

بررسی اثر ضد رگ‌زایی آرتیمیزینین و ارائه یک برنامه دارو دهی برای درمان تومور سرطانی: یک رویکرد مبتنی بر نظریه سیستم و کنترل

فریده محمدحسینی¹، سجاد ازگلی^{2*}، مهدی سجودی³

1- دانش‌آموخته کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس
2و3- استادیار، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تربیت مدرس

* تهران، صندوق پستی 14115-194

ozgoli@modares.ac.ir

(دریافت مقاله: 92/2/29 پذیرش مقاله: 94/3/19)

چکیده- در این مقاله اثر ضد رگ‌زایی آرتیمیزینین برای مقابله با تومور سرطانی بررسی شده است. بدین منظور از رویکرد مدل‌سازی استفاده شده است. ابتدا یکی از مدل‌های موجود در ادبیات برای انطباق با نتایج تجربی، بهبود داده شده و سپس پارامترهای آن با استفاده از روش بیشترین شیب بر مبنای داده‌های جمع‌آوری شده از موش‌های آزمایشگاهی استخراج شده است. سپس بر مبنای مدل استخراج شده، روش لیاپانوف برای طراحی برنامه دارو دهی مدنظر قرار گرفته و یک برنامه دارو دهی ارائه شده است. با استفاده از شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای نشان داده شده است که برنامه دارو دهی ارائه شده می‌تواند منجر به بهبود در روند درمان شود.

کلیدواژه‌ها: تومور سرطانی، رگ‌زایی، مدل‌سازی، آرتیمیزینین، نظریه سیستم.

1- مقدمه

میزان به 9 میلیون نفر رسیده است و پیش‌بینی‌های جدید برای سال 2030 میزان مرگ و میر ناشی از سرطان را تا 15 میلیون نفر تخمین می‌زنند [2]. از طرفی، مدل‌سازی و تخمین روند رشد و تکامل هر پدیده‌ای یکی از روش‌های بسیار کارا برای داشتن قدرت تصمیم‌گیری بهینه به منظور مهار و تحت اختیار درآوردن آن پدیده می‌باشد. مهندسی سیستم و کنترل شاخه‌ای ترکیبی از علم مهندسی و ریاضیات است که به مطالعه و تحلیل رفتار پدیده‌ها بصورت سیستمی پرداخته و نحوه

سرطان، یکی از سخت‌ترین بیماری‌ها از نظر درمانی و یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر در دنیا محسوب می‌شود. طی تحقیقی که در سال 2005 در انجمن سرطان آمریکا انجام گرفت حدود 8 میلیون نفر بر اثر ابتلا به بیماری سرطان جان خود را از دست دادند. طبق پیش‌بینی صورت گرفته در این تحقیق، میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سال 2015، به 9 میلیون نفر در سال 2030 به 11/4 میلیون نفر خواهد رسید [1]. طبق آمار سال 2014 این

تومور درون بدن در تومورشناسی¹ تجربی استفاده شده و مبنای بسیاری از مدل‌های رشد تومور قرار گرفته است [7-9]. در این راستا هانفلد در سال 1999 مدلی براساس معادلات رشد جمعیت گمپرتز ارائه داد. هانفلد اثر رگ‌زایی تومور را نیز به مدل اضافه کرد [10]. پس از آن پژوهش‌های بسیاری براساس مدل هانفلد صورت گرفت [11، 12]. لدزوویچ یکی از دانشمندانی است که مدل هانفلد را در زمینه مدل‌سازی رشد تومور مبنای کار خود قرار داده و در یکی از تحقیقات خود چند عامل درمانی را به صورت ترکیبی در مدل لحاظ کرده است [13].

در این مقاله مدل لدزوویچ به عنوان مبنای کار قرار داده شده و بهبود مدل با هدف تطابق داشتن با داده‌های آزمایشگاهی صورت گرفته است. در ادامه مدل استخراج شده مدنظر قرار گرفته و بر مبنای آن برنامه دارودهی مبتنی بر نظریه سیستم و کنترل برای درمان ارائه شده است. در پایان کارایی داروی آرتیمیزینین تحت برنامه دارویی ارایه شده با استفاده از شبیه‌سازی های رایانه‌ای مورد تأیید قرار گرفته است.

مطالب این مقاله به این ترتیب تنظیم شده است: در بخش 2 مدل رشد تومور لدزوویچ همراه با فرایند جمع‌آوری داده‌های رشد تومور بیان شده است. در بخش 3 مدل انتخاب شده مورد اعتبارسنجی قرار گرفته و بر این اساس و بر مبنای الگوریتم بهینه‌سازی بیشترین شیب، الگوریتم بهینه‌سازی نوینی برای سامانه‌های دینامیکی بیان شده است. در ادامه این بخش مراحل جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز به منظور اعتبارسنجی ارائه شده است. محاسبه ضرایب مدل رشد تومور بدون و با در نظر گرفتن عامل درمانی براساس داده‌های آزمایشگاهی ارائه شده در بخش 3، در بخش 4 صورت پذیرفته است. در بخش 5 یک برنامه دارودهی تضمین کننده درمان بر مبنای نظریه پایداری لیپانوف در حوزه سیستم و کنترل ارائه شده

کنترل این پدیده‌ها را بصورت علمی بررسی می‌کند. امروزه استفاده از این علم به صورت گسترده در علوم مختلف از جمله علوم زیستی و پزشکی نتایج نسبتاً حیات‌بخشی را به دنبال داشته است. که از این میان می‌توان به ارائه مدلی قطعی برای دیابت و در راستای آن روش های هوشمند درمان آن اشاره کرد.

بدیهی است که شناخت رفتار سلولی و به دست آوردن مدلی برای رشد سلول‌های توموری به توسعه برنامه دارویی بهتر برای بیمار و طرح درمانی مؤثرتر کمک شایانی خواهد کرد. از این رو، تحقیقات زیادی در زمینه مدل‌سازی رشد تومور در دنیا انجام شده است. بسیاری از محققان بر روی درک تعامل بین سلول‌های توموری و سیستم ایمنی بدن متمرکز شده‌اند [Error! **Bookmark not defined.**]. تومور را کمک بزرگی در طرح درمان‌های مؤثرتر می‌دانند. در این راستا، مدل‌های مختلف بر مبنای معادلات دیفرانسیل معمولی، معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی، معادلات دیفرانسیل تصادفی و معادلات ماشین سلولی نقش مهمی را در فهم دینامیک رشد تومور ایفا می‌کنند [3].

با توجه به سادگی و در عین حال کارآمدی، بیشتر مطالعات براساس مدل‌های رشد جمعیت و بر مبنای معادله دیفرانسیل انجام شده است [4، 5]. هرچند این دسته از معادلات بیان‌کننده مدل‌های رشد تومور، ساده به نظر می‌رسند، اما بعضی از آنها توصیف مناسبی از قواعد اصلی حاکم بر رشد تومور ارائه می‌دهند و دستورالعمل‌های مؤثری برای درمان سرطان، توسعه دارو و تصمیم‌گیری بالینی فراهم می‌کنند. در میان تمام مدل‌های بیان شده با معادلات دیفرانسیل معمولی، در دو دهه گذشته، قانون قطعی رشد جمعیت گمپرتز که توسط گمپرتز در سال 1825 ارائه شد [6]، بطور گسترده برای توصیف رشد

بزرگ تومور را نشان می‌دهد. بخش اشباع مشاهده شده در منحنی، بیشترین مقدار جمعیت سلولی است. پس از مقاله ارائه شده توسط گمپرتز مدل‌های ریاضی بسیاری برای مدل‌سازی رشد تومور بر اساس معادلات دیفرانسیل معمولی ارائه شده است تا رفتار تومورهای سرطانی را پیش‌بینی کند و بر اساس آن گزینه‌های درمانی مناسب را پیشنهاد دهد [8-10].

در میان گزینه‌های درمانی موجود، روش درمان ضد رگ‌زایی به عنوان یکی از درمان‌های مؤثر ارائه شده است [8]. برای بیان ریاضی این نوع درمان نیاز است نسبت به رگ‌زایی سلول‌های توموری دید ریاضی کافی وجود داشته باشد. از این رو، تحقیقات بسیاری در این زمینه صورت گرفته است. هانفلد² در سال 1999 مدلی برای رشد تومور بر اساس مدل رشد جمعیت گمپرتز ارائه نمود که در آن اثر رگ‌زایی و درمان ضد رگ‌زایی را بر روی رشد تومور لحاظ کرده است [10]. معادلات حاکم بر مدل هانفلد در معادله (2) ارائه شده است.

$$\begin{aligned} \dot{p} &= -\zeta p \ln\left(\frac{p}{q}\right) \\ \dot{q} &= bp - dpq^{\frac{2}{3}} - \mu q \end{aligned} \quad (2)$$

در این معادله p حجم تومور، q حجم سلول‌های عروقی اندوتلیال، ζ پارامتر نرخ رشد تومور و ضریب b ، تحریک رگ‌زایی تومور وابسته به حجم آن را نشان می‌دهد. دو عبارت با علامت منفی دو نوع مختلف مهارکننده رگ‌زایی را نشان می‌دهند. μ ، ضریب کاهش رگ‌زایی به علت عوامل طبیعی و d ضریب تولید مهارکننده‌های رشد عروق توسط تومور است. این مهارکننده‌ها از طریق سطح تومور آزاد شده و با سلول‌های اندوتلیال که دیواره مویرگ‌های جدید در حال توسعه را تشکیل می‌دهند، تعامل دارند.

در سال‌های 2010 تا 2013، مدل هانفلد در طول زمان با در نظر گرفتن عوامل مؤثر در رگ‌زایی بهبود داده شد و اساس پژوهش بسیاری از دانشمندان قرار گرفت [12، 13].

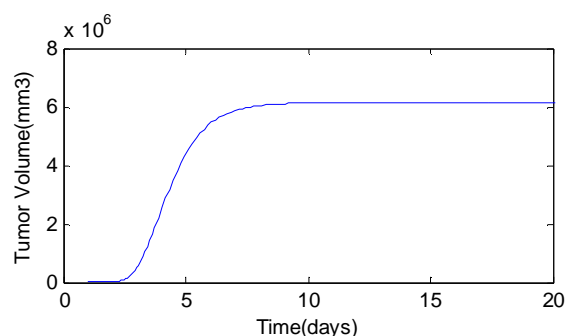
است. نتایج شبیه‌سازی روند مدل‌سازی و اعمال برنامه دارودهی طراحی شده در بخش 5 قابل مشاهده است. در پایان، جمع‌بندی کار به صورت خلاصه در بخش 6 ذکر شده است.

2- مدل ارائه شده برای بیان رفتار رشد تومور

رشد اولیه تومور خیلی سریع‌تر از رشد تومورهای بزرگی است که به حد قابلیت تشخیص رسیده‌اند. مدل‌سازی ریاضی این نوع رشد برای اولین بار در سال 1825 توسط گمپرتز با توجه به تکثیر و مرگ سلولی ارائه شد [6]. قانون رشد سلول‌های توموری گمپرتز به صورت معادله (1) بیان می‌شود:

$$\begin{aligned} f(x) &= ax - b x \ln(x) \\ x(0) &= x(t_0) \end{aligned} \quad (1)$$

که در آن $x(t)$ تعداد سلول‌های تومور در زمان t و $x(t_0)$ تعداد سلول‌های سرطانی در زمان t_0 است. در این معادله لحظه تشخیص سرطان انتخاب شده است. a پارامتر نرخ رشد ذاتی تومور نام دارد که پارامتری وابسته به نرخ تقسیم سلولی اولیه است و b عامل کاهش سرعت رشد تومور وابسته به فرایند مرگ طبیعی سلول است [6]. رفتار این مدل گمپرتز یک منحنی S شکل است که این منحنی رشد در شکل 1 قابل مشاهده است.



شکل 1 تغییرات حجم تومور در مدل رشد تومور گمپرتز

چنانچه در شکل 1 مشاهده می‌شود منحنی، رشد افزایشی برای حجم تومور کوچک و رشد کاهشی برای حجم

2. Haunfeld

3- اعتبارسنجی مدل

یکی از روش‌های پرکاربرد برای استخراج مقادیر بهینه عددی در سامانه‌های ایستا، الگوریتم بیشترین شیب است. این روش یکی از قدیمی‌ترین روش‌ها برای حداقل سازی یک تابع غیرخطی است. این روش به‌عنوان یک روش مبتنی بر مشتق‌گیری برای اولین بار توسط Cauchy در سال 1847 معرفی شد [14]. این روش، بر اساس کاهش گام به گام یک تابع پیوسته عمل می‌کند و یک روش مستقیم برای یافتن کمینه نسبی است. با توجه به این‌که، مدل مورد بررسی در این مقاله معادله‌ای دینامیکی است که تغییرات آن در واحد زمان در حال تغییر است، باید این الگوریتم برای سامانه‌های دینامیکی نیز تعریف شود. به این منظور با جایگزین کردن مشتقات با معادلات بازگشتی، معادلات الگوریتم بیشترین شیب به صورت یک الگوریتم بازگشتی در جدول 1 ارائه شده است.

در جدول 1 مقدار پارامتر در گام i است که در هر گام بر اساس عملکرد الگوریتم مقدار آن به مقدار بهینه نزدیکتر می‌گردد. E اختلاف مقدار تابع با داده‌ها و y_i مقدار تابع در هر گام به ازای مقدار پارامتر محاسبه شده در همان گام از تکرار الگوریتم است.

جدول 1 یک دوره از فرایند الگوریتم بیشترین شیب

برای سامانه دینامیکی

$$\begin{aligned} \theta_{i+1} &= \theta_i + k \left(\frac{\phi^T E}{\|\phi^T E\|} \right) \\ E &= Y - y \\ \phi &= \frac{\partial y}{\partial \theta} \\ y &= \left\| \left(\sum_{i=1}^n y_{2\theta_i} \right) \right\| \\ \frac{\partial y}{\partial \theta} &= \frac{(y_{2\theta_n} - y_i(t))}{d\theta_n} \\ y_i(t + dt) &= y_i(t) + f(x, \theta_i) dt \\ y_{2\theta_n}(t + dt) &= y_{2\theta_n}(t) + f(x, (\theta_n + d\theta_n)) dt \end{aligned}$$

این روش می‌تواند مسیر جدیدی را برای بهینه‌سازی معادلات دیفرانسیل ارائه دهد. بر این اساس می‌توان از الگوریتم بهینه‌سازی بیشترین شیب که مورد استفاده برای

سامانه‌های ایستا است برای سامانه‌های دینامیکی نیز استفاده کرد. پس با اعمال روند فوق به مدل انتخاب شده می‌توان فرایند مدل‌سازی رشد تومور را آغاز کرد. یکی از مشخصه‌های یک مدل مناسب، تناسب و برازندگی آن با داده‌های آزمایشگاهی است. در این تحقیق، یک مجموعه داده آزمایشگاهی از نتایج آزمایش انجام شده در گروه ایمنی‌شناسی دانشگاه تربیت مدرس مد نظر قرار گرفته است. در این آزمایش، دو گروه موش تحت آزمایش قرار گرفتند. در هر گروه 2 دسته 5 تایی موش مورد بررسی قرار گرفت. هر 20 عدد موش مراحل توموری شدن را با موفقیت گذرانده‌اند. در واقع حجم تومور در بدن هر 20 عدد موش به مقدار قابل قبولی رسیدند. گروه اول که موسوم به گروه کنترل هستند، تحت هیچ‌گونه درمانی قرار نگرفته بودند. در کنار این گروه، گروه دیگری تحت درمان با داروی آرتیمیزینین قرار گرفتند. این دارو از دسته داروهای ضد رگ‌زایی است. حجم تومور در این دو گروه برای 20 روز متوالی اندازه‌گیری شدند. پس از محاسبه متوسط حجم تومور در هر دو گروه دو دسته داده بدست آمد [15].

داده‌های جمع‌آوری شده می‌تواند برای اعتبارسنجی مدل رشد تومور مرجع مناسبی باشد. براساس داده‌های جمع‌آوری شده از گروه کنترل، می‌توان مدل رشد تومور را بدون لحاظ کردن عامل درمانی بررسی کرد و مدل را برای این دسته از سرطان بهبود داد. همچنین براساس داده‌های جمع‌آوری شده از گروه تحت درمان می‌توان جمله مربوط به عامل درمانی در مدل را با لحاظ کردن اثر عامل بهبود داد.

4- مدل‌سازی رشد تومور و محاسبه ضرایب آن

هدف از مدل‌سازی رشد تومور، داشتن کمترین مقدار خطا است. خطا در این مورد، میزان اختلاف میان مقدار به‌دست آمده از مدل و داده‌های آزمایشگاهی تعریف

عامل خطی به مدل اضافه گردید.

جدول 2 مقادیر بهینه پارامترها در مدل دینامیکی رشد تومور

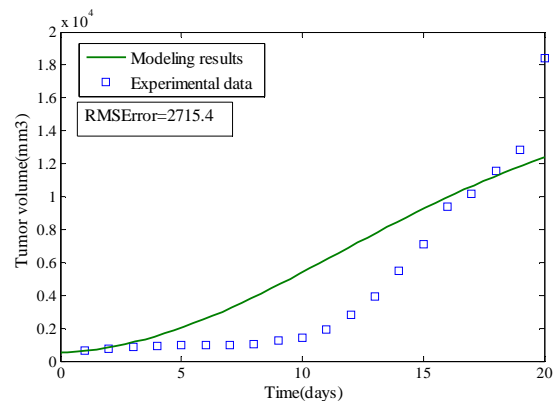
پارامتر	مقدار
ζ	0/197 per day
b	5/8497 per day
d	0/0006 permm2 per day
μ	0/571 per day
p_0	500 mm3
q_0	625 mm3

مدل سازی عامل درمانی رگزایی با استفاده از داده های جمع آوری شده از موش های تحت درمان با داروی آرتیمیزینین به عنوان گام بعدی در این مقاله انتخاب شده است. برای بیان ریاضی عامل درمانی، اولین گام، شناخت نوع تاثیر درمان بر روی رشد تومور است. مدل رشد درمانی مورد نظر بر روی رگزایی تومور متمرکز شده است. آرتیمیزینین نیز در گروه درمان ضد رگزایی دسته بندی می شود که در واقع با جلوگیری از رگزایی تومور، مانع رشد بیشتر تومور می شود. بر این اساس عامل درمانی به طور مستقیم در معادله حجم تومور لحاظ نمی شود و با اضافه کردن آن به معادله بیان کننده رگزایی تومور، تاثیر آن به طور غیر مستقیم بر روی حجم تومور اعمال می گردد. بیان ریاضی رشد تومور همراه با عامل درمانی ضد رگزایی در معادلات زیر قابل مشاهده است:

$$\begin{aligned} \dot{p} &= -\zeta p \ln \frac{p}{q} - ap \\ \dot{q} &= bp - dq p^{\frac{2}{3}} - \mu q - \phi q v \end{aligned} \quad (3)$$

سپس الگوریتم نوین بهینه سازی برای بدست آوردن ضرایب مناسب و با هدف رسیدن به دقت بیشتر به مدل جدید اعمال شد. نتیجه اعمال الگوریتم به مدل رشد تومور بیان شده در معادله (5)، بدست آمدن ضرایب

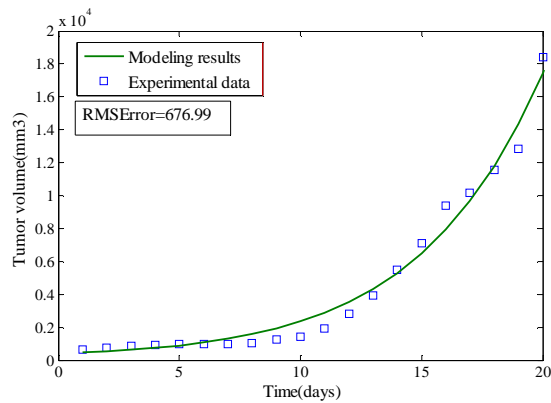
می شود. به این منظور ابتدا عملکرد مدل انتخاب شده بررسی شد و بر این اساس نتیجه آن با داده های آزمایشگاهی جمع آوری شده، مورد اعتبارسنجی قرار گرفت و نتایج مقایسه صورت گرفته، در شکل 2 نشان داده شده است.



شکل 2 حجم تومور در مدل رشد تومور لدزوچ با ضریب درمانی صفر همراه با داده های آزمایشگاهی موش های گروه کنترل

به منظور ارائه مدل بهینه، الگوریتم ارائه شده در بخش 3 به معادلات حجم تومور و سلول های اندوتلیال به منظور به دست آوردن مقادیر مناسب ضرایب b, d, μ, ζ اعمال شده است. پس از اعمال الگوریتم به معادلات بازنویسی شده مدل رشد تومور، مقدار ضرایب برای داشتن کمترین میزان خطا بدست می آید. در جدول 2 ضرایب حاصل از اعمال الگوریتم ارائه شده است.

پس از اعمال الگوریتم ارائه شده به مدل و مشاهده نتایج نهایی مشاهده گردید اختلاف میان نتیجه حاصل از مدل رشد تومور ارائه شده و داده های آزمایشگاهی روند مشخصی را مشابه با یک تابع خطی دنبال می کند. همچنین مدل هایی که به عنوان مبنای مدل انتخاب شده بودند مورد بررسی قرار داده شد. در این بررسی میان مدل انتخاب شده و مدل اولیه گمپرتز ضریب عامل خطی در مدل گمپرتز در مدل مورد بررسی صفر در نظر گرفته شده است. در راستای ارائه مدل مناسب برای رشد تومور،



شکل 4 حجم تومور مدل رشد تومور بهبود داده شده با ضریب درمانی صفر با ضرایب اصلاح شده همراه با داده‌های آزمایشگاهی حاصل از گروه کنترل

جدول 4 مقادیر ضرایب حاصل از اعمال الگوریتم بیشترین شیب پیشنهادی به مدل دینامیکی رشد تومور ارائه شده با ضریب درمانی صفر

مدل	RMS Error
مدل لذزیج با مقادیر ضرایب ارائه شده در [13]	2715/4
مدل لذزیج پس از اعمال الگوریتم ارائه شده و استخراج مقادیر جدید ضرایب	744/92
مدل پس از تغییر ساختار و اعمال الگوریتم ارائه شده و استخراج مقادیر جدید ضرایب	676/99

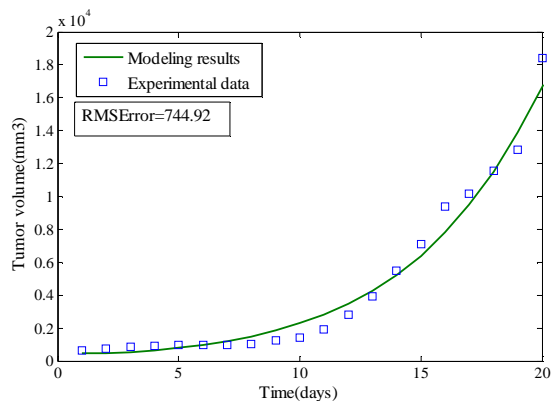
چنانچه در جدول 3 مشاهده می‌شود خطا در هر گام نسبت به گام قبل کاهش داشته است. کاهش چشمگیر خطا در گام دوم نسبت به گام اول عملکرد مناسب الگوریتم ارائه شده را نشان می‌دهد. ارائه خطا برای مدل لذزیج تنها با هدف نشان دادن عملکرد الگوریتم بیشترین شیب ارائه شده برای معادلات دینامیکی صورت گرفته است و لذزیج برای آزمایش و نوع سرطان مدنظر خود مدل را ارائه نموده که با شرایط مسئله مورد بررسی ما متفاوت است. کاهش خطای گام سوم نسبت به گام دوم نیز بیانگر صحت اعمال تغییر در مدل است. با توجه به نتایج بیان شده، روند تغییر مدل و پس از آن اعمال

مناسب مدل برای داشتن کمترین مقدار خطا است. ضرایب مناسب بدست آمده از اعمال الگوریتم به مدل در جدول 3 ارائه شده است

جدول 3 مقادیر ضرایب اصلاح شده حاصل از اعمال الگوریتم بیشترین شیب پیشنهادی به مدل دینامیکی رشد تومور لذزیج بهبود داده شده

پارامتر	مقدار
ζ	0/5301 per day
b	5/8502 per day
d	0/0011 permm2 per day
μ	0/0016 per day
N	0/7201
p_0	500 mm ³
q_0	625 mm ³
ϕ	0/184

در این بخش مراحل بهبود مدل رشد تومور تکمیل گردید. نتایج شبیه‌سازی روند بهبود مدل در شکل‌های 3 و 4 قابل مشاهده است. روند تغییر مقدار خطا در سه مرحله انجام شده بر روی مدل لذزیج، در جدول 4 ارائه شده است.



شکل 3 نتایج شبیه‌سازی مدل رشد تومور مورد بررسی با ضرایب اصلاح شده با ضریب درمانی صفر همراه با داده‌های آزمایشگاهی حاصل از موش‌های گروه کنترل

پروتکل درمانی مطلوب بر اساس روش مستقیم لیاپانوف، ابتدا لازم است تابعی به عنوان تابع نامزد لیاپانوف فرض شود. سپس قانون کنترلی به گونه‌ای انتخاب شود که تابع نامزد فرض شده یک تابع لیاپانوف باشد.

یکی از روش‌ها برای ساده‌تر شدن برنامه دارودهی و محاسبه قانون کنترلی برای رسیدن به پایداری لیاپانوف، خطی‌سازی معادلات غیرخطی مدل است. خطی‌سازی با بازخورد یکی از روش‌های مناسب برای این منظور است. با اعمال روند خطی‌سازی با بازخورد به مدل رشد تومور ارائه شده، معادلات خطی شده همراه با روابط حاکم میان متغیرهای سیستم غیرخطی و خطی شده در معادله 4 ارائه شده است. رابطه ریاضی بیان‌کننده ورودی خطی ساز نیز در معادله 5 قابل مشاهده است.

$$\dot{z} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} z + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} v_i$$

$$z_1 = \frac{1}{\zeta G} Lnp \quad z_2 = -\frac{1}{G} \left(\ln\left(\frac{p}{q}\right) \right) - \frac{N}{\zeta G} \quad (4)$$

$$u = \frac{1}{G} \left(-\zeta \ln\left(\frac{p}{q}\right) - N + b\frac{p}{q} - dp^{\frac{2}{3}} - \mu \right) - v_i \quad (5)$$

که در آن z ماتریس متغیرهای حالت و v_i ورودی سیستم خطی شده است. همان‌طور که بیان شد خطی‌سازی در این پژوهش به منظور رسیدن به شرط کنترلی ساده‌تر بر اساس پایداری لیاپانوف انجام گرفت. برای پایداری لیاپانوف مدل خطی شده رشد تومور قضیه 1 برقرار است. **قضیه 1:** با انتخاب تابع لیاپانوف به شکل معادله (6) و سپس خطی‌سازی معادله، برنامه دارودهی حاصل رشد تومور به سمت صفر میل می‌کند.

$$v = -z_1 - \varepsilon z_2 \quad (6)$$

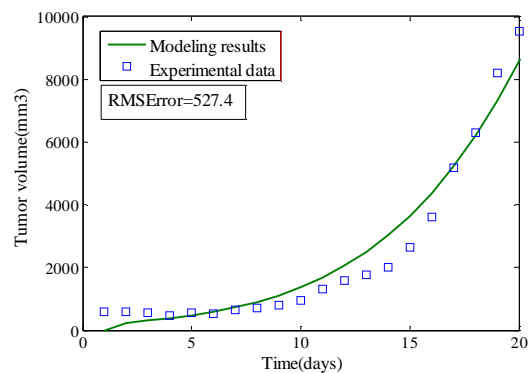
اثبات: تابع نامزد لیاپانوف به صورت معادله (7) تعریف می‌شود:

$$v = \frac{z_1^2 + z_2^2}{2} \quad (7)$$

مشاهده می‌شود که تابع لیاپانوف انتخاب شده همواره مثبت است و کمینه آن در صفر و مشتق آن منفی می‌باشد.

الگوریتم به مدل روند مناسبی در راستای بهبود مدل رشد تومور است.

در گام پایانی عامل درمانی به مدل بهبود یافته اضافه گردید. ضریب درمانی قابل قبول با اعمال الگوریتم بیشترین شیب به مدل بهبود یافته که در آن پارامترهای مناسب به دست آمده در بخش قبل لحاظ شده است، محاسبه شد. نتایج شبیه‌سازی این بخش همراه با داده‌های آزمایشگاهی جمع‌آوری شده از موش‌های گروه تحت درمان در شکل 5 ارائه شده است.



شکل 5 حجم تومور مدل رشد تومور بهبود داده شده با ضریب درمانی غیرصفر با ضرایب اصلاح شده همراه با داده‌های آزمایشگاهی حاصل از گروه تحت درمان

چنانچه در شکل 5 مشاهده می‌شود مدلی که در آن ضریب درمانی لحاظ شده است، با خطای کمی داده‌های حاصل از گروه تحت درمان را دنبال می‌کند. در بخش بعد برنامه دارودهی بر مبنای این مدل ارائه گردیده است.

5- برنامه تزریق دارو با استفاده از معیار

پایداری لیاپانوف

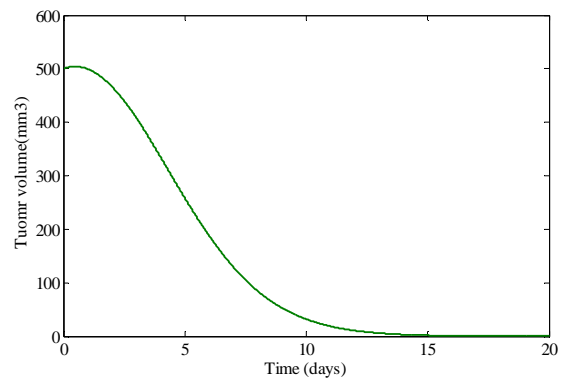
در این بخش برنامه دارودهی برای مدل بهبود داده شده در بخش قبل ارائه شده است. به این منظور روش مستقیم لیاپانوف به دلیل سادگی و عدم نیاز به بررسی اصل بهینگی و شروط دیگر انتخاب گردید. برای طراحی

نوبنی براساس الگوریتم بهینه‌سازی بیشترین شیب ارائه شد. با اعمال این الگوریتم به مدل رشد تومور و محاسبه ضرایب جدید به وسیله الگوریتم پیشنهادی، تطابق مناسبی برای مدل با داده‌های آزمایشگاهی به دست آمد. پس از آن بر اساس سعی و خطا و پس از مطالعه پیشینه مدل مورد بررسی برای رشد تومور مشخص گردید با اضافه کردن عاملی خطی به ساختار مدل، تطابق بیشتری میان مدل با داده‌های آزمایشگاهی حاصل خواهد شد. به منظور استخراج مقادیر ضرایب برای مدل بهبود یافته، الگوریتم نوین ارائه شده به مدل اعمال شد. نتایج شبیه‌سازی مدل تغییر یافته با مقادیر ضرایب حاصل از اعمال الگوریتم به آن، کاهش خطا که همان اختلاف میان نتایج حاصل از مدل و داده‌های آزمایشگاهی است را نشان داد.

نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که با استفاده از مدل جدید در کنار اعمال الگوریتم بهینه‌سازی ارائه شده، اختلاف بین نتایج مدل و داده‌های آزمایشگاهی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. به‌دست آوردن ضریب درمانی برای داروی آرتیمیزین در این مقاله، امکان به دست آوردن دز مناسب از این دارو برای داشتن روند کاهش و حتی توقف رشد تومور و از بین رفتن تومور را فراهم می‌کند.

در بخش دوم این پژوهش، با به‌کارگیری قضیه پایداری لیاپانوف، یک پروتکل درمانی طراحی شده است. استفاده از این روش، امکان ارائه شیوه دارودهی بر اساس پارامترهای سیستم و برای بیماران مختلف را به دست می‌دهد. در این راستا برای داشتن قانون کنترلی ساده‌تر مدل با روش خطی‌سازی با بازخورد، خطی‌سازی و پس از آن پروتکل درمانی براساس معادلات سامانه خطی شده و حد سمیت داروی مورد استفاده برای درمان، طراحی گردید. نتایج شبیه‌سازی این بخش نشان می‌دهد که پس از اعمال عامل درمانی ضد رگ‌زایی به مدل حجم سلول‌های سرطانی به سمت نقطه تعادل سلامت یا همان مبدا همگرا می‌شود.

پس در طول زمان آنقدر کم می‌شود که به کمینه خود برسد. Z_1 و Z_2 صفر می‌شوند در نتیجه p به صفر می‌رسد. همانطور که بیان شد به منظور ارائه یک برنامه دارودهی کنترلگری بر اساس پایداری لیاپانوف و با در نظر گرفتن حد بالای مقدار تزریق دارو به منظور عدم سمیت آن، طراحی گردید. این برنامه دارودهی یک حد بالا و پایین برای دز تزریق دارو ارائه می‌دهد که بر اساس آن حجم تومور به سمت صفر همگرا می‌شود. نتیجه شبیه‌سازی تغییرات حجم تومور بر اثر این ورودی کنترلی در شکل 6 قابل مشاهده است.



شکل 6 نمودار حجم تومور مدل بهبود یافته در اثر اعمال قانون کنترلی

مشاهده می‌شود حجم تومور به نقطه تعادل سلامت سامانه که همان از بین رفتن کامل تومور است، همگرا شده است. بر این اساس می‌توان برنامه درمانی ارائه شده توسط قانون کنترلی ارائه شده را برنامه مناسبی دانست که در اثر آن سامانه با رفتار مناسبی به سمت نقطه تعادل سلامت خود همگرا می‌شود.

6- نتیجه‌گیری

در این مقاله یک مدل ریاضی بهبود داده شده برای رشد تومور تحت تأثیر رگ‌زایی در نظر گرفته و بهبود آن به عنوان مسیر پژوهش انتخاب گردید. براین اساس و با توجه به دینامیکی بودن سامانه رشد تومور، الگوریتم

7- منابع

- breast cancer growth. *Cancer Res.*, 48, (1988): 7067-7071.
- [9] Campbell, C. Lee, and Laurence V. Madden. *Introduction to plant disease epidemiology*. John Wiley & Sons. (1990).
- [10] Hahnfeldt, Philip, et al. "Tumor Development under Angiogenic Signaling A Dynamical Theory of Tumor Growth, Treatment Response, and Postvascular Dormancy." *Cancer research* 59.19 (1999): 4770-4775.
- [11] Gerlee, Philip, "The Model Muddle: In Search of Tumor Growth Laws." *Cancer research* 73.8 (2013): 2407-2411.
- [12] Byrne, Helen M. "Dissecting cancer through mathematics: from the cell to the animal model." *Nature Reviews Cancer* 10.3 (2010): 221-230.
- [13] Ledzewicz, Urszula, Helmut Maurer, and Heinz Schaettler. "Optimal and suboptimal protocols for a mathematical model for tumor anti-angiogenesis in combination with chemotherapy." *Mathematical Biosciences and Engineering* 8.2 (2011): 307-323.
- [14] Juan C. Meza, *Steepest Descent*, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, (2010)
- [15] لنگرودی، لادن، بررسی اثرات ایمنومدولاتوری داروی آرتیمیزین در مدل حیوانی سرطان سینه، پایان نامه کارشناسی ارشد، تهران-تربیت مدرس، (1388): 1388.
- [1] Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., & Ward, E. "Cancer statistics", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(5), (2010): 277-300.
- [2] Siegel, Rebecca, Deepa Naishadham, and Ahmedin Jemal. "Cancer statistics", *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 62.1 (2012): 10-29.
- [3] Mackenzie, Dana. "Mathematical modeling and cancer." *SIAM News* 37.1 (2004): 1-3.
- [4] Rihan, F. A., Safan, M., Abdeen, M. A., & Abdel-Rahman, D. H. *Mathematical modeling of tumor cell growth and immune system interactions*. In *International Journal of Modern Physics: Conference Series*. (2012). Vol. 9, pp. 95-111. World Scientific Publishing Company.
- [5] Sachs, R. K., L. R. Hlatky, and P. Hahnfeldt. "Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment." *Mathematical and Computer Modelling* 33.12 (2001): 1297-1305.
- [6] Gompertz, B., on the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new model of determining the value of life contingencies. (1825): 513-583.
- [7] Eftimie, Raluca, Jonathan L. Bramson, and David JD Earn. "Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models." *Bulletin of mathematical biology* 73.1 (2011): 2-32.
- [8] Norton, L., A Gompertzian model of human