازی معادلات در قالب معادلات دیفرانسیل معمولی از رشد تومور، و بررسی تأثیرات آن بر سیستم ایمنی بدن، و در نظر گرفتن دو درمان شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی به همراه تلفیقی از آن دو، این امکان فراهم شد تا رفتار سیستم در دو حالت مختلف بدون درمان و با درمان تحت بررسی قرار گرفته شود. در ابتدا با تحلیل سیستم در غیاب درمان‌ها، دو نقطه تعادل برای آن یافته شد که یکی مربوط به حالت بدون تومور بوده و ناپایدار است، و دیگری در حالت با تومور بوده و پایدار می‌باشد.

ناپایداری نقطه تعادل اول، حاکی از آن است که تحت هر درمان موفقی، پارامترهای سیستم تغییر وضعیت داده و به سوی پایداری پیش می‌روند. از طرفی پایداری نقطه تعادل دوم نشان از آن دارد که کاهش حجم تومور از طریق تنها شیمی‌درمانی کافی نبوده و سلول‌های به جا مانده از تومور که قابل شناسایی نیستند، در غیاب درمان رشد کرده و به سطح بالای تومور دست پیدا می‌کنند. اگرچه یک پروسه درمانی قدرتمند از شیمی‌درمانی و یا ایمنی‌درمانی خود به تنهایی می‌تواند سلول‌های سرطانی را از بین ببرد، اما در کنار آن وضعیتی نیز وجود دارد که هرکدام از این درمان‌ها به تنهایی قادر به حذف تومور نیستند، بلکه ترکیب این درمان‌ها در کنار هم می‌تواند به حذف تومور کمک نماید. در ابتدا در چارچوب یک مدل ریاضی به بسط و توصیف این درمان‌ها در وضعیت‌های مختلف پرداخته شد و سپس با استفاده از شبیه‌سازی در نرم‌افزار Matlab رفتار سیستم در هرکدام از این وضعیت‌ها نشان داده شد. نتایج این شبیه‌سازی‌ها حاکی از آن است که در ترکیب‌درمانی این امکان فراهم می‌شود تا ظرف مدت زمانی کمتری نسبت به سایر درمان‌ها، تومور با حجم بالا از بین برود.



مبانی کنترل

و

روش‌های آن در درمان سرطان

۴. فصل چهارم

۴-۱ مقدمه:

هر سیستمی که در دنیای پیرامون ما وجود دارد اعم از آنکه ساده و یا پیچیده باشد دارای ورودی و خروجی‌های مخصوص به خود است. به عنوان مثال سیستم‌های بیولوژیکی که یک مدل پویا می‌باشند، دارای چند نوع ورودی و خروجی در سطوح مختلف میکروسکوپی و یا ماکروسکوپی هستند. دانستن جنس، نوع و میزان ورودی‌ها و خروجی‌ها به ما در شناخت هرچه بهتر این سیستم‌ها کمک می‌کند. در بعضی مواقع حالتی پیش می‌آید که سیستم به نوعی تغییر ماهیت داده و یا دچار آشفتگی و ناپایداری می‌شود، در این حالت خروجی‌های سیستم نیز دستخوش تغییرات می‌شوند. برای جلوگیری از چنین مواردی، با در دست گرفتن کنترل ورودی‌ها میتوان این امر را تقلیل داده و علاوه بر آن، به شناسایی سیستم جهت ایجاد خروجی مطلوب پرداخت.

علاقه انسان به تسلط بر پدیده‌های اطراف خود و تحت اختیار درآوردن آنها باعث پیدایش علم جدیدی به نام کنترل شده است. این علم در مورد چگونگی تحت اختیار درآوردن و هدایت رفتار پدیده‌های اطراف ما صحبت می‌کند.

در مطالعه کنترل و توصیف سیستم‌های کنترل نیازمند تعاریف اولیه و آشنایی با مفاهیم و اصطلاحات مربوط به آنها است. هدف از علم کنترل، کنترل رفتار فرآیند برای رسیدن به هدف مطلوب می‌باشد. آنچه در کنترل سیستم‌ها به آن نیاز است، طراحی یک استراتژی کنترلی است که در آن با به حداقل رساندن خطا بتوان خروجی موردنظر را تولید نمود. بر این اساس روش‌های مختلف کنترلی طراحی و آزمایش شدند.

ساختار کلی این روش‌ها میتواند بر دو مبنای کنترلی زیر قرار گیرد:

• کنترل حلقه باز:

سیستم‌هایی که بر روی خروجی آنها هیچ عمل کنترلی اعمال نگردد را سیستم‌های کنترل حلقه باز می‌نامند. به عبارت دیگر خروجی سیستم کنترل حلقه باز نه اندازه‌گیری می‌شود و نه برای مقایسه با ورودی، فیدبک می‌شود. ایده اصلی این نوع کنترل بدین صورت می‌باشد که سیستم تا حد ممکن دقیق طراحی شود، بطوریکه خروجی‌های دلخواه را تولید کند و هیچ اطلاعاتی از خروجی فرآیند به کنترل‌کننده برگردانده نشود تا کنترل‌کننده تشخیص دهد آیا خروجی در حد مطلوب است یا خیر. بدین خاطر ممکن است خطای خروجی در بعضی مواقع خیلی زیاد باشد. در یک سیستم با کنترل حلقه باز، تا زمانی که اختلال وجود نداشته باشد فرآیند به خوبی عمل می‌کند، اما اگر اختلال ناخواسته‌ای باعث شود که خروجی‌ها از حد مطلوب خارج شوند در این صورت ممکن است سیستم به کلی از کنترل خارج شود.

در سیستم‌های حلقه باز خروجی با ورودی مرجع مقایسه نمی‌شود، پس به ازای هر ورودی مرجع، یک شرایط کاری ثابت وجود دارد، بنابراین دقت سیستم به تنظیم آن بستگی دارد. اگر اغتشاش وجود داشته باشد، سیستم کنترل حلقه باز، نمی‌تواند وظیفه مطلوب را انجام دهد. سیستم کنترل حلقه باز را در عمل زمانی می‌توان به کار برد که رابطه ورودی و خروجی معلوم بوده و اغتشاش خارجی و داخلی وجود نداشته باشد. در سیستم‌های حلقه باز، ورودی به فرآیند در هر لحظه از زمان، بدون توجه به خروجی آن تعیین می‌گردد. به عبارتی دیگر میتوان گفت این سیستم کنترل، فاقد مسیر برگشت است. هر سیستم کنترلی که بر اساس زمان‌بندی کار می‌کند حلقه باز است.

• کنترل حلقه بسته:

در اینگونه سیستم‌ها یک یا چند مسیر برگشت از خروجی به ورودی سیستم فرآیند وجود دارد و بنابراین ورودی فرآیند در هر لحظه، تحت تأثیر اختلاف خروجی با مقدار مطلوب می‌باشد. در سیستم‌های حلقه بسته، حاصل مقایسه خروجی واقعی فرآیند با مقدار مطلوب، سیگنال خطا است. سیستم‌های کنترل فیدبک دار تنها منحصر به دنیای مهندسی نمی‌باشند، بلکه در زمینه‌های غیرمهندسی نیز یافت می‌شوند. برای مثال بدن انسان یک سیستم کنترل فیدبک پیشرفته دارد. هم دمای بدن و هم فشار خون توسط فیدبک‌های زیستی ثابت نگاه داشته می‌شوند.

در این نوع کنترل برای جبران اثر اختلال، خروجی سیستم اندازه‌گیری می‌شود و در صورتی که خروجی از مقدار مطلوب فاصله داشته باشد، تدابیر کنترلی مناسب برای جبران آن اعمال می‌شود. به این صورت که خروجی سیستم اندازه‌گیری شده و تفاوت آن با مقدار مطلوب محاسبه می‌گردد. تفاوت بین این دو کمیت به کنترل کننده داده شده و کنترل کننده با توجه به میزان این خطا، فرآیند را کنترل می‌کند.

$$E = \text{خطا} = \text{سیگنال خطا} = \text{SP} - \text{میزان اندازه‌گیری شده} = \text{MV}$$

باید به این نکته توجه داشت که صفر نمودن خطا در عمل امکان‌پذیر نیست و در هر سیستم کنترلی همیشه تفاوت ناچیزی میان خروجی مطلوب و خروجی واقعی وجود خواهد داشت، اما تا زمانیکه این خطا تا حد قابل قبول باشد، از آن چشم‌پوشی می‌گردد. سیستم‌های کنترل فیدبک دار را غالباً سیستم‌های کنترل حلقه بسته می‌نامند. در عمل سیستم‌های کنترل حلقه بسته، سیگنال خطا، که تفاضل سیگنال ورودی و سیگنال فیدبک داده شده است، برای کاهش خطا و رساندن خروجی به مقدار مطلوب، به کنترل کننده داده می‌شود و سیگنال فیدبک شده می‌تواند خود خروجی، یا تابعی از خروجی و مشتق و یا انتگرال آن باشد.

• خصوصیات سیستم کنترل حلقه بسته

مزایا:

مزایای کنترل حلقه بسته عبارتند از:

۱. باعث رسیدن کمیت تحت کنترل به مقدار مطلوب می‌شود.

۲. اثر اغتشاشات روی پاسخ سیستم (متغیر تحت کنترل) را می‌تواند حذف نموده یا به حداقل برساند.
۳. می‌تواند اثر تغییرات پارامترهای حلقه، روی پاسخ سیستم را حذف کند یا به حداقل برساند.
۴. بوسیله کنترل حلقه بسته میتوان سیستم‌های ناپایدار را پایدار کرد.

معایب:

معایب کنترل حلقه بسته عبارتند از:

۱. به سبب نیازمندی به عناصر مسیر فیدبک اندازه‌گیری هزینه و پیچیدگی کنترل سیستم افزایش می‌یابد.
۲. کنترل حلقه بسته به علت تأثیرگذاری روی محل قطب‌های سیستم ممکن است باعث ناپایداری سیستم شود.

• مقایسه سیستم‌های کنترل حلقه بسته و حلقه باز:

فیدبک، پاسخ سیستم را نسبت به اغتشاش خارجی و تغییر پارامترهای داخلی سیستم تقریباً بی‌اثر می‌کند و این یکی از مزایای سیستم‌های کنترل فیدبک‌دار است. بنابراین میتوان با استفاده از اجزای ارزان و نه چندان دقیق دستگاه را به خوبی کنترل کرد، کاری که در سیستم‌های حلقه باز ناممکن است. از دیدگاه پایداری، ساختن سیستم‌های کنترل حلقه باز ساده‌تر است، زیرا در این سیستم‌ها مشکل ناپایداری وجود ندارد. ولی در سیستم‌های کنترل حلقه بسته پایداری یک مشکل اساسی است، این مشکل باعث می‌شود سیستم با دامنه‌ای ثابت و یا متغیر نوسان کند. باید تأکید کرد که اگر در سیستمی ورودی از قبل معلوم است و اغتشاش وجود ندارد، بهتر است کنترل به صورت حلقه باز انجام شود. سیستم کنترل حلقه بسته تنها هنگامی برتری خود را نشان می‌دهد که اغتشاش‌های پیش‌بینی نشده و یا تغییرات غیرقابل پیش‌بینی بین اجزای سیستم وجود داشته باشد.

قدرت خروجی تا حدی هزینه، وزن و اندازه سیستم کنترل را تعیین می‌کند. تعداد اجزای سیستم کنترل حلقه بسته، از تعداد اجزای سیستم کنترل حلقه باز بیشتر است. بنابراین سیستم کنترل حلقه بسته معمولاً گران‌تر است و توان بیشتری می‌خواهد. برای کاهش توان لازم سیستم، میتوان در صورت امکان از کنترل حلقه باز استفاده کرد. معمولاً ترکیب کنترل‌های حلقه باز و حلقه بسته ارزان‌تر است و عملکرد مطلوب برای سیستم را به همراه دارد.

نمونه‌هایی از سیستم‌های کنترل:

- سیستم کنترل سرعت
- سیستم کنترل ربات
- و ...

۴-۲ مبانی نظری کنترل:

نظریه کنترل شاخه‌ای از علم ریاضیات است که به رفتار سیستم‌های دینامیکی می‌پردازد. هنگامی که قرار است یک یا چند خروجی از یک سامانه، ورودی خاصی از آن را دنبال کنند، یک کنترل کننده به سامانه افزوده می‌شود به گونه‌ای که با اعمال تغییراتی در ورودی سامانه، خروجی آن را به خروجی مطلوب نزدیک نماید.

هدف نظریه کنترل یافتن پاسخ‌های مناسبی برای اجرای کنترل بهینه رفتار سیستم توسط کنترل کننده می‌باشد، به طوری که موجب پایداری سیستم و ثبات خروجی یا خروجی‌های آن حول نقطه کار آن می‌گردد.

رابطه میان ورودی و خروجی‌های سیستم معمولاً به صورت روابط ریاضی و با استفاده از یک دسته معادلات دیفرانسیلی بیان می‌گردد. تابع تبدیل که توصیف کننده رابطه میان ورودی‌ها و خروجی‌های سامانه است، از حل این معادلات به دست می‌آید، به این صورت که برای آن دسته از معادلات دیفرانسیلی خطی با تبدیل لاپلاس و برای آن دسته از معادلات دیفرانسیل غیرخطی، توسط خطی‌سازی آنها حول نقطه تعادل و سپس تبدیل آنها انجام می‌گیرد.

نمای دیگر از نمایش یک سیستم کنترلی، استفاده از بلوک دیاگرام است که در آن رابطه میان ورودی و خروجی‌ها و تابع تبدیل آنها با استفاده از این بلوک‌ها به نمایش گذاشته می‌شود. روابط میان متغیرها در سیستم‌های کنترلی می‌تواند خطی و یا غیرخطی باشد، که بر همین مبنا دسته بندی دیگری از سیستم‌های کنترلی و کنترل کننده‌ها وجود دارد.

کنترل خطی:

کنترل خطی به بررسی و کنترل سیستم‌های خطی می‌پردازد. این کنترل شامل تحلیل سیستم‌ها در حوزه زمان و فرکانس است که در آنها برای بررسی پایداری سیستم از معیارهای مختلفی مانند معیار پایداری نایکوئیست، آرایه روث و ... صورت می‌گیرد. کنترل خطی به بررسی سیستم‌های خطی تغییرناپذیر با زمان و خطی‌سازی سیستم‌های غیرخطی تغییرناپذیر با زمان می‌پردازد.

کنترل غیرخطی:

کنترل غیرخطی به بررسی سیستم‌های غیرخطی یا متغیر با زمان می‌پردازد. تحلیل مستقیم این سیستم‌ها به دلیل غیرخطی بودن آنها دشوار است، لذا لازم است تا تکنیک‌های خطی‌سازی را در خصوص آنها بکار برد و سپس کنترل بر روی آنها را آغاز کرد.

بعضی از ویژگی‌های این سیستم‌ها عبارتند از:

- آنها از اصول خطی بودن و یا همگن بودن پیروی نمی‌کنند.
- این سیستم‌ها ممکن است دارای چند نقطه تعادل باشند.

- در خصوص بررسی پایداری آنها ممکن است خواصی از جمله سیکل حدی، انشعاب یا آشفستگی را از خود نشان دهند.
- پاسخ این سیستم‌ها محدود به زمان خاصی بوده و ممکن است برای همه زمان‌ها وجود نداشته باشد.

انواع کنترل کننده‌ها:

- کنترل کننده دو وضعیت
- کنترل کننده تناسبی
- کنترل کننده تناسبی بایاس‌دار
- کنترل کننده انتگرالی
- کنترل کننده مشتقی
- کنترل کننده PL
- کنترل کننده PD
- کنترل کننده PID

۴-۲-۱ مروری بر انواع روش‌های کنترلی موجود و پیشینه آنها:

پس از بررسی و تحلیل بر روی روابط حاکم بر ورودی و خروجی یک سیستم که توسط کنترل کننده انجام می‌شود، نیاز است تا با انتخاب یک روش کنترلی مناسب به بهبود رفتار سیستم در جهت رسیدن به خروجی مطلوب پرداخت. موضوع اصلی آن است که هر سیستم با توجه به نوع و خصوصیات مربوط به ورودی و خروجی موردنظرش، یک روش کنترلی مخصوص را می‌توان برای آن بکار برد، بدین صورت که اگر ورودی‌های آن سیستم قابل شناسایی بوده و دارای ویژگی‌های خاصی باشند میتوان از روش کنترلی مناسب با آن به عنوان مثال روش کنترل فازی برای ورودی‌هایی که دارای مقادیر کمی نیستند، استفاده کرد و اگر ورودی‌های آن دارای عدم قطعیت بوده و یا قابل شناسایی نباشند میتوان از روش کنترلی مقاوم به عنوان مثال استفاده نمود.

در ادامه مروری بر انواع روش‌های کنترلی که تاکنون مورد استفاده قرار گرفته‌اند، آمده است:

۱. روش کنترلی پس‌خوردی^۱:

این روش به‌گونه‌ای طراحی شده است که از طریق مقایسه خروجی با ورودی اولیه و با استفاده از اختلاف میان آنها، رابطه از پیش تعیین شده میان ورودی و خروجی را حفظ می‌کند. این روش یکی از روش‌های کنترل غیرخطی است. ایده اصلی آن این است که دینامیک‌های سیستم غیرخطی بطور کامل و یا جزئی به خطی تبدیل شوند، بطوریکه بتوان از روش‌های کنترل خطی استفاده نمود. علت استفاده از پس‌خورد در سیستم‌های کنترلی، کاهش خطای میان ورودی مرجع و خروجی است. کاهش خطای سیستم از

^۱ Feedback control method

ویژگی‌های مهم استفاده از این روش است. پس‌خورد بر دیگر مشخصات سیستم مانند پایداری آن و بهره کل و همچنین حساسیت اثر می‌گذارد.

در سال ۲۰۱۰، Isidori A و همکارانش بر روی مسائل خطی‌سازی پس‌خوردی و پیشرفت‌های آن در زمینه سیستم‌های غیرخطی کار کردند [۴۸]. آنها همچنین در پژوهش خود در خصوص روش‌های دی‌کوپله کردن ورودی و خروجی بحث نمودند. پس از آن خطی‌سازی پس‌خوردی در کاربردهای وسیع-تری بکار گرفته شد، برای مثال در سال ۲۰۱۰، Chien TL و همکاران او از خطی‌سازی پس‌خوردی در درمان سرطان استفاده کردند، آنها با فرض بر شناخت کامل حالت سیستم و در حالی که بردارهای پارامتر آن برای انتقال یک سیستم غیرخطی چند ورودی-چند خروجی به یک سیستم خطی کنترل‌پذیر به کار برده می‌شدند، بدین منظور از روش پس‌خورد در حالت غیرخطی آن استفاده کردند [۲۲]. بعدها در سال ۲۰۱۲، MA Fnaiech و همکارانش مروری بر کارهای مرتبط با خطی‌سازی پس‌خوردی در خصوص پدیده‌های بیولوژیکی انجام دادند [۳۸]. در سال ۲۰۱۳ نیز پوره‌اشمی و همکاران او به طراحی روش کنترلی پس‌خوردی غیرخطی در رابطه با کنترل رشد تومور پرداختند. آنها با ضمن اشاره به غیرخطی بودن سیستم سرطان و نقاط تعادل چندگانه آن، یک روش کنترلی پس‌خوردی غیرخطی طراحی نمودند تا بوسیله آن و با کمک نظریه پایداری لیپانوفی بتوان آن دسته از نقاط تعادل که ناپایدارند را پایدار نمود. در نهایت هدف آنان هدایت مسیرهای حالت سیستم به نقطه تعادل مطلوب جهت درمان بیماری بود [۹].

۲. روش کنترل مد لغزشی^۱:

مد لغزشی یکی از روش‌های کنترل مقاوم می‌باشد. این کنترل‌کننده در برابر اغتشاشات و تغییر پارامترها و همچنین نویزهای مزاحم کاملاً مقاوم است. دلیل کارایی بالای این روش، سادگی طراحی و پیاده‌سازی آن در عمل می‌باشد. در این روش یک سطح متغیر با زمان به نام S در نظر گرفته شده که در این حالت متغیرهای حالت سیستم در زمان محدود به سطح می‌رسند و روی سطح لغزش کرده و در نهایت به صفر خواهند رسید. روش مد لغزشی به دو نوع مرتبه اول و مرتبه بالاتر تقسیم می‌شود. مد لغزشی مرتبه اول و یا کلاسیک معایبی دارد که از آن جمله می‌توان به پدیده چترینگ و یا نویزی شدن و بی‌نهایت بودن زمان ردیابی اشاره کرد. البته این معایب در مد لغزشی مرتبه بالاتر از بین می‌روند. در واقع مد لغزشی مرتبه بالاتر دارای محاسن بیشتری نسبت به مد لغزشی کلاسیک است و علاوه بر آن، مرتبه بالاتر خطای ردیابی بهتری نسبت به نوع کلاسیک دارد. سه مورد از پرکاربردترین انواع مد لغزشی در زیر آمده است:

- مد لغزشی مرتبه ۲
- مد لغزشی دینامیکی

^۱ Sliding mode control method

- مد لغزشی نهایی

از این روش برای پروتکل‌های مختلف درمانی در سرطان استفاده شده است که میتوان در میان آنها به کار ارائه شده توسط هاشمی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ اشاره نمود. آنان در مقاله خود به بررسی پایداری نقاط تعادل سیستم پرداخته و سپس با در نظر گرفتن شیمی‌درمانی به پایداری نقطه تعادل موردنظر با روش مد لغزشی با استفاده از کنترل بهینه به منظور بررسی و رفع عدم قطعیت‌ها پرداختند [۴۳].

در مقاله دیگری که در سال ۲۰۱۷ توسط پورهاشمی و همکارانش ارائه شد، با توجه به عدم قطعیت‌های موجود در سیستم غیرخطی سرطان، یک روش مد لغزشی با استفاده از نظریه پایداری لیاپانوفی برای دستیابی به دوز داروی مؤثرتر در ایمنی‌درمانی طراحی شد. روش آنان با استفاده از طراحی یک صفحه لغزشی جهت پیشبرد و ردیابی پارامترهای حالت سیستم به سمت مقادیر مطلوبشان بود [۸۳]. پس از آن در سال ۲۰۱۸، BS Dey به همراه همکاران خود به ارائه روشی تحت عنوان مد لغزشی با پیچش فوق‌العاده در خصوص تحلیل دینامیک سرطان در حضور شیمی‌درمانی پرداخت. آنها با بررسی سه فرضیه مختلف در خصوص رشد تومور همچون فرضیه قتل لگاریتمی، نورتون-سیمون و ... به طراحی یک کنترل‌کننده بر پایه مد لغزشی با پیچش فوق‌العاده دست زدند تا به کمک آن درصد اطمینان ردیابی دقیق مسیر حاصل از فرضیه‌های خود را علیرغم وجود اغتشاشات پارامتری و اختلالات بیرونی بالا ببرند [۳۴].

۳. روش کنترل تطبیقی^۱:

کنترل تطبیقی روشی است که در آن کنترل‌کننده می‌تواند خود را با سیستم اصلی تطبیق دهد. این روش در سیستم‌هایی که با پارامترهای متغیر سروکار دارند یا دارای مقادیر اولیه نامعین هستند بکار گرفته می‌شود.

اساس کنترل تطبیقی بر پایه تخمین پارامتر می‌باشد که روش‌های متعددی همچون حداقل مربعات و گرادیان کاهشی به منظور آن ارائه شده‌اند. هر دو روش موردنظر برای بدست آوردن پارامترهای سیستم، راهکارهای تخمینی را ارائه می‌دهند که میتواند بصورت آنلاین بکار برده شود. عدم کاهش سرعت مسئله دیگری است که در کنترل اهمیت بالایی دارد و وجود تأخیر می‌تواند باعث ناپایداری یا کاهش مشخصه‌های کیفی همچون خطای حالت ماندگار یا نوسان حالت ماندگار سیستم گردد. بدین جهت ایجاد روش‌هایی که در آن بتوان در کنار تخمین پارامتر سیستم، سرعت پردازش را نیز در سطح معینی نگاه داشت بیشتر مورد توجه می‌باشد، که از جمله این روش‌ها میتوان به روش‌هایی بر پایه لیاپانوف اشاره کرد.

انواع روش‌های تطبیقی عموماً بر دو دسته‌اند:

¹ Adaptive control method

- کنترل تطبیقی پیشخور (روش مستقیم)

- کنترل تطبیقی پسخور (روش غیرمستقیم)

در روش مستقیم، پارامترهای تخمین زده شده بطور مستقیم در قانون کنترل بکار می‌روند. در روش غیر مستقیم این پارامترهای تخمینی در مرحله بعدی در جهت محاسبه پارامترهای کنترلی به کار می‌آیند.

دسته‌بندی دیگری از کنترل تطبیقی به صورت زیر می‌باشد:

- کنترل تطبیقی بهینه

- کنترل تطبیقی جایاب قطب

- تنظیم بهره

- کنترل تطبیقی مدل مرجع

- کنترل تطبیقی فازی

- کنترل تطبیقی غیرخطی

در سال ۲۰۰۳، A. Floares و همکارانش یک برنامه زمانی بهینه برای شیمی‌درمانی سرطان با استفاده از کنترل تطبیقی عصبی در نظر گرفتند. هدف آنان از انجام این کار به دست آوردن یک دوز داروی بهینه و کنترل‌شده برای رژیم شیمی‌درمانی بود به نحوی که ویژگی‌های خاصی از درمان همچون نوع دارو و شدت و اندازه آن در طراحی کنترلی دخیل باشد [۳۷].

در سال ۲۰۱۵، N Babaei و همکارانش در مدلی از سرطان به همراه شیمی‌درمانی، یک روش کنترل تطبیقی مدل مرجع را برای تعیین دوز دارو برای آن دسته از بیمارانی که دارای پارامترهای نامشخصی بودند، بکار گرفتند. در این روش آنان روش کنترلی SDRE را ابتدا برای یک بیمار با پارامترهای مشخص بکار برده و سپس آن را مدل مبنا قرار داده و برای دیگر بیماران با پارامترهای درمانی نامعلوم، با استفاده از کنترل تطبیقی مدل مرجع دوز درمانی مطلوب را تعیین نمودند [۱۱].

در مطالعه دیگری در همین سال، مرادی و همکارانش به ارائه یک استراتژی کنترل تطبیقی مقاوم در خصوص دارودهی سرطان و حجم تومور در استفاده از شیمی‌درمانی پرداختند. آنها با در نظر گرفتن الگوهای متفاوتی از رشد تومور در حضور عدم قطعیت، به بررسی پایداری سیستم با استفاده از تئوری پایداری لیاپانوفی پرداختند و در هر مورد با توجه به دینامیک سیستم و مقایسه آن با دیگر الگوها، عدم قطعیت و پاسخ سیستم را بررسی نمودند. آنچه آنان دریافتند این بود که برای طیف وسیعی از عدم قطعیت‌ها برای یک سیستم، کنترل‌کننده تطبیقی عملکرد بهتری دارد. علاوه بر آن برای یک دوره درمانی معین با افزایش میزان عدم قطعیت‌ها برای مدل، تغییرات بیشتری در مصرف دارو و دارودهی لازم است [۷۱].

۴. روش کنترل مقاوم^۱:

پایداری سیستم‌ها به خطاهای میان سیستم واقعی و مدل آن حساس است که این خود می‌تواند موجب ناپایداری گردد. با استفاده از یک روش کنترلی که بتواند این خطاها را در نظر گرفته و با وجود خطاهای بیشتری که در سیستم پیش خواهد آمد آن را پایدار نگه دارد، میتوان ناپایداری را از بین برد. به این روش از کنترل، روش کنترلی مقاوم می‌گویند. کنترل مقاوم می‌تواند راه‌حل مناسبی برای از بین بردن عدم قطعیت‌های سیستم باشد. حفظ پایداری در حضور عدم قطعیت‌ها یکی از چالش‌های اصلی کنترل مقاوم است.

عدم قطعیت‌های موجود در سیستم‌های دینامیکی انواع مختلفی داشته که متداول‌ترین آنها در زیر آمده‌اند:

- ممکن است شرایط اولیه سیستم بطور کامل مشخص نباشد.
- تغییر حالت سیستم نسبت به حالت پیشین خود در صورت دریافت اغتشاشاتی خارجی از محیط
- عدم مدل‌سازی دقیق سیستم

روش‌های مختلفی از کنترل مقاوم وجود دارند که در ادامه به برخی از آنها اشاره شده است:

- کنترل مقاوم چندمتغیره
- روش H بی‌نهایت
- روش H₂
- سنتز میو (μ -Synthesis)
- و ...

در سال ۲۰۱۳، مرادی و همکارانش پروسه شیمی‌درمانی و نحوه دارودهی آن را مورد بررسی قرار دادند و سه رویکرد کنترلی متفاوت همچون رگولاتور خطی بهینه، کنترل بهینه غیرخطی بر پایه تغییرات بیرونی و روش کنترل مقاوم H بی‌نهایت و سنتز میو را در این خصوص مورد آزمایش قرار دادند. آنها همچنین به تحلیل و تعیین یک تابع هزینه مناسب پرداختند تا با استفاده از آن بتوان مقدار دارو را به گونه‌ای تغییر داد تا حداکثر کارایی خود را در مقابل حداقل سمیت یا عوارض این شیوه درمانی داشته باشد [۷۲].

پس از آن در سال ۲۰۱۴، L Kovacs به همراه همکاران خود مدلی مبنی بر بازدارنده‌های آنژیوژنیک از رشد تومور با استفاده از روش کنترل مقاوم مدرن ارائه داد، که در آن از روش H بی‌نهایت برای تعمیم بخشیدن به درمان‌های شخصی استفاده کرد. آنها برای بررسی عدم قطعیت از داده‌های حقیقی بهره گرفتند [۵۸].

¹ Robust control method

۵. روش کنترل فازی^۱:

به دلیل مشکلات موجود در مدل‌سازی سیستم‌های فیزیکی پیچیده، که در اثر ساده‌سازی آن پدید می‌آید، باعث شده تا از برخی ویژگی‌های سیستم صرف‌نظر شود که خود عامل ایجاد مدلی نادقیق از این سیستم‌ها خواهد بود. در اثر این ساده‌سازی‌ها الزام به درک یک مدل دارای ابهام و نامشخص در فاز مدل‌سازی ریاضی است که حتی با بهره‌گیری از تکنیک‌های آنالیز و کنترل مبتنی بر مدل، جهت کنترل مؤثر این سیستم‌ها کارایی ندارد. برای غلبه بر این مسئله میتوان از کنترلرهای فازی استفاده نمود. کنترل فازی دارای سیستم منطقی بی‌نهایت مقدار است که با فراهم آوردن مدلی برای استدلال‌ها و استنتاج‌های انسانی دارای ماهیتی تقریبی بوده که در رفع ابهامات و عدم قطعیت‌ها برمی‌آید. از این رو سیستم‌های مختلف فازی به مرور زمان پدید آمدند که در زیر برخی از آنها معرفی شده‌اند:

- سیستم‌های فازی خالص
 - سیستم فازی تاکاگی-سوگنو و کانگ
 - سیستم فازی‌ساز و غیرفازی‌ساز
- سیستم‌های فازی لزوماً جایگزینی برای روش‌های کنترلی نیستند، بلکه در بسیاری از موارد سیستم‌های فازی پیاده‌سازی سیستم‌های کنترلی را تکمیل و تسهیل می‌کنند.
- وقتی سیستم فازی به عنوان کنترل‌کننده مورد استفاده قرار می‌گیرد به آن کنترل‌کننده فازی می‌گویند. کنترل‌کننده فازی مجموعه‌ای از قواعد کنترل زبانی را فراهم می‌آورد که به وسیله آن میتوان بر اساس دانش شخص خبره، استراتژی کنترل زبانی را به یک استراتژی کنترل خودکار تبدیل نمود. کنترل‌کننده فازی یک کنترل‌کننده غیرخطی است.
- انواع کنترل‌کننده فازی از دیدگاه تنظیم و تعیین پارامترها:
- تطبیقی: ساختار و پارامترها در طی اعمال زمان حقیقی بر حسب شرایط تغییر می‌یابند.
 - غیرتطبیقی: ساختار و پارامترهای کنترل‌کننده فازی ثابت هستند.
- دسته‌بندی دیگری از کنترل فازی به شکل زیر است:

- سیستم فازی-عصبی
- کنترل هوشمند
- کنترل هیبریدی

با پدیدار شدن منطق فازی و به سبب آن کنترل فازی، در چند دهه اخیر شاهد گسترش این علم در بسیاری از پژوهش‌ها بخصوص مدل‌سازی سیستم‌های زیستی بوده‌ایم. در ادامه به برخی از آنان که اخیراً انجام شده‌است اشاره خواهد شد.

¹ Fuzzy control method

در سال ۲۰۱۶، علیشزاده و همکارانش به ایجاد یک برنامه زمانی درست و مناسب از رژیم شیمی‌درمانی سرطان با استفاده از رویکرد سیستم فازی پرداختند. آنها با استفاده از مدل‌سازی ریاضی سرطان در ابتدا، سه مدل مختلف از تأثیر دارو را در نظر گرفتند و سپس با کمک قضیه پایداری لیاپانوفی به بررسی و تحلیل نقاط تعادل و پایداری سیستم پرداختند. نتایج استفاده از منطق فازی در کار آنان حاکی از محدودسازی سلول‌های سرطانی بوده ولی در مقابل، پایداری سیستم را تغییر نداده است [۵۳]. پس از آن در سال ۲۰۱۷، Ahmad H.G و همکارانش به بررسی شیمی‌درمانی سرطان با در نظر گرفتن قیودی چون میزان حداکثر داروی مورد استفاده و سمیت دارو پرداختند. آنها با استفاده از کنترل منطق فازی این قیود را در نظر گرفته به نحوی که در پایان هر دوره درمانی، مقدار مصرف دارو کمترین میزان خود را با بیشترین تأثیر در مرگ سلول‌های سرطانی داشته و میزان سمیت دارو از حد مجاز تجاوز نکند [۳۶].

۶. کنترل پسگام^۱:

کنترل پسگام روشی است که برای کنترل پایداری برای دسته خاصی از سیستم‌های دینامیکی غیرخطی طراحی شده است. این سیستم‌ها بر پایه زیرسیستم‌هایی بنا شده‌اند که خود غیرقابل تقسیم شدن به زیربخش‌های دیگری بوده و با استفاده از دیگر روش‌ها می‌توانند پایدار شوند. به دلیل این ساختار برگشت‌پذیر، طراح می‌تواند فرآیند سیستمی معلوم و پایدار را طراحی کرده و در آن کنترل‌کننده‌های جدیدی را که پایداری هر زیرسیستم بیرونی را بازخورد می‌دهند، اضافه نماید. این پروسه هنگامی که به کنترل نهایی برسد، خاتمه می‌یابد. روش پسگام یکی از روش‌های قدرتمند حوزه کنترل مقاوم است. از این روش برای کنترل سیستم‌های غیرخطی استفاده می‌شود. روش پسگام شامل پارامترهایی است که می‌توانند مقادیر مثبت اختیار کنند. این پارامترها معمولاً اختیاری بوده و با سعی و خطا انتخاب می‌شوند. روش پسگام یک تکنیک سیستماتیک بر پایه لیاپانوف برای طراحی کنترل‌های پایدار سیستم‌های دینامیکی غیرخطی می‌باشد.

در زیر به دو نمونه از روش کنترلی پسگام در مدل‌سازی سیستم‌های بیولوژی اشاره شده است. در سال ۲۰۱۸، نصیری و همکارانش با بکارگیری کنترل پسگام فازی-تطبیقی یک برنامه زمانی مناسب را برای دارودهی در ایمنی‌درمانی طراحی کردند. آنها همچنین با طراحی یک سیستم حلقه بسته از سرطان و شیوه درمانی آن، عدم قطعیت‌های مربوط به پارامترهای آن را شناسایی کرده و توسط کنترل فازی-تطبیقی آن را بهبود بخشیده و سپس با استفاده از روش کنترلی پسگام به تبیین یک رژیم درمانی مناسب از دوز دارو در ایمنی‌درمانی سرطان پرداختند [۷۶]. مشابه به کار آنان در سال ۲۰۱۹ توسط مرادی و همکارانش اجرا شد که در آن از کنترل‌کننده فازی-تطبیقی با روش پسگام در زمان محدود استفاده شده است [۷۰].

¹ Back-stepping control method

۷. کنترل بهینه^۱:

روش‌های معمول و مختلف طراحی سیستم‌های کنترل معمولاً روش‌های سعی و خطا می‌باشند که در آنها برای طراحی یک سیستم موردقبول، روش‌های مختلف تحلیل به‌طور توالی (iterative) مورد استفاده قرار می‌گیرند. نحوه عملکرد سیستم معمولاً برحسب مشخصه‌های زمانی آن نظیر زمان جهش و صعود، زمان سکون، حداکثر جهش و یا برحسب مشخصه‌های فرکانسی نظیر حد فاز، حد دامنه و پهنای باند بیان می‌شوند. لذا با این روش، در خصوص سیستم‌هایی با چند ورودی و چند خروجی باید معیارهای گوناگونی صادق باشند. از این رو روشی جدید در حوزه سیستم‌های پیچیده تحت عنوان کنترل بهینه ابداع شد. هدف این روش تعیین راهکار کنترلی و یا طراحی کنترل‌کننده‌ای است که در محدودیت‌ها و یا قیود فیزیکی صدق کرده و در کنار آن نحوه عملکرد یا معیار معینی را حداقل یا حداکثر نماید. در طراحی مسائل کنترل بهینه باید به نکات زیر توجه داشت:

- بیان ریاضی یا مدل سیستم تحت کنترل
- بیان قیود یا محدودیت‌ها
- تعیین نحوه عملکرد سیستم

مسائل کنترل بهینه عموماً بصورت زیر مطرح می‌شوند:

طراحی یک کنترل مطلوب u^* که باعث شده تا سیستم مسیر مطلوب x^* را تعقیب نموده و تابع هدف را مینیمم کند. که در اینجا u^* کنترل بهینه و x^* منحنی مسیر بهینه می‌باشد.

در طرح سیستم‌های کنترلی هدف نهایی بدست آوردن کنترل‌کننده‌ایست که باعث عملکرد مطلوب سیستم شود. در روش‌های طراحی معمول، برای سیستم‌های خطی، یک ورودی، یک خروجی و با شرایط اولیه صفر بسیار مناسب می‌باشند.

تئوری کنترل بهینه برای روش‌ها و یا سیستم‌های ساده‌تر، از کنترل‌کننده استفاده نمی‌کند. قانون کنترل بهینه با فرض دستیابی به آن، در موقع اجرا به گونه‌ایست که تمامی وضعیت‌ها برای برگشت (فیدبک) به کنترل‌کننده باید در دسترس باشند. این محدودیت‌ها ممکن است مانع اجرای قانون کنترل بهینه گردند. از این رو تئوری کنترل بهینه به دلایل زیر در این مواقع مهم به شمار می‌آیند:

(۱) قانون کنترل بهینه می‌تواند دید مناسبی در طرح کنترل‌کننده تا حدودی بهینه (suboptimal controller) که کنترل‌کننده قابل اجرای ساده‌تری را به دست می‌دهد، در اختیار بگذارد.

(۲) قانون کنترل بهینه، استانداردی برای ارزشیابی طرح‌های تا حدودی بهینه در اختیار می‌گذارد.

در زیر توابع و مسائل کنترلی که در سیستم‌های کنترل بهینه مورد استفاده قرار می‌گیرند آمده است:

- تابع معیار یا ارزشیابی عملکرد
- مسئله حداقل زمان

¹ Optimal control method

- مسائل کنترل وضعیت نهایی
- مسائل کنترل حداقل تلاش^۱
- مسائل تعقیب^۲
- مسائل تنظیم‌کننده‌ها

انتخاب تابع معیار یا ارزشیابی عملکرد:

در انتخاب تابع معیار، طراح سعی می‌نماید که یک تابع ریاضی چنان تعریف کند که هنگام حداقل نمودن آن، سیستم در مطلوب‌ترین وضعیت خود قرار بگیرد. بنابراین انتخاب تابع معیار عبارت است از ترجمه مشخصات فیزیکی لازم سیستم در قالب عبارت ریاضی.
برنامه‌ریزی پویا:

پس از انتخاب تابع معیار برای یک سیستم، قدم بعدی تعیین تابع کنترلی است که تابع معیار موردنظر را حداقل نماید. دو روش برای بدست آوردن اینگونه توابع بکار گرفته می‌شوند:

- اصل حداقل‌یابی پونتریاگن (minimum principle of pontryagin)
 - برنامه‌ریزی پویای بلمن (Bellman's dynamic programming)
- روش تغییرات پونتریاگن منجر به مسئله غیرخطی با شرایط جدی در دو نقطه مجزای ابتدا و انتها می‌گردد که با حل آن کنترل بهینه حاصل خواهد شد. در روش برنامه‌ریزی پویا نیز یک سیاست بهینه‌یابی با بکارگیری اصل بهینگی بدست می‌آید.

در طراحی سیستم‌های کنترل بهینه علاوه بر اینکه صحت عملکرد سیستم کنترلی مورد توجه است، میزان بهینگی آن در برآورده کردن نیازهای طراح نیز مهم می‌باشد. غالباً در طراحی سیستم‌های کنترل بهینه، معیارهایی در قالب شاخص عملکرد (performance index) و یا تابع هزینه (cost function) تعریف می‌شوند که اجرای آنها و بهینه شدن مقادیر آنان باعث ایجاد سیستم‌هایی با بهترین زمان پاسخ یا کمترین میزان انرژی و یا کمترین میزان خطا نسبت به یک سیگنال مرجع می‌شود.

کنترل بهینه برای هر دو سیستم گسسته زمانی و پیوسته بکار می‌رود که بعضی از روش‌های آن به شرح زیر می‌باشد:

- روش LQR
- روش LQT
- روش SDRE
- روش MPC
- روش Finite Difference

¹ Minimum control effort

² Tracking problems

- کنترل کننده حالت ماندگار و زیر بهینه LQR
- کنترل بهینه با زمان انتهایی آزاد
- کنترل بهینه با فرض محدودیت ورودی
- و ...

پس از آنکه روش کنترل بهینه معرفی شد، پژوهش‌های زیادی حول آن صورت گرفت و همچنین دانشمندان زیادی به استفاده از آن به خصوص در بهینه‌سازی مسائل خود پرداختند که در ادامه به برخی از آنان اشاره شده است:

در سال ۲۰۰۰، K Renee Fister و همکاران او به کنترل بهینه در شیمی‌درمانی سرطان با بررسی آن در چرخه سلولی پرداختند. هدف آنان توسعه یک روش بهینه درمانی بود که با حداکثر تأثیر دارو بتواند از تخریب بیش از حد مغز استخوان جلوگیری نماید. روش‌های درمانی پیشنهاد شده به گونه‌ای طراحی شدند تا این میزان تخریب از مغز استخوان را نسبت به وزن مخصوص آن سنجیده و سپس دوز داروی بهینه را بر اساس آن پیشنهاد می‌دهند [۸۰].

در سال ۲۰۰۲ Alexey S. Matveev و همکارانش در پژوهش خود، رژیم بهینه‌ای از شیمی‌درمانی سرطان را در نظر گرفتند که در یک دوره ثابت ضمن حفظ جمعیت سلول‌های طبیعی بالاتر از یک حد معین، حجم تومور را به حداقل می‌رساند [۶۷].

در سال ۲۰۰۷ نیز pillis به همراه همکاران خود یک پروتکل درمانی در خصوص شیمی‌درمانی سرطان را ارائه داد که در آن روش‌های مختلف کنترلی شامل کنترل بهینه درجه دو، کنترل بهینه خطی و قید حالت، را حول محور بهینه‌سازی دارو تحلیل و بررسی نمود [۲۸].

در سال‌های اخیر نیز استفاده از مسائل کنترل بهینه و رویکردهای آن بیش از پیش در حوزه سرطان گسترش یافته است که از جمله آنها می‌توان به بابایی و همکارانش در سال ۲۰۱۴ در خصوص معادله ریکاتی وابسته به حالت بر پایه پایداری تطبیقی مدل مرجع سیستم‌های غیرخطی و کاربرد آن در درمان سرطان اشاره کرد. آنها با استفاده از رویکرد جدیدی از کنترل تطبیقی مدل مرجع، پایداری دسته‌ای از سیستم‌های غیرخطی نامعین را بررسی کردند. آنها با استفاده از روش SDRE و بررسی حالت مدل مرجع، یک پایدارساز برای این مدل غیرخطی توسعه دادند و سپس طبق یک الگوی صحیح تطبیقی، آن را با دینامیک پلنت غیرخطی منطبق ساختند. آنها همچنین نشان دادند که از این روش میتوان در بهینه‌سازی دوز دارو در شیمی‌درمانی سرطان استفاده کرد.

B Rian Dewangga و همکارانش در سال ۲۰۱۸ به استفاده از استراتژی LQR در تعیین دوز بهینه داروی بازدارنده در درمان آنتی‌آنزویوتیک سرطان پرداختند. آنها در مقاله خود با بررسی دینامیک غیرخطی سرطان تحت تأثیر مهارکننده‌های آنتی‌آنزویوتیکی و با بهره‌گیری از طراحی یک رگولاتور درجه دو خطی به همراه فیدبک خطی‌ساز، تابع هزینه‌ای متناسب با سطح دوز دارو معرفی نموده که

بسته به میزان ورودی تغییر می‌کند. بررسی سطح این تغییرات به آنان این امکان را بخشید تا سطح بهینه دوز دارو را با توجه به مقدار ایده‌آل از ماتریس وزن ورودی تعیین کنند [۳۳].

۳-۴ روش کنترلی SDRE:

در اوایل دهه ۱۹۹۰، استراتژی‌های جدیدی بر پایه معادله ریکاتی وابسته به حالت به عنوان روش‌های طراحی کلی که یک ابزار قدرتمند و مؤثر در طراحی کنترل‌کننده‌های غیرخطی، مشاهده‌گرها و فیلترها به شمار می‌آمدند، ظهور پیدا کرد. این روش‌ها در غلبه بر بسیاری از مشکلات و کمبودهای موجود، مؤثر واقع شد و باعث پیدایش الگوریتم‌های محاسباتی ساده‌تری شد. وجود راه‌حل‌ها و همچنین خصوصیات دیگری همچون پایداری و بهینه‌بودن یکی از مزیت‌های اصلی استفاده از کنترل‌گرهای مبتنی بر روش SDRE می‌باشد.

تئوری کنترل بهینه از دیرباز در بسیاری از زمینه‌ها توسعه پیدا کرد، با این هدف که حالت‌های سیستم را به گونه‌ای بررسی کند که توابع هزینه به حداقل مقدار خود برسند. این شیوه در طراحی تنظیم‌کننده‌ها و عملکردهای مسیریابی کاربردهای مفیدی داشته است. تئوری کنترل بهینه خطی کاربردهای گسترده‌ای داشته که در آن کنترل‌کننده‌های خطی به همراه بازخورد خطی با توجه به ورودی‌های محدود فرض می‌شوند. در سال‌های اخیر و با پیشرفت تکنولوژی، میکروکنترلرهای قوی و ارزان قیمتی پا به این عرصه گذاشتند که فواید و مزیت‌های فراوانی در کاربردهای گوناگون کنترل غیرخطی به همراه داشته است. با وجود این پیشرفت‌ها، مسائل حل نشده بسیاری باقی مانده است؛ که عملی کردن تئوری موجود در خصوص آنها تقریباً غیرممکن است. از این رو طراحان حوزه سیستم‌های کنترلی به دنبال یافتن یک استراتژی سیستماتیک و ساده هستند که در کنار بهینه‌سازی بتواند میان کنترل سیستم و خطاهای آن تعادل ایجاد کند.

معادله ریکاتی وابسته به حالت یک استراتژی معروف در این خصوص است و در چند دهه اخیر محبوبیت زیادی بخاطر مؤثر بودن و کارآمدی آن در ترکیب نمودن فیدبک کنترلرهای غیرخطی با توجه به حالت‌های غیرخطی سیستم از طریق ماتریس‌های وزنی وابسته به حالتی که اجازه این انعطاف‌پذیری را به آن داده، پیدا کرده است. این روش ابتدا توسط پیرسون مطرح شد و سپس توسط ورنی و کوک گسترش یافت و بعد از آن در شیوه جداگانه‌ای توسط مراسمک و کلوتیر مورد مطالعه قرار گرفت. این روش بصورت فاکتورگیری دینامیک‌های غیرخطی به بردار حالت است که حاصل آن یک تابع ماتریسی وابسته به حالت می‌باشد. در عمل، الگوریتم SDRE ساختار سیستم را از حالت غیرخطی به خطی دارای ماتریس ضرایب وابسته به حالت تغییر داده و شاخص غیرخطی دارای ساختار شبه کوآدراتیک را به حداقل می‌رساند. سپس یک معادله ریکاتی جبری توسط ماتریس‌های SDC به صورت آن‌لاین حل شده تا قانون کنترلی در فرم suboptimum حاصل شود. ضرایب معادله بر حسب نقاط یا نقطه موجود در فضای حالت سیستم تغییر می‌کنند. در نتیجه الگوریتم مربوط به آن نقطه یا نقاط، نیازمند حل معادله

ریکاتی وابسته به حالت جبری یا روش SDRE می‌باشد. این روش دارای درجات آزادی بیشتری است که میتوان برای افزایش بازدهی کنترل‌کننده از آن استفاده نمود. روش SDRE یکی از ابزارهای قدرتمند در کنترل غیرخطی به‌شمار می‌آید که می‌تواند یک کنترل‌کننده بهینه نیز در نظر گرفته شود. هدف این روش، یافتن یک ورودی کنترلی u است که ضمن پایدار شدن سیستم و ارضای قیود وابسته به آن در هنگام اعمال شدن آن، بتواند تابع هزینه تعریف شده برای سیستم را حداقل نماید و همچنین متغیرهای حالت سیستم تحت آن، با کمترین میزان تلاش کنترلی به صفر همگرا شوند.

در این پژوهش از روش SDRE استفاده شده است زیرا این روش انعطاف‌پذیری و همواری بیشتری نسبت به سایر روش‌ها داشته و علاوه بر آن پاسخ آن وابسته به شرایط اولیه بوده و حاشیه پایداری مناسبی دارد. همچنین انتخاب ماتریس‌های وزنی خود مزیت دیگری در استفاده از این روش است. این الگوریتم به دلیل آنکه از مدل غیرخطی استفاده می‌نماید دارای دقت کنترلی بالاتری است [۱].

۴-۳-۱ چارچوب کلی مدل‌سازی ریاضی درمان بر پایه روش SDRE:

روش کنترلی SDRE یکی از رویکردهای کنترل بهینه سیستم‌های غیرخطی می‌باشد که دارای عملکرد مطلوب‌تری در سیستم‌های غیرخطی است. برای آشنایی بیشتر با این روش ابتدا به بیان مختصری از الگوریتم آن پرداخته می‌شود که به شرح زیر است:

فرض بر آن است که پلنت اصلی یک سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان و رویت‌پذیر به فرم زیر باشد:

$$\dot{x} = f(x) + g(x)u \quad (۱-۴)$$

که منظور از u ورودی به سیستم و x متغیر حالت و $f(0) = 0$ شرایط اولیه وارد به سیستم است. فرم شبه‌خطی سیستم (i) به صورت زیر است:

$$\dot{x} = A(x)x + B(x)u \quad (۲-۴)$$

که در آن برای خطی‌سازی سیستم غیرخطی اولیه تغییر متغیر $f(x) = A(x)x$ و $g(x) = B(x)$ انجام شده است. ماتریس ضرایب $A(x)$ و $B(x)$ قابل تقسیم به صورت‌های مختلفی است بطور مثال: $f(x) = A_1(x)x$ و یا $f(x) = A_2(x)x$ که میتوان بر حسب آن فرم معادله $f(x) = A(x)x$ را به شکل زیر بیان نمود:

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

α یک مقدار اسکالر است. فرم کلی معادله بالا را میتوان بصورت زیر نمایش داد:

$$A(x, \alpha) = (1 - \alpha_k)A_{k+1}(x) + \sum_{i=1}^k \left(\prod_{j=1}^k \alpha_j \right) (1 - \alpha_{i-1})A_i(x)$$

که در اینجا α برداری به اندازه k می‌باشد.

تابع هزینه در خصوص سیستم غیرخطی فوق بصورت زیر بیان می‌شود که هدف مینیمم کردن مقدار آن است:

$$J(x_0, u(\cdot)) = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} \{x^T(t)Q(x)x(t) + u^T(t)R(x)u(t)\} dt$$

که در آن $Q(x)$ و $R(x)$ ماتریس وزنی وابسته به حالت و متقارن می‌باشند و دارای قیود زیر هستند:

$$(Q(x) \geq 0), \quad Q: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{n \times n}; \quad (R(x) > 0), \quad R: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^{m \times m}$$

تابع همیلتونین برای سیستم اصلی بصورت زیر بیان می‌شود:

$$H(x, u, \lambda) = \frac{1}{2} (x^T(t)Q(x)x(t) + u^T(t)R(x)u(t)) + \lambda^T (A(x)x + B(x)u) \quad (3-4) \\ - \bar{\omega}^T (u - u_{min}) - \hat{\omega}^T (u_{max} - u)$$

در معادله بالا $\bar{\omega}$ و $\hat{\omega}$ دو بردار غیرمنفی m بعدی بوده و باید به گونه‌ای طراحی شوند که شرط زیر را ارضا نمایند:

$$\bar{\omega}^T (u - u_{min}) = \hat{\omega}^T (u_{max} - u) = 0$$

λ نیز ضریب لاگرانژین بوده، شرایط لازم برای بهینه‌سازی که از تابع همیلتونین بالا استنتاج می‌شود، به فرم زیر است:

$$\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \lambda} = A(x)x + B(x)u \\ \dot{\lambda} = -\frac{\partial H}{\partial x} = -Q(x) - \left(\frac{dA(x)x}{dx} \right)^T \lambda - \left(\frac{dB(x)u}{dx} \right)^T \lambda \quad (4-4) \\ 0 = \frac{\partial H}{\partial u} = R(x)u + B^T(x)\lambda - \bar{\omega} + \hat{\omega}$$

از معادله آخر (iv) میتوان ورودی کنترلی مناسب و بهینه را در فرم معادله زیر استخراج نمود:

$$u(x) = -R^{-1}(x)(B^T(x)\lambda - \bar{\omega} + \hat{\omega})$$

اکنون با استفاده از تئوری LQR، بردار حالت الحاقی بصورت زیر تعریف شده:

$$\lambda = P(x)$$

و با بکارگیری آن در رابطه قبل، معادله جدید برحسب آن بصورت زیر درمی‌آید:

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

$P(x)$ در عبارت بالا یک ماتریس مثبت معین متقارن است که از حل معادله ریکاتی جبری به دست می‌آید:

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

ورودی سیستم‌های غیرخطی با ورودی کنترلی محدود، به شرح زیر است:

$$\tilde{u}(x) = \min(\max(u(t), 0), u_{max})$$

دینامیک سیستم حلقه بسته نیز به صورت زیر می‌باشد:

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

که $K(x)$ در بالا به فرم زیر است:

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

مدل‌سازی ریاضی تومور و درمان آن بر اساس کنترل بهینه SDRE:

در این بخش به مدل‌سازی ریاضی سرطان در حضور شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی بر اساس کنترل بهینه SDRE پرداخته خواهد شد. برای اعمال این کنترلر به سیستم و به منظور پایدارسازی، با انتقال معادلات اصلی به نقطه تعادل سلامت سیستم، آنها را بازنویسی کرده به گونه‌ای که بردار حالت آن بر مبنای زیر تغییر می‌یابد:

$$x = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ x_5 \ x_6 \ x_7 \ x_8 \ x_9 \ x_{10}]^T$$

با تغییر متغیر بالا در خصوص هر کدام از متغیرهای حالت سیستم، فرم شبه‌خطی معادلات به صورت زیر خواهند بود:

$$T = x_1 + T_e$$

$$N = x_2 + N_e$$

$$L = x_3 + L_e$$

$$C = x_4 + C_e$$

$$I_2 = x_5 + I_{2e}$$

$$T_1 = x_6 + T_{1e}$$

$$R = x_7 + R_e$$

$$M_1 = x_8 + M_{1e}$$

$$M_2 = x_9 + M_{2e}$$

$$M = x_{10} + M_e$$

مقادیر مربوط به حالت تعادل هر کدام از متغیرها بصورت ϕ_e در معادلات نمایش داده شده‌اند. که هر کدام

از آنها بصورت زیر تعریف می‌شوند:

| |
|--|
| $T_e = 0$ |
| $N_e = \frac{e\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)}{f - \frac{pNI_{2e}}{g_N + I_{2e}}}$ |
| $L_e = 0$ |
| $L_e = \frac{\left(\frac{\beta_2 I_{2e}}{k_2 + I_{2e}}\right) - \left(\frac{\theta m}{\theta + I_{2e}}\right)}{\frac{uR}{k_K + I_{2e}}}$ |

| |
|---|
| $C_e = \frac{\alpha}{\beta}$ |
| $I_{2e} = \frac{(\phi(\alpha/\beta) + 0.0144)}{\mu_{I_2} - \frac{\omega L_e}{\xi + 63.9}}$ |
| $T_{1e} = \frac{\Delta(M_1, I_{12}, I_{10})}{d_{T_1} - \frac{\lambda_{T_{I_2}} I_{2e}}{I_{2e} + k_{I_2}}}$ |
| $\Delta(M_1, I_{12}, I_{10}) = \lambda_{T_1 M_1} T_0 \left(\frac{\frac{s_1 K_2 + v \bar{s}}{K_1(K_2 + v)}}{\frac{s_1 K_2 + v \bar{s}}{K_1(K_2 + v)} + k_{M_1}} \right) \left(\frac{\left(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} \right) \left(\frac{s_1 K_2 + v \bar{s}}{K_1(K_2 + v)} \right)}{\left(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} \right) \left(\frac{s_1 K_2 + v \bar{s}}{K_1(K_2 + v)} \right) + k_{I_{12}}} \right) \left(\frac{k_{I_{10}}}{k_{I_{10}} + \left(\frac{\alpha_{10}}{d_{10}} \right) \left(\frac{s_1 K_2 + v \bar{s}}{K_1(K_2 + v)} \right)} \right)$ |
| $R_e = \frac{wC}{u_R}$ |
| $M_{1e} = \frac{s_1 K_2 + v \bar{s}}{K_1(K_2 + v)}$ |
| $\bar{s} = s_1 + s_2$ |
| $M_{2e} = \frac{s_2}{K_2 + v}$ |
| $M_e = 0$ |

$$\frac{dx_1}{dt} = ax_1(1 - bx_1) - ce^{-\lambda_T(x_7 + R_e)}(x_2 + N_e)x_1 - Dx_1 - \delta_{m_1}(x_8 + M_{1e})x_1 - \delta_{T_1}(x_6 + I_{2e})x_1 - K_T(1 - e^{-\delta_T x_{10}})x_1$$

$$D = d \left(\frac{(x_3/x_1)^l}{s + (x_3/x_1)^l} \right)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = e(x_4 + C_e) - f(x_2 + N_e) - p(x_2 + N_e)x_1 + \frac{p_N(x_2 + N_e)(x_5 + I_{2e})}{g_N + (x_5 + I_{2e})} - K_N(1 - e^{-\delta_N x_{10}})(x_2 + N_e) \quad (5-4)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} = & -\frac{\theta m(x_3 + L_e)}{\theta + (x_5 + I_{2e})} + \frac{\beta_2(x_5 + I_{2e})(x_3 + L_e)}{k_2 + (x_5 + I_{2e})} + \frac{jx_1(x_3 + L_e)}{k + x_1} \\ & + (r_1(x_2 + N_e) + r_2(x_4 + C_e))x_1 \\ & - \frac{u(x_3 + L_e)^2(x_7 + R_e)(x_5 + I_{2e})}{k_k + (x_5 + I_{2e})} - q(x_3 + L_e)x_1 \\ & - K_L(1 - e^{-\delta_L x_{10}})(x_3 + L_e) + v_L(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dx_4}{dt} = \alpha - \beta(x_4 + C_e) - K_C(1 - e^{-\delta_C x_{10}})(x_4 + C_e)$$

$$\frac{dx_5}{dt} = -\mu_{I_2}(x_5 + I_{2e}) + \phi(x_4 + C_e) + \frac{\omega(x_3 + L_e)(x_5 + I_{2e})}{\xi + (x_5 + I_{2e})} + \lambda_{I_2 T_1}(x_6 + T_{1e}) + v_{I_2}(t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_6}{dt} &= \lambda_{T_1 M_1} T_0 \frac{(x_8 + M_{1e})}{(x_8 + M_{1e}) + K_{M_1}} \left(\frac{\left(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} (x_8 + M_{1e}) \right)}{\left(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} (x_8 + M_{1e}) \right) + K_{I_{12}}} \right) \left(\frac{K_{I_{10}}}{K_{I_{10}} + \left(\frac{\alpha_{10}}{d_{10}} (x_9 + M_{2e}) \right)} \right) \\ &+ \lambda_{T_{I_2}} \left(\frac{(x_5 + I_{2e})}{(x_5 + I_{2e}) + K_{I_2}} \right) (x_6 + T_{1e}) - d_{T_1} (x_6 + T_{1e}) \\ &- K_{T_1} (1 - e^{-\delta_{T_1} x_{10}}) (x_6 + T_{1e}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_7}{dt} &= w(x_4 + C_e) - u_R(x_7 + R_e) + \left(\frac{p_R(x_7 + R_e)(x_5 + I_{2e})}{g_R + (x_5 + I_{2e})} \right) \left(\frac{\left(\frac{\alpha_1}{d_1} x_1 \right)}{\left(\frac{\alpha_1}{d_1} x_1 \right) + g_{T_\beta}} \right) \\ &+ \lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\left(\frac{\alpha_1}{d_1} x_1 \right)}{\left(\frac{\alpha_1}{d_1} x_1 \right) + K_{T_\beta}} \right) - K_R (1 - e^{-\delta_R x_{10}}) (x_7 + R_e) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_8}{dt} &= s_1 - K_1(x_8 + M_{1e}) + v(x_9 + M_{2e}) \\ &- \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1}{d_1} x_1 \right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6}{d_6} x_1 \right) \right) (x_8 + M_{2e}) \\ &- K_{M_1} (1 - e^{-\delta_{M_1} x_{10}}) M_1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_9}{dt} &= s_2 + \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1}{d_1} x_1 \right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6}{d_6} x_1 \right) \right) (x_8 + M_{1e}) - K_2(x_9 + M_{2e}) - v(x_9 + M_{2e}) \\ &- K_{M_2} (1 - e^{-\delta_{M_2} x_{10}}) (x_9 + M_{2e}) \end{aligned}$$

$$\frac{dx_{10}}{dt} = v_M(t) - \gamma_M x_{10}$$

در بکارگیری این روش کنترلی، معادلات بالا باید در فرم شبه‌خطی ظاهر شوند که دو ماتریس $A(x)$ و $B(x)$ در قالب زیر از معادلات (۴-۵) فاکتورگیری شده‌اند:

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

$$A(x) = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & 0 & 0 & 0 & A_{16} & 0 & A_{18} & 0 & 0 \\ A_{21} & A_{22} & 0 & A_{24} & A_{25} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_{31} & 0 & A_{33} & A_{34} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & A_{44} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A_{53} & A_{54} & A_{55} & A_{56} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & A_{65} & A_{66} & 0 & A_{68} & 0 & 0 \\ A_{71} & 0 & 0 & A_{74} & 0 & 0 & A_{77} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{88} & A_{89} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{98} & A_{99} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{1010} \end{bmatrix}, B(x) = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1]^T$$

$$A_{11} = a(1 - bx_1) - (D) - K_T(1 - e^{-\delta_T x_{10}})$$

$$A_{12} = -ce^{-\lambda_T x_7} x_1$$

$$A_{16} = -\delta_{T_1} x_1$$

$$A_{18} = -\delta_{M_1} x_1$$

$$A_{21} = -px_2$$

$$A_{22} = -f - K_N(1 - e^{-\delta_N x_{10}})$$

$$A_{24} = e$$

$$A_{25} = \frac{p_N x_2}{g_N + x_5}$$

$$A_{31} = r_1 x_2$$

$$A_{33} = -\frac{\theta m}{\theta + x_5} - \frac{ux_3 x_7}{k_k + x_5} + \frac{\beta_2 x_5}{k_2 + x_5} + \frac{jx_1}{k + x_1} - qx_1 - K_L(1 - e^{-\delta_L x_{10}}) + \left(\frac{v_L}{x_3}\right)$$

$$A_{34} = r_2 x_1$$

$$A_{44} = \frac{\alpha}{x_4} - \beta - K_C(1 - e^{-\delta_C x_{10}})$$

$$A_{53} = \frac{\omega x_5}{\xi + x_5}$$

$$A_{54} = \phi$$

$$A_{55} = -\mu_{I_2} + \left(\frac{v_{I_2}}{x_5}\right)$$

$$A_{56} = \lambda_{I_2 T_1}$$

$$A_{65} = \frac{\lambda_{T I_2} x_6}{x_5 + k_{I_2}}$$

$$A_{66} = -d_{T_1} - K_{T_1} (1 - e^{-\delta_{T_1} x_{10}})$$

$$A_{68} = \lambda_{T_1 M_1} T_0 \left(\frac{1}{x_8 + k_{M_1}} \right) \times \left(\frac{\left(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} \right) x_8}{\left(\left(\frac{\alpha_{12}}{d_{12}} \right) x_8 \right) + k_{I_{12}}} \right) \times \left(\frac{k_{I_{10}}}{k_{I_{10}} + \left(\left(\frac{\alpha_{10}}{d_{10}} \right) x_9 \right)} \right)$$

$$A_{71} = \frac{\lambda_{T_{reg}} T_0 \left(\frac{\alpha_1}{d_1} \right)}{\left(\left(\frac{\alpha_1}{d_1} \right) x_1 \right) + K_{T_\beta}}$$

$$A_{74} = w$$

$$A_{77} = -u_R + \frac{\left(\frac{p_R}{g_R + x_5} \right) \left(\frac{\alpha_1 x_1}{d_1} \right)}{\left(\left(\frac{\alpha_1}{d_1} \right) x_1 \right) + g_{T_\beta}} - K_R (1 - e^{-\delta_R x_{10}})$$

$$A_{88} = \left(\frac{s_1}{x_8} \right) - K_1 - \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1 x_1}{d_1} \right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6 x_1}{d_6} \right) \right) - K_{M_1} (1 - e^{-\delta_{M_1} x_{10}})$$

$$A_{89} = v$$

$$A_{98} = \left(\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1 x_1}{d_1} \right) + \lambda_2 \left(\frac{\alpha_6 x_1}{d_6} \right) \right)$$

$$A_{99} = \left(\frac{s_2}{x_9} \right) - K_2 - v - K_{M_2} (1 - e^{-\delta_{M_2} x_{10}})$$

$$A_{1010} = -\gamma_M$$

در بعضی از موارد که میزان دوز اعمال شده باید تا حدود معینی باشد، میتوان این ورودی را در چارچوب یک تابع اشباع بیان کرد، که با استفاده از آن فرم معادله شیمی‌درمانی به صورت زیر تغییر می‌یابد:

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_M M + \text{sat}(v_M(t), v_{M,max})$$

$$\text{sat}(v_M(t), v_{M,max}) = \begin{cases} v_M(t) & v_M(t) < v_{M,max} \\ v_{M,max} & v_M(t) > v_{M,max} \\ 0 & v_M(t) < 0 \end{cases}$$

بر همین مبنا، برای بکار بردن روش SDRE در خصوص آن می‌بایست از شیوه کنترل انتگرالی استفاده نمود که به شرح زیر است:

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_M M + u$$

$$\dot{v}_M = \zeta$$

$$u = \text{sat}(v_M(t), v_{M,max})$$

$$\dot{\tilde{X}} = A(\tilde{X})\tilde{X} + B(\tilde{X})\zeta$$

$$\tilde{X}^T = [X^T \quad v_M]$$

که در بالا ζ به عنوان ورودی مجازی این روش کنترلی می‌باشد.

اولین قدم برای ایجاد پایداری، انتخاب ماتریس‌های وزنی $Q(x)$ و $R(x)$ است به گونه‌ای که بطور مثال با انتخاب مقادیر بزرگ برای ماتریس $Q(x)$ باعث افزایش تأثیر ورودی کنترل می‌شود. ماتریس $R(x)$ نیز میزان اهمیت ورودی کنترلی را بیان می‌کند. هرچه مقدار $R(x)$ کوچک‌تر باشد، مقدار ورودی افزایش خواهد یافت.

$$Q(x) = \begin{bmatrix} 100 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$R(x) = 4 \times 10^{13}$$

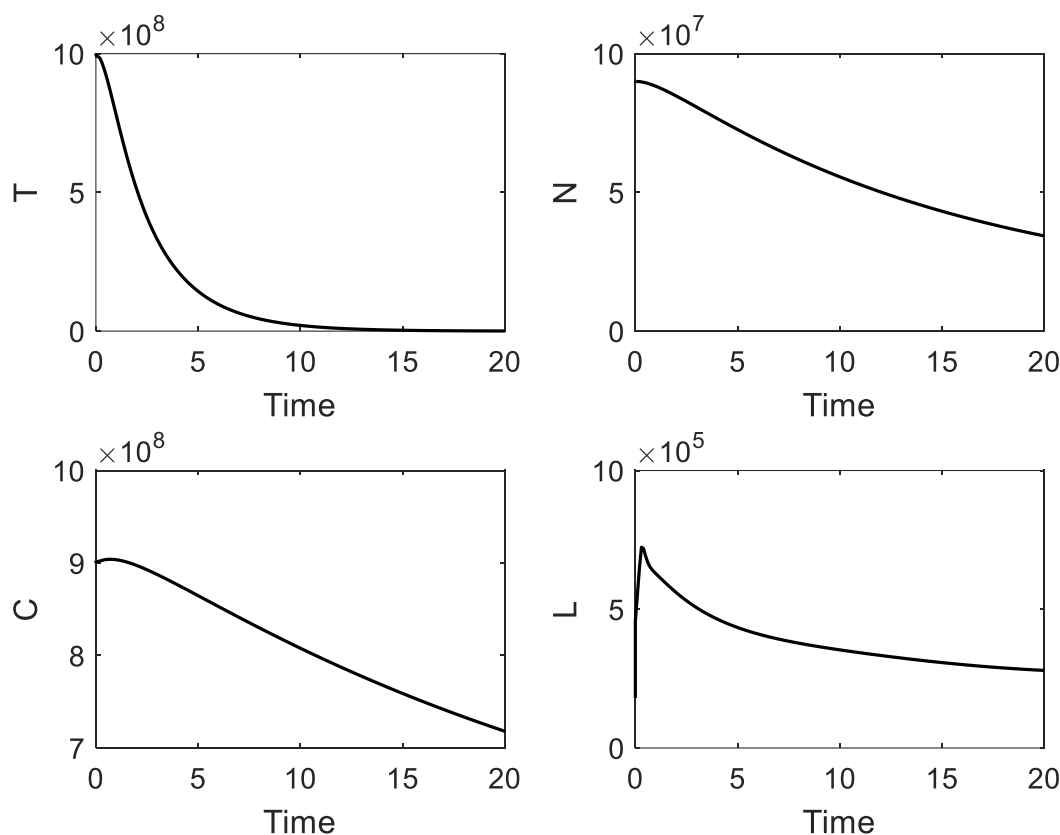
انتخاب ماتریس‌های وزنی کاملاً اختیاری بوده و بسته به تغییرات دینامیک سیستم بر حسب مقادیر مختلف آنها، می‌توان مقدار مناسب را استخراج نمود که این خود یکی از مزیت‌های استفاده از روش SDRE است.

۴-۳-۲ شبیه‌سازی و نتیجه‌گیری:

پس از آنکه ماتریس‌های وزنی انتخاب شدند، شبیه‌سازی را برای آنها در حالت شیمی‌درمانی و ایمنی-درمانی انجام داده و سپس به بررسی و تحلیل نتایج حاصل از آن پرداخته خواهد شد. برای بررسی دقیق‌تر تأثیر شیمی-ایمنی‌درمانی با استفاده از این روش کنترلی بر روی سیستم ایمنی بدن، سه مدل مختلف از آن در نظر گرفته شد. در اولین حالت، به بررسی تأثیر این روش بر روی یک سیستم کنترلی ضعیف پرداخته شد. بسته به تغییر هر کدام از پارامترهای d و l و s میتوان نوع سیستم ایمنی را تغییر

داد، که در اولین مدل با در نظر گرفتن مقادیر $d = 1.3$, $l = 2$, $s = 4 \times 10^{-2}$ برای سیستم ایمنی ضعیف، روش SDRE بر روی آن پیاده شد. در مدل بعدی مقادیر مربوط به مقاومت سیستم ایمنی بدن به $d = 1.6$, $l = 1.4$, $s = 8 \times 10^{-3}$ تغییر داده شد که نشان‌دهنده یک سیستم ایمنی متوسط بود. سپس به اعمال درمان کنترلی در خصوص آن پرداخته شد. در قسمت آخر نیز تأثیر درمان بر روی سیستم ایمنی قوی با پارامترهای $d = 2.1$, $l = 1.1$, $s = 5 \times 10^{-3}$ مورد بررسی قرار گرفت، و به تفسیر نتایج حاصل از شبیه‌سازی آن پرداخته شد. در پایان نیز نتایج حاصل از هر کدام شبیه‌سازی‌ها بررسی شده و با یکدیگر مقایسه شد.

روش کنترلی SDRE بر روی یک نمونه تصادفی ($d = 1.88$, $l = 1.81$, $s = 3.5 \times 10^{-2}$):



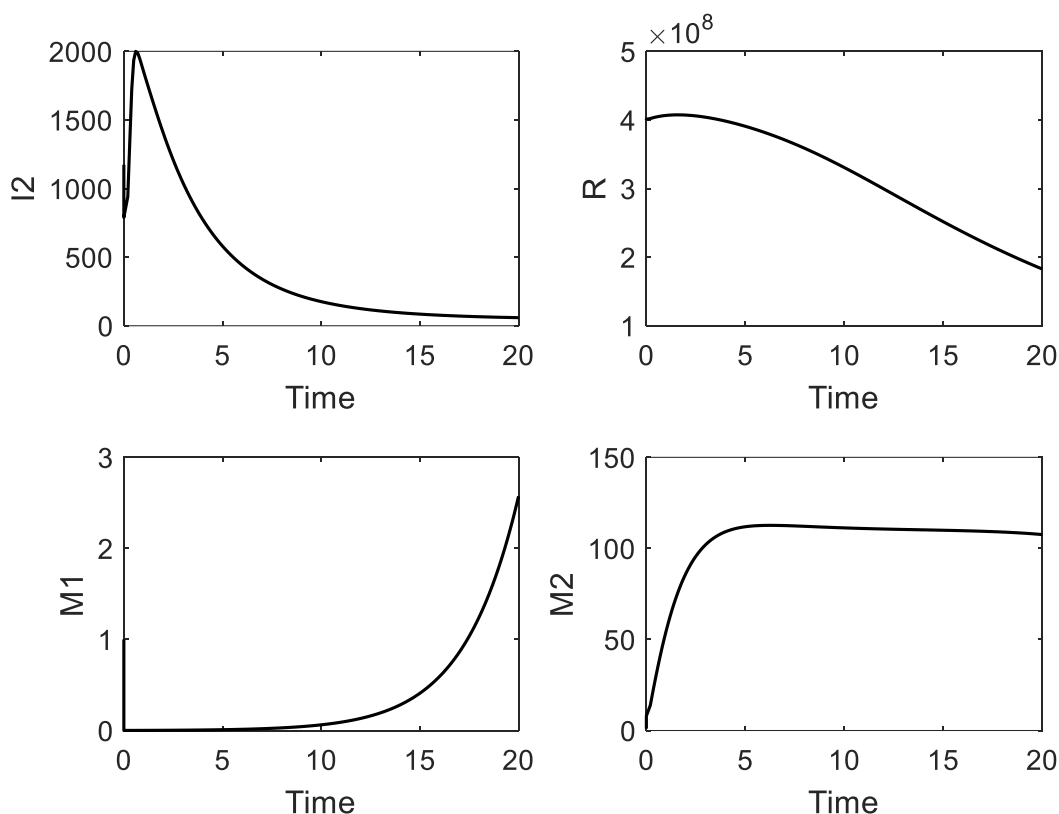
شکل (۱-۴) تغییرات جمعیت سلول‌های تومور و ایمنی با ورودی کنترلی SDRE

شکل بالا نشان‌دهنده رفتار سلول‌های سرطانی و ایمنی در حضور شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی با استفاده از روش کنترلی SDRE است. نحوه دارودهی در شیوه‌های درمانی بکار رفته به گونه‌ایست که میزان دارو برای کاهش سلول‌های سرطانی در شروع دوره درمانی بالا بوده و سپس با تکرار سیکل درمان میزان دارو کاهش یافته تا در نهایت تعداد این سلول‌ها به صفر برسد. هدف از استفاده از پروتکل درمانی بهینه برای سرطان این است؛ که میزان دوز دارو به نحوی تعیین شود که در عین کاهش بازه درمان، میزان سمیت دارو نیز حداکثر کاهش را داشته باشد. روش درمانی SDRE این امکان را می‌دهد که با انتخاب ماتریس‌های وزنی مناسب می‌توان به چنین نتیجه مطلوبی دست پیدا کرد. مقادیر اولیه برای هر سلول در ادامه آورده شده است. با کمک این شیوه می‌توان تا سلول‌های سرطانی را در مدت ۲۰ روز و با حداکثر دوز دارو به میزان ۱,۲ از بین برد.

$T = 10^9$ $N = 9 \times 10^7$ $L = 1.8 \times 10^5$ $R = 4 \times 10^8$ $C = 9 \times 10^8$ $I = 1173$ $T1 = 0$ $M1 = 1$ $M2 = 1$
 در این روش با میزان دوز ۰,۱ از شیمی‌درمانی دارودهی را شروع کرده و در ادامه با روش SDRE ورودی کنترلی سیستم بر مبنای قیود زیر تعیین شد.

میزان سلول‌های ایمنی (در هر مرحله و یا انتهای درمان) $\leq 0,15$ برابر میزان سلول‌های ایمنی در نقطه تعادل

ادامه نتایج شبیه‌سازی‌ها و میزان دارو و ورودی کنترلی بهینه در قالب نمودار میله‌ای، به ترتیب در شکل ۲-۴ و ۳-۴ آمده است.

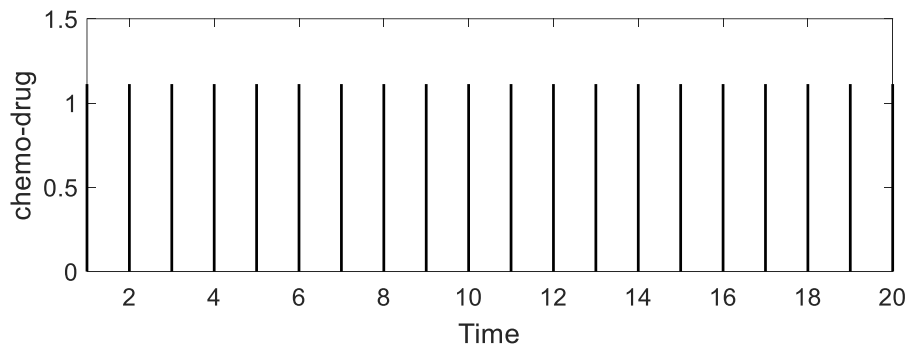
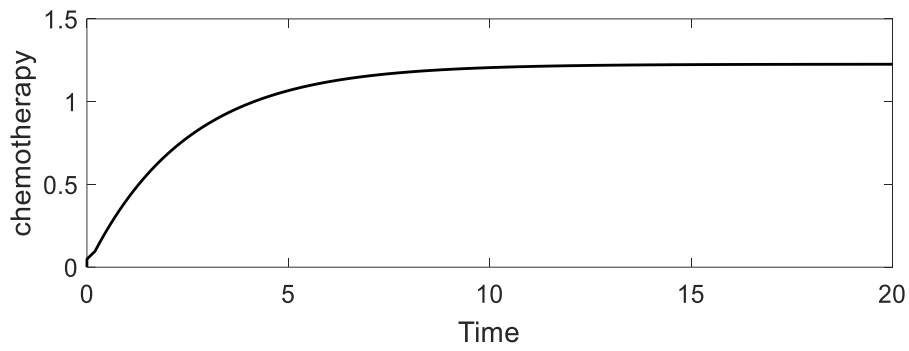


شکل (۲-۴) تغییرات جمعیت دیگر سلول‌های ایمنی با ورودی کنترلی SDRE

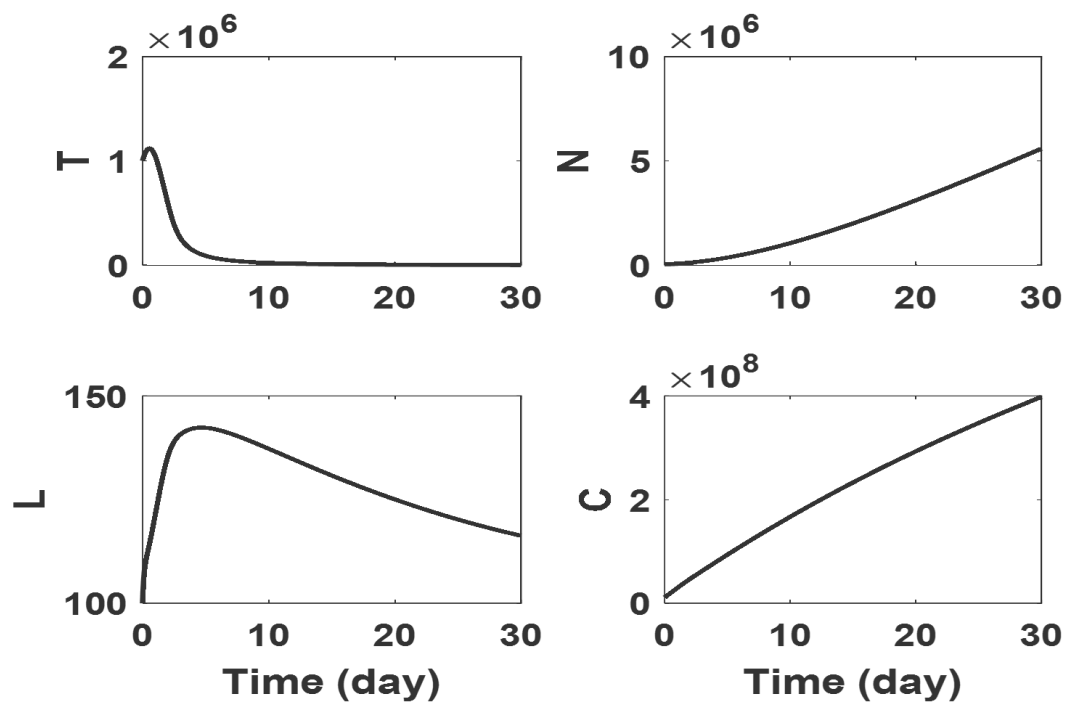
شکل (۳-۴) غلظت داروی شیمی‌درمانی و ورودی کنترلی شیمی‌درمانی در طول درمان

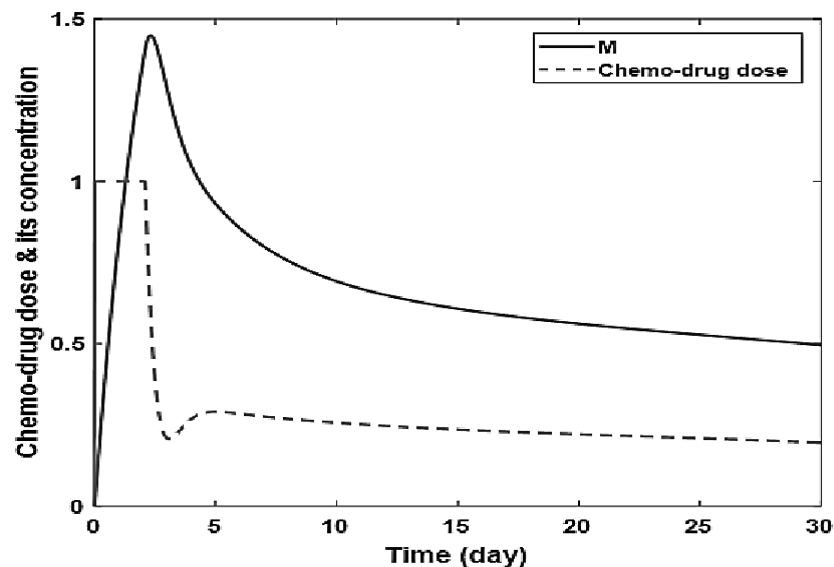
سیستم ایمنی ضعیف ($d = 1.3$ $l = 2$, $s = 4 \times 10^{-2}$):

در این قسمت به بررسی درمان با روش کنترلی در سیستم ایمنی ضعیف پرداخته شد. نمونه‌هایی از این سیستم ایمنی را غالباً در افراد مسن و یا افرادی که دچار نقصان سیستم ایمنی شده‌اند میتوان مشاهده کرد، لذا در اینجا فرض بر آن است که این سیستم ایمنی متعلق به یک فرد سالخورده با ضرایب



ایمنی $d = 1.3$ $l = 2$, $s = 4 \times 10^{-2}$ می‌باشد. شبیه‌سازی‌ها مطابق با این ضرایب در زیر آورده شده است:



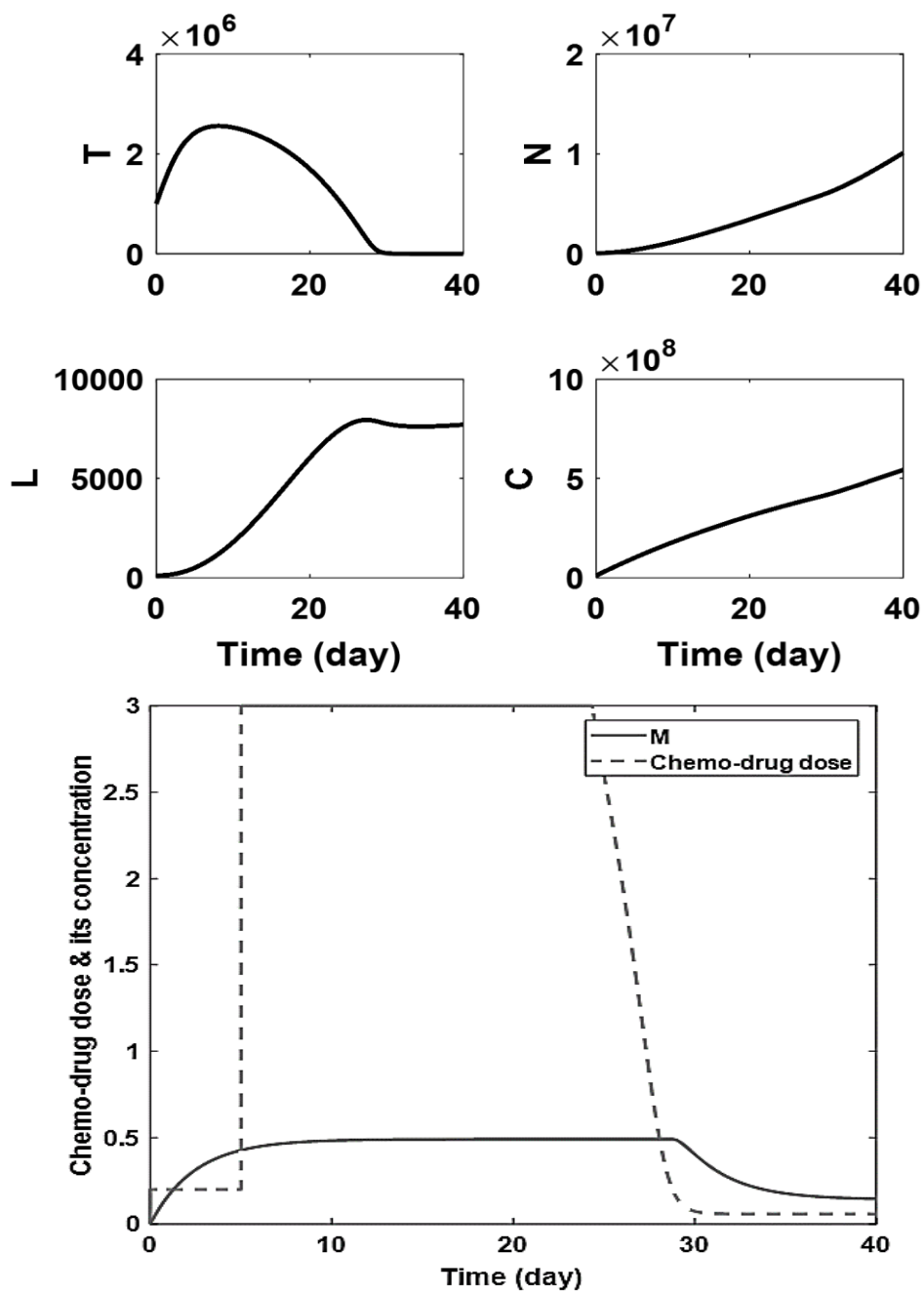


شکل (۴-۴) تغییرات سلول‌های تومور و ایمنی در حضور ورودی کنترلی درمان در سیستم ایمنی ضعیف (بالا) دوز دارو و غلظت داروی شیمی‌درمانی (پایین)

به منظور جلوگیری از اثرات مخرب شیمی‌درمانی به خصوص زمانی که قدرت سیستم ایمنی بدن از حد طبیعی آن پایین‌تر بوده، می‌بایست میزان دوز ورودی از دارو را به گونه‌ای تنظیم نمود تا در حین حفظ سلامت بیمار و کمک به سایر سلول‌های ایمنی جهت بازسازی، میزان سلول‌های سرطانی را در یک دوره درمان بهینه به صفر رساند. بدین منظور در ابتدای درمان همانطور که در شکل ۴-۴ (پایین) پیداست، میزان دارو را تا حد مجازی افزایش داده تا از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری شود، سپس با ورود ایمنی‌درمانی به چرخه درمان و به تبع آن افزایش سلول‌های ایمنی، سبب کاهش بیشتر در سلول‌های تومور شده، این در حالی است که سایر سلول‌ها در مقدار طبیعی خود باقی می‌مانند.

سیستم ایمنی متوسط ($d = 1.6, l = 1.4, s = 8 \times 10^{-3}$):

پس از بررسی سیستم ایمنی ضعیف، حال به بررسی سیستم ایمنی متوسط یا متعادل پرداخته خواهد شد. این سیستم ایمنی که با ضرایب $d = 1.6, l = 1.4, s = 8 \times 10^{-3}$ مشخص شده است، در واقع نمایانگر یک سیستم متعادل در مقابله با بیماری‌ها از جمله سرطان است. آنچه که از این نوع سیستم ایمنی انتظار می‌رود آن است که بسته به درجه بیماری می‌تواند بر آن پیروز شده و غلبه نماید و یا از آن شکست خورده و رو به تحلیل رود. از بین رفتن توان ایمنی ایجاب می‌نماید تا با انتخاب یک درمان مناسب از پیشروی این امر جلوگیری نمود. با مطالعه رفتار سیستم ایمنی در سیستم‌های زیستی همانند بدن انسان، میتوان دریافت که سن و شرایط بیولوژیکی افراد به عنوان یک فاکتور مهم در تعدیل یا استحکام آن به شمار می‌رود. از این رو سیستم ایمنی با ضرایب بالا به بیماری اختصاص داده شده است که در روزهای آخر بارداری خود به سر برده و ۵ روز تا تولد فرزند باقی مانده است. شبیه‌سازی‌ها نیز پیرامون درمان آن انجام شده است:



شکل (۴-۵) تغییرات سلول‌های تومور و ایمنی در حضور ورودی کنترلی درمان در سیستم ایمنی متوسط (بالا) دوز دارو و غلظت داروی شیمی‌درمانی (پایین)

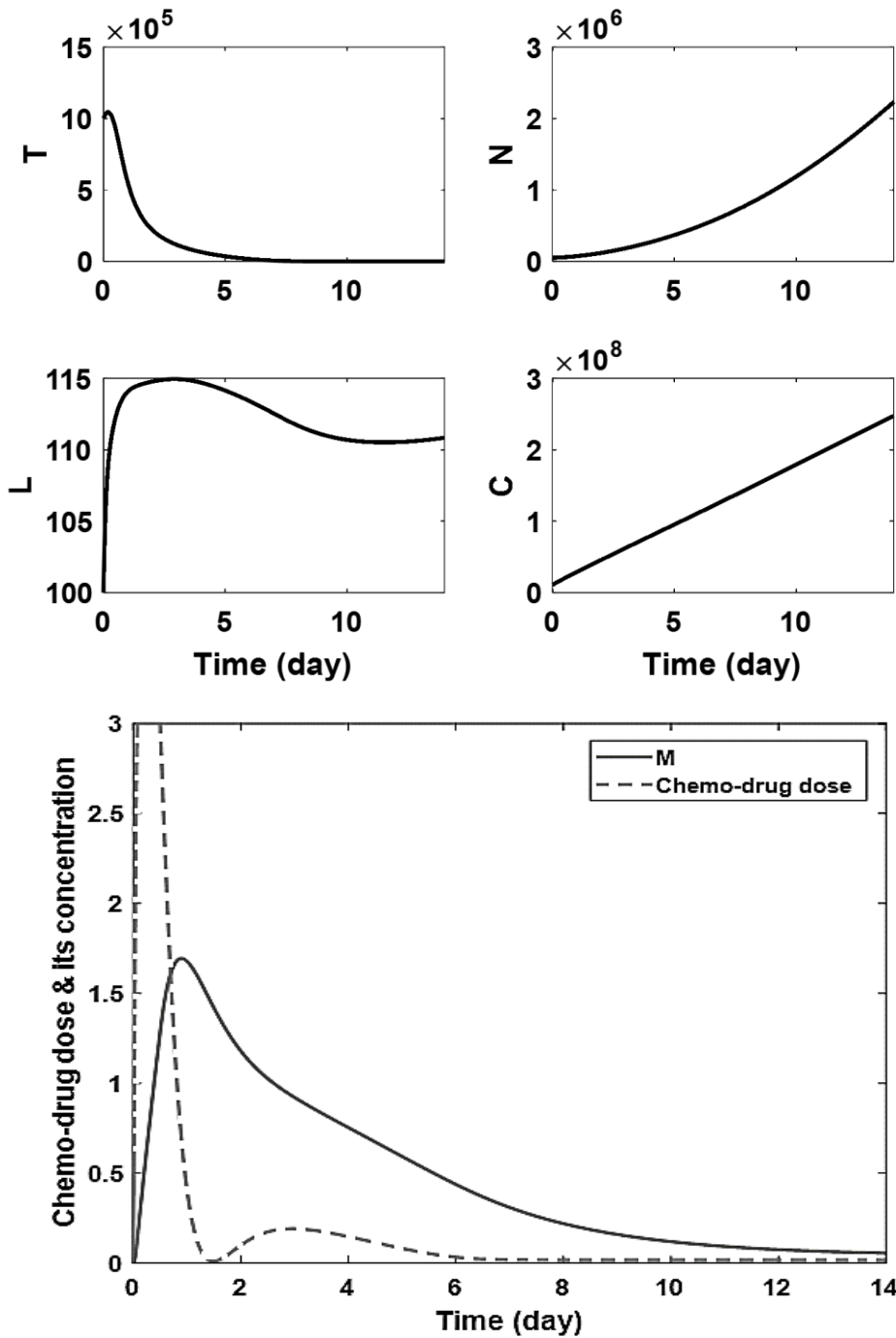
به دلیل شرایط خاص بیمار و همچنین کاهش تأثیرات منفی بر روی جنین سعی شده است تا در هنگام بارداری میزان دوز شیمی‌درمانی از حد مجازی تجاوز نکند، پس از بارداری نیز برای بازیابی سلامت بیمار میزان دوز تا حد معینی افزایش داده شده است. محدودیت‌ها و مقادیر آنها در زیر آورده شده است:

$$v_{M,max} = \begin{cases} 0.2 & \text{(قبل از تولد نوزاد)} \\ 3 & \text{(بعد از تولد نوزاد)} \end{cases}$$

بهبودی مادر باید در کنار حفظ سلامت جنین در دوران بارداری صورت گیرد. از این رو در ۵ روز باقیمانده که همزمان با آغاز شیمی‌درمانی است، سعی شده است که از حداقل میزان دوز دارو در کنار مؤثر بودن آن استفاده شود. پس از اتمام دوران بارداری و عادی شدن شرایط، میزان دارو تا ۳ افزایش داده شد. همانطور که مشاهده میشود با اعمال شیمی‌درمانی در عین در نظر گرفتن محدودیت‌ها و با استفاده از روش کنترلی، بیمار طی ۴۰ روز سلامتی خود را بازیافت.

سیستم ایمنی قوی ($d = 2.1, l = 1.1, s = 5 \times 10^{-3}$):

در مورد آخر به سیستم ایمنی قوی با مشخصات پارامتری $d = 2.1, l = 1.1, s = 5 \times 10^{-3}$ پرداخته شد. در این گونه سیستم‌ها به دلیل توانایی بالا در مقابله با سرطان، اغلب از میزان دوز کمتری در درمان استفاده می‌شود. آنچه در خصوص این سیستم‌ها حائز اهمیت است، آن است که آنها خود می‌توانند همانند یک درمان جانبی در کنار سایر درمان‌ها بکار روند. این سیستم‌ها به دلیل داشتن پتانسیل بالا قادر خواهند بود تا با میزان دوز کمتر یا در مدت زمان کوتاه‌تر سلول‌های سرطانی را نابود کنند. با توجه به ویژگی‌های این سیستم‌ها و انطباق آنها با سیستم ایمنی افراد، آنها را میتوان در بیمارانی که در گروه سنی پایین‌تر قرار دارند و افراد جوان یافت. شبیه‌سازی‌های مربوط به درمان و نتایج آنها به شرح زیر است:



شکل (۴-۶) تغییرات سلول‌های تومور و ایمنی در حضور ورودی کنترلی درمان در سیستم ایمنی قوی (بالا) دوز دارو و غلظت داروی شیمی‌درمانی (پایین)

با انتخاب میزان حداکثر دوز در شروع درمان، سعی شده است تا رشد سلول‌های سرطانی در روزهای اول متوقف شود. پس از آن میزان دوز دارو تا حداقل مقدار خود بر پایه روش کنترلی انتخابی، کاهش یافت. در این میان نیز به دلیل قدرت بالای سیستم ایمنی کاهش روند رشد سلول‌های سرطانی در این بازه قابل مشاهده است؛ که در نهایت با ادامه شیمی‌درمانی طی ۱۴ روز این تعداد به صفر رسید.

روش SDRE یک روشی کنترلی بر پایه کنترل بهینه است که در آن با تنظیم ماتریس‌های وزنی، میزان دارودهی تا حد زیادی کاهش یافته به طوری که طول درمان و اثر سمیت دارو نیز متناسب با آن کاهش می‌یابد. از آنجا که این روش با خطی‌سازی دینامیک غیرخطی سیستم‌ها همراه است، لذا در ابتدا به خطی‌سازی معادلات موجود پیرامون نقطه تعادل بدون تومور پرداخته شده سپس با انتخاب این پروتکل درمانی به بررسی رفتار سیستم پرداخته به گونه‌ای که با استفاده از یک دوره شیمی‌درمانی و ایمنی-درمانی بهینه، سیستم حول این نقطه به پایداری رسیده و پس از آن می‌توان دارودهی را متوقف ساخت. همانطور که در قبل هم اشاره شد این روش دارای انعطاف‌پذیری بیشتری نسبت به سایر روش‌های کنترلی بوده و همچنین به دلیل وابستگی به شرایط اولیه، می‌توان با انتخاب یک گزینه مطلوب برای این منظور، پاسخ مناسبی دریافت نمود. از آنجا که هدف از طراحی پروتکل‌های درمانی مختلف برای سرطان کاهش این سلول‌ها در پایان سیکل درمانی به همراه کاهش اثرات مخرب دارو است، این امر باید به گونه‌ای انجام شود که سطح سلول‌های طبیعی بدن از مقدار طبیعی خود در این دوره کاهش و یا افزایش نیابد. این روش این امکان را می‌دهد تا با در نظر گرفتن این محدودیات بتوان در عین حال یک روش درمانی بهینه را طراحی نمود.

آنچه در نتایج شبیه‌سازی‌ها به وضوح دیده می‌شود کاهش سلول‌های سرطانی در کنار باقی نگه داشتن سلول‌های ایمنی و دیگر سلول‌ها در سطح طبیعی خود است؛ که خود منطبق بر مطالب گفته شده در بالاست.



نتایج

۵. فصل پنجم

۵-۱ جمع بندی:

سرطان بیماری است که از تکثیر و رشد غیرطبیعی سلول‌های بدن و یا بخشی از یک بافت بدن تا ایجاد یک توده یا تومور به وجود می‌آید. شیوع روزافزون این بیماری قربانیان زیادی در پی داشته؛ که یکی از علل این ناکامی‌ها، نیافتن یک روش درمانی قطعی و مناسب برای آن است. دیگر دلایل آن را میتوان تجویز نامناسب ورودی‌های مربوط به هر روش درمانی و همچنین اعمال آنها در زمان نامناسب و یا برگزیدن روشی نادرست در ترکیب درمان‌ها دانست.

از آنجاکه سیستم سرطان پیچیده بوده و در تعاملات با آن سلول‌های بیشماری دخیل هستند، لذا مدل کردن تمامی این واکنش‌ها تقریباً ناممکن بوده و پیاده کردن آن به آسانی صورت نمی‌پذیرد. از این رو تنها بخش مهمی از این تعاملات مورد بررسی و مدل‌سازی قرار گرفتند. استفاده از مدل‌سازی ریاضی دید وسیع‌تری به دانشمندان بخشید تا به کمک آن بتوانند علاوه بر نحوه رشد سرطان و تقابل آن با سلول‌های ایمنی به بررسی درمان و تأثیر آن بر عملکرد سیستم سرطان بپردازند. به‌طور کلی مدل‌سازی ریاضی تومور و روش‌های درمانی موسوم به آن بر اساس معادلات ریاضی به سه روش مختلف که برای مراحل گوناگون صورت می‌پذیرد به شرح زیر است:

- معادلات دیفرانسیل پاره‌ای
- معادلات دیفرانسیل معمولی
- مدل‌های چندمقیاسی

از محدودیت‌های مدل‌سازی میتوان به این موضوع اشاره داشت که به منظور دقیق‌تر نمودن مدل‌سازی ریاضی سرطان اگر بخواهیم آن را در سطوح مختلف میکروسکوپی و یا میکروسکوپی بررسی کنیم، طبیعتاً باید از سیستم معادلات جداگانه‌ای استفاده نمود چرا که تغییرات سلولی با تغییرات زیرسلولی بسیار متفاوت از هم بوده و هرکدام دارای بعد زمانی مستقلی می‌باشند که این امر خود دلیلی بر دشواری و پیچیدگی مدل‌سازی سرطان است. از طرفی نیز ضرورت مدل‌سازی را میتوان به دلیل آنکه وجوه بسیاری از سرطان ناشناخته باقی مانده و نتایج حاصل از آزمایشات درون‌جانداری (in vivo) آن‌چنان قابل قبول نمی‌باشد، دانست. علاوه بر آن مدل‌سازی این امکان را می‌دهد تا با استفاده از روشی سیستماتیک و بدون آنکه روش درمانی عملاً بکار برده شود، با تحلیل و مقایسه نتایج حاصل از آن با دیگر روش‌ها، نتایج مطلوبی به دست آید.

شبیه‌سازی سرطان که گاهی به دنبال مدل‌سازی ریاضی آن اتفاق می‌افتد، نمایشی از تغییر رفتار دینامیک سیستم در حضور و یا بدون حضور درمان، در قالب نمودار است که اصولاً در نرم‌افزارهای مخصوصی مانند Matlab انجام می‌پذیرد. شبیه‌سازی‌ها عموماً با هدف پیش‌بینی پاسخ بیمار به روش‌های درمانی مختلف و انتخاب بهترین روش درمانی و همچنین در گونه‌های خاصی از سرطان که ادامه روند درمان

اصولاً با ریسک خاصی همراه است، با پیش‌بینی رشد تومور، جراح را در جهت این امر که آیا برداشتن توده سرطانی می‌تواند اثر مثبتی در طول عمر بیمار داشته باشد یا خیر، یاری می‌رساند. پس از انجام شبیه‌سازی‌ها برای انواع شیوه‌های درمانی در گونه‌های مختلف سرطان، آنچه از تحلیل نتایج آنها حاصل می‌شود آن است که هر نوع سرطان بسته به نوع و میزان شدت آن، مقادیر مختلفی از یک درمان را می‌پذیرد، حال آنکه با افزایش میزان دارو، سمیت و اثرات سوء آن نیز بر دیگر سلول‌ها افزایش می‌یابد. با مطالعه کارهای پیشینیان در این زمینه، بخصوص آن دسته که منطبق با نتایج آزمایشگاهی پیش رفتند، این اصل استنباط شده است که در هر مرحله از پیشروی درمان به خصوص شیمی‌درمانی، باید دقت نمود که غلظت سلول‌های ایمنی بدن از حد معینی کاهش نیابند، زیرا همواره باید به ظرفیت و تحمل بیمار در خصوص هرگونه تغییر در روند دارودهی توجه داشت. به‌دنبال اثرات منفی این روش‌ها، تنها استفاده از حد مشخصی از دارو مجاز است. در واقع میزان داروی وارد شده باید به میزانی باشد که کمترین عوارض جانبی را داشته و از طرف دیگر بیشترین نرخ را در سلول سرطانی از بین ببرد. همچنین، به دلیل وجود این عوارض و از سوی دیگر اثرات مقاومت دارویی که به دنبال استفاده طولانی‌مدت از یک رژیم درمانی خاص اتفاق می‌افتد، باید طول دوره درمانی تا حد ممکن کوتاه باشد.

پاسخ به این‌گونه از پروتکل درمانی تنها با ارائه یک روش کنترلی برطرف می‌شود. آنچه که در فصل ۴ پیرامون آن پرداخته شد، ارائه الگویی درست و مناسب از یک برنامه شیمی-ایمنی‌درمانی با استفاده از یک روش کنترلی بهینه بود به‌طوری که در پایان بازه درمان، جمعیت سلول‌های سرطانی با داشتن کمترین عوارض از دارو بر روی دیگر سلول‌ها به صفر رسیدند. در ابتدای همین فصل اشاره‌ای بر دیگر روش‌های کنترلی موجود شده و به بررسی مکانیسم اثر، مزایا و معایب آنان در مقایسه با دیگر روش‌ها پرداخته شد.

با بررسی روش‌های مختلفی کنترلی می‌توان دریافت که برای تسریع در برنامه درمان به همراه حداقل-سازی دوز دارو به نحوی که کمترین میزان اثرات جانبی را به همراه داشته باشد، روش کنترلی بهینه بهتر و دقیق‌تر عمل خواهد کرد. از این رو با انتخاب این روش می‌توان کیفیت درمان را در بیماران بهبود بخشید به گونه‌ای که میزان دارو و بازه درمان نسبت به هرکدام از روش‌های درمانی به تنهایی حداقل شده است.

۵-۲ نتیجه‌گیری:

در این پژوهش، سعی بر آن بود تا از دو روش درمانی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی به همراه ترکیب آنها در درمان سرطان استفاده شود. روش شیمی‌درمانی اعمال شده به صورت دوره‌ای بوده، به گونه‌ای که از میزان ۵ میلی‌گرم دوز دارو به فواصل زمانی ۵ روز استفاده شده و در این میان به مدت هر ۵ روز به بیمار استراحت داده شده است تا سلول‌های سالم مجدداً فرصت بازسازی داشته باشند. بعد از آنکه دوره

شیمی‌درمانی در مدت ۴۵ روز کامل شد نتایج حاکی از آن بود که بیمار طی ۴۲ روز به سلامت کامل خود دست یافت. استفاده از این روش شیمی‌درمانی موسوم به شیمی‌درمانی پالسی باعث خواهد شد تا یک دوز ثابت از دارو به فواصل زمانی معینی به بیمار داده شود به گونه‌ای که در این میان سلول‌های سرطانی فرصت رشد مجدد را نخواهند داشت. البته باید توجه داشت که میزان دوز دارو به نحوی انتخاب شود که سلول‌های سالم بیمار از حد مجازی کاهش نیابند.

پس از بررسی شیمی‌درمانی به تنهایی، ایمنی‌درمانی نیز به صورت جداگانه بر روی بیمار اعمال شد. در این روش از دو منبع ایمنی‌درمانی با سلول‌های لنفوسیت تی و اینترلوکین-۲ بهره گرفته شد. نحوه دارودهی به این صورت که هر دو منبع بطور همزمان و به مدت هر ۳۰ روز به بیمار تزریق می‌شدند، انجام داده شد. این روش درمانی نیز مشابه شیمی‌درمانی به صورت دوره‌ای در یک دوز ثابت تکرار شد. در انتها نتیجه شبیه‌سازی‌ها حاکی از آن بود که این درمان به تنهایی قادر به حذف سلول‌های سرطانی نمی‌باشد.

بدین جهت سعی شد تا این روش درمانی در ترکیب با شیمی‌درمانی بکار برده شود و نتایج حاصل از آن با هر کدام از این درمان‌ها که مستقلاً به کار برده شد، مقایسه گردید. در این روش به دلیل آنکه از سه منبع بیرونی برای درمان کمک گرفته می‌شد لذا سعی شد تا حد ممکن میزان دوز هر داروی تزریقی را کمتر نموده تا بدین سبب در عین افزایش بازدهی درمان، از عوارض احتمالی آن نیز جلوگیری به عمل آید. همانطور که انتظار می‌رفت با بکارگیری این دو روش درمانی در کنار یکدیگر، شیمی‌درمانی باعث کاهش سلول‌های سرطانی شده و از طرف دیگر ایمنی‌درمانی خود باعث افزایش میزان سلول‌های ایمنی و به دنبال آن تأثیر بیشتر بر روی از بین رفتن جمعیت سلول‌های سرطانی را داشته است.

نیاز به یک برنامه درمانی بهینه از آنجا آغاز شد که حتی با وجود بکار بردن ترکیب‌درمانی، به دلیل وجود اثراتی همچون مقاومت دارویی، دوران نهفتگی تومور و بازگشت سرطان و از طرفی توان تحمل این بیماری که در بیماران مختلف متفاوت بود، ایجاب نمود تا یک پروتکل درمانی شامل دوز بهینه‌ای از هر دارو که ترجیحاً بطور مستقل بوده و وابسته به پارامترهای درمانی خاصی نباشد، معرفی گردد. رعایت این اصول را می‌توان در روش‌های کنترلی مختلفی متناسب با درمان مشاهده نمود، بطور مثال در روش کنترلی تطبیقی مدل مرجع، وابستگی به پارامترهای درمانی خاص، برای فرآیند درمان تا حد زیادی برطرف شده است.

با بررسی سایر روش‌ها بدین منظور این نتیجه به دست آمد که انتخاب دو روش کنترلی بهینه LQR و SDRE می‌تواند ما را در جهت این امر یاری نماید.

در ابتدا با توجه به ویژگی‌های روش LQR و همچنین دینامیک غیرخطی سرطان، تلاش شد تا از این روش برای حل مسائل درمانی بهینه استفاده شود. اما از آنجاکه این روش برای سیستم‌های خطی کاربرد دارد، تحقیقات زیادی مبنی بر تعمیم آن به سیستم‌های کاملاً غیرخطی انجام شد، که در این میان

گروهی از دانشمندان روشی را توسعه دادند که در آن معادلات ریکاتی، تابعی از حالت‌ها بود. این روش که با نام معادله ریکاتی وابسته به حالت در میان رویکردهای کنترل بهینه جای گرفت، با خطی‌سازی سیستم غیرخطی و انتخاب ماتریس‌های وزنی با ضرایب وابسته به حالت همراه بود که در انتها معادله ریکاتی جبری وابسته به حالت برای حل آنها استفاده می‌شد.

تعدادی از دانشمندان نیز نشان دادند که طرح کنترلی SDRE برای مسائل کنترل بهینه غیرخطی زمان نامحدود در حالت چندمتغیره به طور موضعی و مجانبی پایدار، و برای حالت اسکالر بهینه بوده، ضمن آنکه این روش نسبت به تغییر پارامترها نیز مقاوم است.

با انتخاب این روش درمانی به وضوح نشان داده شده است که با حداقل سازی دوز دارو به نحوی که مکانیسم اثر آن بر روی سلول‌های سرطانی پایدار باشد و باقی بماند، در یک دوره کوتاه‌مدت درمان میتوان به هدف مطلوب دست یافت. کارآمدی این روش در عین سادگی طراحی آن، باعث شد تا بتوان الگوهای متنوع‌تری را در انتخاب ماتریس‌های وزنی وابسته به حالت بکار برد تا میزان کارایی آن را در حالت‌های مختلف سنجید. این روش با ۰,۱ میزان از دوز دارو شروع شده و سپس ورودی کنترلی به نحوی اعمال شد که در هر مرحله از درمان با به روز شدن مقادیر آن تحت تأثیر بهره فیدبک کنترلی، به مدت ۲۰ روز و هر روز با مقدار حداکثر ۱,۲ از دوز دارو به بیمار وارد می‌شد. نتایج این روش نشان داد که پس از اتمام دوره درمانی، بیمار به بهبودی کامل دست یافته و سرطان به دلیل اصلاح دینامیک آن با استفاده از ورودی، قابلیت بازگشت را نخواهد داشت.

۵-۳ پیشنهادات:

از آنجا که این روش وابسته به شرایط اولیه می‌باشد، لذا برای دقیق‌تر نمودن نتایج و انطباق آن با داده‌های آزمایشگاهی می‌بایست از روش‌ها و تجهیزات گوناگونی برای این امر بهره جست که در عمل به لحاظ استفاده آن در هر مرحله زمانی مناسب نمی‌باشد. بدین منظور میتوان از رویت‌گر SDRE به منظور برطرف ساختن آن استفاده نمود.

از سوی دیگر به دلیل آنکه تحلیل پایداری و عملکرد این روش در یک محیط قطعی و بدون نویز یا اغتشاش صورت گرفته است، باید توجه داشت که در عمل، وجود نامعینی و نویز غیر قابل اجتناب است؛ که برای غلبه بر چنین وضعیتی میتوان از فیلتر استفاده نمود، که از نمونه‌های آن، استفاده از رویت‌گر فیلتر کالمن و یا کالمن-باسی است.

این روش به دلیل آنکه در هر گام زمانی محاسبه و به روز می‌شود، زمان‌بر بوده و برای بکاربردن آن در مسائل آن‌لاین مشکل‌ساز خواهد بود، لذا با در نظر گرفتن روش‌های مختلفی همچون thteta-D میتوان مشکلات این امر را تا حد مؤثری کاهش داد.

- [1] ارائه پروتکل شیمی درمانی بهینه برای ... میترا & ... بهاره, غفاری, نظری, بهناز, بهمنی, غفاری (2015). SDRE درمان سرطان با در نظر گرفتن متاستاز با استفاده از کنترل بهینه مهندسی مکانیک مدرس 14(10), 139-149.. (n.d.).
- [2] Alameddine, A. K., Conlin, F. T., Binnall, B. J., Alameddine, Y. A., & Alameddine, K. O. (2018). How do cancer cells replenish their fuel supply?. *Cancer Reports*, 1(1), e1003. (n.d.).
- [3] Alameddine, A. K., Conlin, F., & Binnall, B. (2018). An Introduction to the Mathematical Modeling in the Study of Cancer Systems Biology. *Cancer informatics*, 17, 1176935118799754. (n.d.).
- [4] Albert, A., Freedman, M., & Perelson, A. S. (1980). Tumors and the immune system: the effects of a tumor growth modulator. *Mathematical Biosciences*, 50(1-2), 25-58. (n.d.).
- [5] Alexis, F., Pridgen, E. M., Langer, R., & Farokhzad, O. C. (2010). Nanoparticle technologies for cancer therapy. In *Drug delivery* (pp. 55-86). Springer, Berlin, Heidelberg. (n.d.).
- [6] Alkama, M., Larrache, A., Rachik, M., & Elmouki, I. (2018). Optimal duration and dosage of BCG intravesical immunotherapy: A free final time optimal control approach. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41(5), 2209-2219. (n.d.).
- [7] André, T., Colin, P., Louvet, C., Gamelin, E., Bouche, O., Achille, E., ... & Boutan-Laroze, A. (2003). Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer:. (n.d.).
- [8] Aogo, R., & Nyabadza, F. (2018). Modelling the dynamics of HIV-related non-Hodgkin lymphomas in the presence of HIV treatment and chemotherapy. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41(18), 8385-8406. (n.d.).
- [9] Arash Pourhashemi, Sara Haghghatnia, Reyhaneh Kardehi Moghaddam and Nafise Mollaei, . Designing Nonlinear Feedback Control for Controlling Tumor Growth. *Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology*, (21): 4085-4089. (n.d.).
- [10] Araujo, R. P., & McElwain, D. S. (2004). A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. *Bulletin of mathematical biology*, 66(5), 1039-1091. (n.d.).
- [11] Babaei, N., & Salamci, M. U. (2015). Personalized drug administration for cancer treatment using model reference adaptive control. *Journal of theoretical biology*, 371, 24-44. (n.d.).
- [12] Babaei, N., Salamci, M. U., & Çimen, T. (2015). State dependent Riccati equation controlled drug delivery for mixed therapy of cancer treatment. *IFAC-PapersOnLine*, 48(25), 265-270. (n.d.).

- [13] Bajzer, Z., Marušić, M., & Vuk-Pavlović, S. (1996). Conceptual frameworks for mathematical modeling of tumor growth dynamics. *Mathematical and computer modelling*, 23(6), 31-46. (n.d.).
- [14] Barillot, E., Calzone, L., Hupe, P., Vert, J. P., & Zinovyev, A. (2012). *Computational systems biology of cancer*. CRC Press. (n.d.).
- [15] Bates, S. E., Berry, D. A., Balasubramaniam, S., Bailey, S., LoRusso, P. M., & Rubin, E. H. (2015). *Advancing clinical trials to streamline drug development*. (n.d.).
- [16] Bellomo, N., & Adam, J. A. (1997). *A Survey of Models for Tumor Immune Systems Dynamics*. Birkhäuser. (n.d.).
- [17] Bellomo, N., & Delitala, M. (2008). From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells. *Physics of Life Reviews*, 5(4), 183-206. (n.d.).
- [18] Bennett, S., Carbone, F., Karamalis, F., Miller, J., Heath, W.R., 1997. Induction of a CD8+ cytotoxic T lymphocyte response by cross-priming requires cognate CD4+ T cell help. *J. Exp. Med.* 186(1), 65–70. (n.d.).
- [19] Byrne, H. M., & Chaplain, M. A. (1996). Modelling the role of cell-cell adhesion in the growth and development of carcinomas. *Mathematical and Computer Modelling*, 24(12), 1-17. (n.d.).
- [20] Castiglione, F., & Piccoli, B. (2006). Optimal control in a model of dendritic cell transfection cancer immunotherapy. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68(2), 255-274. (n.d.).
- [21] Chaplain, M. A. (2008). Modelling aspects of cancer growth: insight from mathematical and numerical analysis and computational simulation. In *Multiscale Problems in the Life Sciences* (pp. 147-200). Springer, Berlin, Heidelberg. (n.d.).
- [22] Chien, T. L., Chen, C. C., & Huang, C. J. (2009). Feedback linearization control and its application to MIMO cancer immunotherapy. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 18(4), 953-961. (n.d.).
- [23] Clare, S. E., Nakhlis, F., & Panetta, J. C. (2000). Molecular biology of breast metastasis The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2(6), 430. (n.d.).
- [24] d’Onofrio, A., Ledzewicz, U., Maurer, H., & Schättler, H. (2009). On optimal delivery of combination therapy for tumors. *Mathematical biosciences*, 222(1), 13-26. (n.d.).
- [25] De Boer, R. J., & Hogeweg, P. (1985). Tumor escape from immune elimination: simplified precursor bound cytotoxicity models. *Journal of theoretical biology*, 113(4), 719-736. (n.d.).
- [26] De Boer, R. J., Hogeweg, P., Dullens, H. F., De Weger, R. A., & Den Otter, W. (1985). Macrophage T lymphocyte interactions in the anti-tumor immune response: a mathematical model. *The journal of immunology*, 134(4), 2748-2758. (n.d.).
- [27] de Pillis, L. G., Gu, W., & Radunskaya, A. E. (2006). Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of theoretical biology*, 238(4), 841-862. (n.d.).

- [28] de Pillis, L. G., Gu, W., Fister, K. R., Head, T. A., Maples, K., Murugan, A., ... & Yoshida, K. (2007). Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209(1), 292-315. (n.d.).
- [29] de Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., & Wiseman, C. L. (2005). A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer research*, 65(17), 7950-7958. (n.d.).
- [30] de Pillis, L., Renee Fister, K., Gu, W., Collins, C., Daub, M., Gross, D., ... & Preskill, B. (2009). Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 10(3), 165-184. (n.d.).
- [31] Del Vecchio, D., & Murray, R. M. (2015). *Biomolecular feedback systems*. Princeton, NJ: Princeton University Press. (n.d.).
- [32] DeLisi, C., & Rescigno, A. (1977). Immune surveillance and neoplasia—I a minimal mathematical model. *Bulletin of mathematical biology*, 39(2), 201-221. (n.d.).
- [33] Dewangga, B. R., Nugroho, H. A., & Herdjunanto, S. (2018, October). Toward Cancer Antiangiogenic Therapy: A Strategy for Determining Optimal Inhibitor Dose Level Based on Mathematical Model. In 2018 1st International Conference on Bioinformatics, Biotechn. (n.d.).
- [34] Dey, B. S., Bera, M. K., & Roy, B. K. (2018, July). Super Twisting Sliding Mode Control of Cancer Chemotherapy. In 2018 15th International Workshop on Variable Structure Systems (VSS) (pp. 343-348). IEEE. (n.d.).
- [35] Eftimie, R., Bramson, J. L., & Earn, D. J. (2011). Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of mathematical biology*, 73(1), 2-32. (n.d.).
- [36] El-Garawany, A. H., Karar, M. E., & El-Brawany, M. A. (2017, November). Embedded drug delivery controller for cancer chemotherapy under treatment constrains. In 2017 Intl Conf on Advanced Control Circuits Systems (ACCS) Systems & 2017 Intl Conf on New Par. (n.d.).
- [37] Floares, A., Floares, C., Cucu, M., & Lazar, L. (2003, July). Adaptive neural networks control of drug dosage regimens in cancer chemotherapy. In *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks*, 2003. (Vol. 1, pp. 154-159). IEEE. (n.d.).
- [38] Fnaiech, M. A., Nounou, H., Nounou, M., & Datta, A. (2012). Intervention in Biological Phenomena via Feedback Linearization. *Advances in bioinformatics*, 2012. (n.d.).
- [39] Gajewski, T. F. (2007). Failure at the effector phase: immune barriers at the level of the melanoma tumor microenvironment. *Clinical Cancer Research*, 13(18), 5256-5261. (n.d.).
- [40] Gardner, T., Elzey, B., & Hahn, N. M. (2012). Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 8(4), 534. (n.d.).

- [41] Greenblatt, M. S., Bennett, W. P., Hollstein, M., & Harris, C. C. (1994). Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer research*, 54(18), 4855-4878. (n.d.).
- [42] Gross, G., Waks, T., & Eshhar, Z. (1989). Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(24), 10024-10028. (n.d.).
- [43] Hashemi, Seyed Mohammad; Amir Hooshang Mazinan & Mohammad Bagher Menkaj, ۱۳۹۵, Optimal Sliding Mode Control As Chemotherapy Protocol For Cancer Treatment. (n.d.).
- [44] Hashmi, M. U., Suleman, M., Zaidi, S. M. J., & 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. (n.d.).
- [45] Hiernaux, J. R., Lefever, R., Uyttenhove, C., & Boon, T. (1986). Tumor dormancy as a result of simple competition between tumor cells and cytolytic effector cells. *Paradoxes in immunology*, 95-109. (n.d.).
- [46] Hoos, A., Eggermont, A. M., Janetzki, S., Hodi, F. S., Ibrahim, R., Anderson, A., ... & Wolchok, J. (2010). Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(18), 1388-1397. (n.d.).
- [47] Hung, K., Hayashi, R., Lafond-Walker, A., Lowenstein, C., Pardoll, D., & Levitsky, H. (1998). The central role of CD4+ T cells in the antitumor immune response. *Journal of Experimental Medicine*, 188(12), 2357-2368. (n.d.).
- [48] Isidori, A. (2010). Robust feedback design for nonlinear systems: a survey. *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences*, 18(5), 693-714. . (n.d.).
- [49] J. R. Usher, "Some mathematical models for cancer chemotherapy," *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 28, no. 9, pp. 73–80, 1994. (n.d.).
- [50] June, C. H. (2007). Principles of adoptive T cell cancer therapy. *The Journal of clinical investigation*, 117(5), 1204-1212. (n.d.).
- [51] Kammertoens, T., Schüler, T., & Blankenstein, T. (2005). Immunotherapy: target the stroma to hit the tumor. *Trends in molecular medicine*, 11(5), 225-231. (n.d.).
- [52] Kayan, Ş., Merdan, H., Yafia, R., & Goktepe, S. (2017). Bifurcation analysis of a modified tumor-immune system interaction model involving time delay. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 12(5), 120-145. (n.d.).
- [53] Khoei, A. A., Zakerzadeh, M. R., & Ayati, M. Chemotherapy Treatment Scheduling via Fuzzy System Approach. (n.d.).
- [54] Kim, K. S., Cho, G., & Jung, I. H. (2014). Optimal treatment strategy for a tumor model under immune suppression. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2014. (n.d.).
- [55] Kirschner, D., & Panetta, J. C. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *Journal of mathematical biology*, 37(3), 235-252. (n.d.).

- [56] Knudson, A. G. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(4), 820-823. (n.d.).
- [57] Korman, A. J., Peggs, K. S., & Allison, J. P. (2006). Checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Advances in immunology*, 90, 297-339. (n.d.).
- [58] Kovács, L., Szeles, A., Sápi, J., Drexler, D. A., Rudas, I., Harmati, I., & Sápi, Z. (2014). Model-based angiogenic inhibition of tumor growth using modern robust control method. *Computer methods and programs in biomedicine*, 114(3), e98-e110. (n.d.).
- [59] Kronik, N., Kogan, Y., Vainstein, V., & Agur, Z. (2008). Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 57(3), 425-439. (n.d.).
- [60] Kuznetsov, V. A. (1987). Mathematical modeling of the development of dormant tumors and immune stimulation of their growth. *Cybernetics and Systems Analysis*, 23(4), 556-564. (n.d.).
- [61] Lai, X., & Friedman, A. (2017). Combination therapy of cancer with cancer vaccine and immune checkpoint inhibitors: A mathematical model. *PLoS One*, 12(5), e0178479. (n.d.).
- [62] Lefever, R., & Erneaux, T. (1984). On the growth of cellular tissues under constant and fluctuating environmental conditions. In *Nonlinear electrodynamic in biological systems*(pp. 287-305). Springer, Boston, MA. (n.d.).
- [63] Lokich, J. J., Ahlgren, J. D., Gullo, J. J., Philips, J. A., & Fryer, J. G. (1989). A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Prog. (n.d.).
- [64] Machiels, J. P. H., Reilly, R. T., Emens, L. A., Ercolini, A. M., Lei, R. Y., Weintraub, D., ... & Jaffee, E. M. (2001). Cyclophosphamide, doxorubicin, and paclitaxel enhance the antitumor immune response of granulocyte/macrophage-colony stimulating facto. (n.d.).
- [65] Martins, M. L., Ferreira Jr, S. C., & Vilela, M. J. (2007). Multiscale models for the growth of avascular tumors. *Physics of Life Reviews*, 4(2), 128-156. (n.d.).
- [66] Mattes, J., Hulett, M., Xie, W., Hogan, S., Rothenberg, M. E., Foster, P., & Parish, C. (2003). Immunotherapy of cytotoxic T cell-resistant tumors by T helper 2 cells: an eotaxin and STAT6-dependent process. *Journal of Experimental Medicine*, 197(3), 387-3. (n.d.).
- [67] Matveev, A. S., & Savkin, A. V. (2002). Application of optimal control theory to analysis of cancer chemotherapy regimens. *Systems & control letters*, 46(5), 311-321. (n.d.).
- [68] Meric-Bernstam, F., Frampton, G. M., Ferrer-Lozano, J., Yelensky, R., Pérez-Fidalgo, J. A., Wang, Y., ... & Eroles, P. (2014). Concordance of genomic alterations between primary and recurrent breast cancer. *Molecular cancer therapeutics*, 13(5), 1382-1389. (n.d.).
- [69] Merrill, S. J., & Sathananthan, S. (1986). Approximate Michaelis-Menten kinetics displayed in a stochastic model of cell-mediated cytotoxicity. *Mathematical biosciences*, 80(2), 223-238. (n.d.).

- [70] Moradi Zirkohi, M. (2019). Finite-time adaptive fuzzy backstepping control of drug dosage regimen in cancer treatment. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, 0142331219831328. (n.d.).
- [71] Moradi, H., Sharifi, M., & Vossoughi, G. (2015). Adaptive robust control of cancer chemotherapy in the presence of parametric uncertainties: A comparison between three hypotheses. *Computers in biology and medicine*, 56, 145-157. (n.d.).
- [72] Moradi, H., Vossoughi, G., & Salarieh, H. (2013). Optimal robust control of drug delivery in cancer chemotherapy: a comparison between three control approaches. *Computer methods and programs in biomedicine*, 112(1), 69-83. (n.d.).
- [73] Mueller, M. M., & Fusenig, N. E. (2004). Friends or foes—bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(11), 839. (n.d.).
- [74] Nagy, J. D. (2005). The ecology and evolutionary biology of cancer: a review of mathematical models of necrosis and tumor cell diversity. *Math. Biosci. Eng*, 2(2), 381-418. (n.d.).
- [75] Nanda, S., Moore, H., & Lenhart, S. (2007). Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia. *Mathematical biosciences*, 210(1), 143-156. (n.d.).
- [76] Nasiri, H., & Kalat, A. A. (2018). Adaptive fuzzy back-stepping control of drug dosage regimen in cancer treatment. *Biomedical Signal Processing and Control*, 42, 267-276. (n.d.).
- [77] Nowak, M. A., Komarova, N. L., Sengupta, A., Jallepalli, P. V., Shih, I. M., Vogelstein, B., & Lengauer, C. (2002). The role of chromosomal instability in tumor initiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(25), 16226-16231. (n.d.).
- [78] O'Donnell, J. S., Massi, D., Teng, M. W., & Mandala, M. (2018, February). PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 48, pp. 91-103). Academic Press. (n.d.).
- [79] Palucka, K., & Banchereau, J. (2012). Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 265. (n.d.).
- [80] Panetta, J. C., & Fister, K. R. (2000). Optimal control applied to cell-cycle-specific cancer chemotherapy. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 60(3), 1059-1072. (n.d.).
- [81] Parish, C. R. (2003). Cancer immunotherapy: the past, the present and the future. *Immunology and cell biology*, 81(2), 106-113. (n.d.).
- [82] Pouchol, C., Clairambault, J., Lorz, A., & Trélat, E. (2018). Asymptotic analysis and optimal control of an integro-differential system modelling healthy and cancer cells exposed to chemotherapy. *Journal de Mathématiques Pures et Appliquées*, 116, 268-308. (n.d.).
- [83] Pourhashemi, A., Haghghatnia, S., Moghaddam, R. K., & Kobravi, H. R. Control the tumor growth via sliding mode control. (n.d.).
- [84] Prentice, R. L. (2009). On the role and potential of high-dimensional biologic data in cancer research. In *High-Dimensional Data Analysis in Cancer Research* (pp. 1-11). Springer, New York, NY. (n.d.).

- [85] Prigogine, I., & Lefever, R. (1980). Stability problems in cancer growth and nucleation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, 67(3), 389-393. (n.d.).
- [86] Rescigno, A., & DeLisi, C. (1977). Immune surveillance and neoplasia—II A two-stage mathematical model. *Bulletin of mathematical biology*, 39(4), 487-497. (n.d.).
- [87] Ribba, B., Boetsch, C., Nayak, T. K., Grimm, H. P., Charo, J. M., Evers, S., ... & Pisa, P. (2018). Prediction of the optimal dosing regimen using a mathematical model of tumour uptake for immunocytokine-based cancer immunotherapy. *Clinical Cancer Research*. (n.d.).
- [88] Robertson-Tessi, M., El-Kareh, A., & Goriely, A. (2015). A model for effects of adaptive immunity on tumor response to chemotherapy and chemoimmunotherapy. *Journal of theoretical biology*, 380, 569-584. (n.d.).
- [89] Rosenberg, S. A. (1991). Immunotherapy and gene therapy of cancer. *Cancer research*, 51(18 Supplement), 5074s-5079s. (n.d.).
- [90] Rosenberg, S. A., & Restifo, N. P. (2015). Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 348(6230), 62-68. (n.d.).
- [91] Rosenberg, S. A., Yang, J. C., & Restifo, N. P. (2004). Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nature medicine*, 10(9), 909. (n.d.).
- [92] Saleem, M. U., Farman, M., Ahmad, A., & Meraj, M. A. (2018). 31. Mathematical model based assessment of the cancer control by chemo-immunotherapy. *Pure and Applied Biology (PAB)*, 7(2), 678-683. (n.d.).
- [93] Sherratt, J. A., & Chaplain, M. A. (2001). A new mathematical model for avascular tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 43(4), 291-312. (n.d.).
- [94] Smyth, M. J., Godfrey, D. I., & Trapani, J. A. (2001). A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nature immunology*, 2(4), 293. (n.d.).
- [95] Stewart, J. (2003). *Calculus: early transcendentals*. Thomson Brooks/Cole, 6. (n.d.).
- [96] Stewart, J., & Day, T. (2015). *Biocalculus: Calculus for Life Sciences*. Cengage Learning. (n.d.).
- [97] Strogatz, S. H. (2018). *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC Press. (n.d.).
- [98] Sweilam, N. H., & AL-Mekhlafi, S. M. (2018). Optimal control for a nonlinear mathematical model of tumor under immune suppression: A numerical approach. *Optimal Control Applications and Methods*, 39(5), 1581-1596. (n.d.).
- [99] Thorn, R. M., & Henney, C. S. (1976). Kinetic analysis of target cell destruction by effector T cells: I. Delineation of parameters related to the frequency and lytic efficiency of killer cells. *The Journal of Immunology*, 117(6), 2213-2219. (n.d.).
- [100] Vera, J., & Wolkenhauer, O. (2011). Mathematical tools in cancer signalling systems biology. In *Cancer Systems Biology, Bioinformatics and Medicine* (pp. 185-212). Springer, Dordrecht. (n.d.).

- [101] Wiggins, S., & Mazel, D. S. (1990). Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos. *Computers in Physics*, 4(5), 563-563. (n.d.).
- [102] Yıldız, T. A., Arshad, S., & Baleanu, D. (2018). Optimal chemotherapy and immunotherapy schedules for a cancer-obesity model with Caputo time fractional derivative. arXiv preprint arXiv:1804.06259. (n.d.).
- [103] Yu, B., Kusmartsev, S., Cheng, F., Paolini, M., Nefedova, Y., Sotomayor, E., & Gabrilovich, D. (2003). Effective combination of chemotherapy and dendritic cell administration for the treatment of advanced-stage experimental breast cancer. *Clinical cancer .* (n.d.).
- [104] Zhang, S., Bernard, D., Khan, W. I., Kaplan, M. H., Bramson, J. L., & Wan, Y. (2009). CD4+ T-cell-mediated anti-tumor immunity can be uncoupled from autoimmunity via the STAT4/STAT6 signaling axis. *European journal of immunology*, 39(5), 1252-1259. (n.d.).
- [105] Zitvogel, L., Galluzzi, L., Smyth, M. J., & Kroemer, G. (2013). Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance. *Immunity*, 39(1), 74-88. (n.d.).
- [106] Zouhri, S. A. M. I. R. A., Saadi, S., Elmouki, I., Hamdache, A., & Rachik, M. (2013). Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: optimal control approach. *International Journal of Computer Science Issues (IJCSI)*, 10(4), 81. (n.d.).

Abstract:

Due to the increasing prevalence of cancer and failure in its treatment, it has led to different approaches to investigate the failure causes and the way to remedy it. It is important to choose an appropriate treatment protocol and the way to apply it. In this study, by studying the models of cancer treatment and considering their accuracy and model flexibility in their application, two models of chemotherapy and immunotherapy have been used to considered and simulated. Firstly, to consider the effects of each treatment, we simulated them separately and then analyzed the results. Finally, to improve the quality of treatment by combining chemotherapy and immunotherapy, we compared the new results with previous treatment protocols which were independently administered. On the other hand, to reduce the treatment duration, side effects, medical costs and maintaining the health of the patients, a method based on optimal control was presented, that while reducing the number of cancer cells and maintaining stability of patient's health equilibrium point, has also considered the above cases. This method, which is based on Lyapunov stability, linearizes the nonlinear dynamics of cancer, and is obtained by solving the state-dependent riccati equations, is called SDRE. In this method, by considering biological constraints, a control system was designed so as to determine the optimal time and volume of injection, and optimal treatment regimen. Simulations were done for three different scenarios: without treatment, with treatment and treatment with control input; finally, the importance of using this method in reducing system errors besides its flexibility compared to the other methods was discussed. Moreover, the robustness of this method against parametric variations, was investigated.

Keywords: cancer, chemotherapy, immunotherapy, optimal control, SDRE control



Shahrood University of Technology

Faculty of Mechanical and Mechatronics Engineering

M.Sc. Thesis in Mechatronics Engineering

**Mathematical modeling and control of cancer
considering chemotherapy and immunotherapy**

By

Negin Darandis

Supervisor

Dr. Mostafa Nazari

January 2020