









جدول ۱. تعریف و مقدار ثوابت موجود در دستگاه معادلات حالت سیستم

ثابت	تعریف (واحد اندازه‌گیری)	مقدار (برای بیمار فرضی)	منبع
$\alpha_1$	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میانی به فاز میتوز (۱ در روز)	۱	(۱۶-۱۷، ۱۲)
$\alpha_2$	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میتوز به فاز سکون (۱ در روز)	۰/۶	(۱۶-۱۷)
$\alpha_3$	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز سکون به فاز میانی (۱ در روز)	۰/۹	(۱۶-۱۷)
$c_1$	نرخ از بین رفتن سلول‌های ایمنی در اثر برهم‌کنش با سلول‌های سرطانی فاز میانی (۱ در سلول روز)	$0.2 \times 10^{-6}$	(۱۲، ۱۷)
$c_2$	نرخ از بین رفتن سلول‌های ایمنی در اثر برهم‌کنش با سلول‌های سرطانی فاز میتوز (۱ در سلول روز)	$0.8 \times 10^{-7}$	(۱۲، ۱۷)
$c_3$	نرخ از بین رفتن سلول‌های ایمنی در اثر برهم‌کنش با سلول‌های سرطانی فاز سکون (۱ در سلول روز)	$0.108 \times 10^{-6}$	(۱۲، ۱۷)
$\delta_1$	ثابت مرگ طبیعی سلول‌های سرطانی فاز میانی (۱ در روز)	۰/۱۱	(۱۲، ۱۷)
$\delta_2$	ثابت مرگ طبیعی سلول‌های سرطانی فاز میتوز (۱ در روز)	۰/۲۸	(۱۲، ۱۷)
$\delta_3$	ثابت مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی (۱ در روز)	۰/۳	(۱۲، ۱۷)
$\delta_4$	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز سکون به داخل خون (۱ در روز)	$10^{-5}$	(۱۶-۱۷)
$\rho$	ثابت رشد لنفوسیت‌ها به واسطه‌ی تحریک سلول‌های سرطانی (۱ در روز)	۰/۲	(۱۲، ۱۷)
$a$	سرعت رسیدن لنفوسیت‌ها به حد اشباع در غیاب تحریک سلول‌های سرطانی (سلول)	$0.5 \times 10^5$	(۱۲، ۱۷)
$k$	نرخ رشد لنفوسیت‌ها در غیاب سلول‌های سرطانی (سلول در روز)	$0.15 \times 10^6$	(۱۲، ۱۷)
$k_1$	نرخ از بین رفتن سلول‌های سرطانی فاز میانی توسط لنفوسیت‌ها (۱ در سلول روز)	$10^{-8}$	(۱۲، ۱۷)
$k_2$	نرخ از بین رفتن سلول‌های سرطانی فاز میتوز توسط لنفوسیت‌ها (۱ در سلول روز)	$0.4 \times 10^{-8}$	(۱۲، ۱۷)
$k_3$	نرخ از بین رفتن سلول‌های سرطانی فاز سکون توسط لنفوسیت‌ها (۱ در سلول روز)	$0.1 \times 10^{-8}$	(۱۲، ۱۷)
$k_4$	نرخ از بین رفتن سلول‌های سرطانی فاز میتوز توسط دارو (۱ در میلی‌گرم در روز)	۰/۲۵	(تخمین بر اساس ۱۲، ۱۷)
$k_5$	نرخ از بین رفتن سلول‌های ایمنی توسط دارو (۱ در میلی‌گرم در روز)	۰/۰۳	(تخمین بر اساس ۱۲، ۱۷)
	تأخیر سلول‌های سرطانی در فاز میانی (روز)	۰/۵	(۱۶-۱۷، ۱۲)
	ثابت کاهش سمیت دارو (۱ در روز)	۰/۵	(۶)
	ثابت کاهش غلظت دارو (۱ در روز)	۰/۰۳	(۱۲)

تابع لیاپانوف: اگر در کره‌ای به شعاع  $B_{R_0}$ ، تابع  $V(x)$  مثبت معین بوده و دارای مشتقات جزئی پیوسته باشد و مشتق آن بر روی هر منحنی مسیر سیستم، منفی نیمه‌ی معین باشد ( $\dot{V}(x) \leq 0$ )، در این صورت تابع  $V(x)$  یک تابع لیاپانوف برای سیستم خواهد بود. این تابع به سیستم‌های دارای تأخیر زمانی (به شکل کلی  $\dot{x}(t) = f(x_t, u)$ ) نیز تعمیم داده شده است که توابع لیاپانوف-رازامیخین و لیاپانوف-کراشوفسکی از آن جمله‌اند (۱۹-۲۰).

همچنین به این نکته اشاره گردید که تأخیر زمانی تأثیر مهمی بر پایداری سیستم می‌گذارد و می‌تواند سیستم را از حالت پایدار به حالت ناپایدار و یا بالعکس ببرد. پایداری نقطه‌ی تعادل سلامت و طراحی پروتکل درمانی بهینه: به منظور طراحی پروتکل شیمی‌درمانی بهینه بر اساس روش مستقیم لیاپانوف، ابتدا تابعی را به عنوان تابع کاندیدای لیاپانوف فرض کردیم، سپس قانون کنترلی را به گونه‌ای پیدا کردیم که تابع کاندیدای فرض شده، یک تابع لیاپانوف باشد.

$$\begin{aligned} \dot{V} = & -a(\delta_1 x + \delta_2 y + \delta_3 z) - d\delta_4 \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right)^2 \quad (6) \\ & - d(c_1 x + c_2 y + c_3 z)I^\gamma \\ & + (-a\alpha k_1 + dc_1 \alpha \frac{k}{\delta_4} + d\rho I_m) \frac{Ix}{\alpha + (x+y+z)} \\ & + (-ak_1 + dc_1 \frac{k}{\delta_4}) \frac{Ix(x+y+z)}{\alpha + (x+y+z)} \\ & + (-a\alpha k_2 + dc_2 \alpha \frac{k}{\delta_4} + d\rho I_m) \frac{Iy}{\alpha + (x+y+z)} \\ & + (-ak_2 + dc_2 \frac{k}{\delta_4}) \frac{Iy(x+y+z)}{\alpha + (x+y+z)} \\ & + (-a\alpha k_3 + dc_3 \alpha \frac{k}{\delta_4} + d\rho I_m) \frac{Iz}{\alpha + (x+y+z)} \\ & + (-ak_3 + dc_3 \frac{k}{\delta_4}) \frac{Iz(x+y+z)}{\alpha + (x+y+z)} \\ & - d\frac{k}{\delta_4} \rho \frac{I(x+y+z)}{\alpha + (x+y+z)} - ak_4 uy + a\alpha_1 y \\ & - dk_5 uI^\gamma + dk_6 \frac{k}{\delta_4} uI + u(f - e\gamma) - f\eta s \end{aligned}$$

حال، برای این که  $\dot{V}$  منفی باشد باید تمام جملات آن منفی باشند. لذا با توجه به این که تعداد سلول‌ها، غلظت و سمیت دارو مقادیری نامنفی دارند باید داشته باشیم:

$$d < \left( \min \left\{ \frac{k_i}{c_i \frac{k}{\delta_4} + \frac{\rho}{\alpha} I_m} \right\} \right) a, \quad i = 1, 2, 3 \quad (7)$$

$$-ak_4 uy + a\alpha_1 y - dk_5 uI^\gamma + dk_6 \frac{k}{\delta_4} uI < 0 \quad (8)$$

$$\Rightarrow a < \frac{k_5 uI^\gamma - k_6 \frac{k}{\delta_4} uI}{\alpha_1 y - k_4 uy} d$$

و

$$f < e\gamma \quad (9)$$

با رعایت شرایط فوق،  $V(x)$  یک تابع لیاپانوف برای سیستم خواهد بود. اگر مقادیر  $e$  و  $f$  را در مقایسه با  $a$  و  $d$  بسیار کوچک در نظر بگیریم، با جای‌گذاری یکی از دو رابطه‌ی (7) و (8) در دیگری، قانون کنترل زیر به دست می‌آید:

$$u > \frac{\alpha_1 y}{k_4 y + \beta k_5 I \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right)}, \quad \beta = \min \left\{ \frac{k_i}{c_i \frac{k}{\delta_4} + \frac{\rho}{\alpha} I_m} \right\} \quad (10)$$

پایداری کلی. فرض کنیم یک تابع اسکالر  $V$  از متغیرهای حالت سیستم با مشتقات مرتبه‌ی اول پیوسته وجود داشته باشد، به طوری که  $V(x)$  مثبت معین باشد،  $\dot{V}(x)$  منفی معین باشد و اگر هنگامی که  $\|x\| \rightarrow \infty$  در آن صورت  $V(x) \rightarrow \infty$ ، آن گاه نقطه‌ی تعادل در مبداء یک نقطه‌ی تعادل پایدار مجانبی کلی است (21).

$$E_0 = \left( \dots, \frac{k}{\delta_4}, \dots \right)$$

قضیه: نقطه‌ی تعادل سلامت، دارای پایداری مجانبی کلی است اگر:

$$u > \frac{\alpha_1 y}{k_4 y + \beta k_5 I \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right)}, \quad \beta = \min \left\{ \frac{k_i}{c_i \frac{k}{\delta_4} + \frac{\rho}{\alpha} I_m} \right\} \quad (2)$$

اثبات: تابع کاندیدای لیاپانوف را به صورت زیر

تعریف می‌کنیم:

$$\begin{aligned} V(x) = & a[x + y + z + \alpha_1 \int_{-\tau}^t x(t + \xi) d\xi] \quad (3) \\ & + \frac{d}{2} \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right)^2 + eu + fs \end{aligned}$$

بر روی هر منحنی مسیر سیستم، مشتق  $V(x)$  به

صورت زیر خواهد بود:

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) = & a[\dot{x} + \dot{y} + \dot{z} + \alpha_1 \{x(t) - x(t - \tau)\}] \quad (4) \\ & + d \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right) \dot{I} + e\dot{u} + f\dot{s} \end{aligned}$$

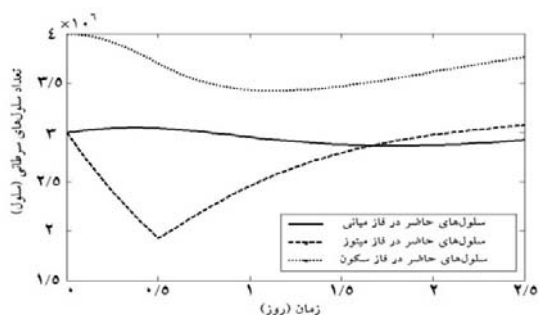
خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} \dot{V}(x) = & a[\alpha_1 z - \alpha_1 x - \delta_1 x - k_1 Ix + \alpha_1 x(t - \tau) \\ & - \alpha_2 y - \delta_2 y - k_2 Iy - k_4 uy \\ & + 2\alpha_3 y - \alpha_3 z - \delta_3 z - k_3 Iz \\ & + \alpha_1 \{x(t) - x(t - \tau)\}] \quad (5) \end{aligned}$$

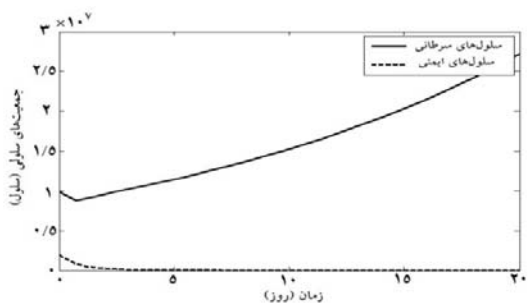
$$+ d \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right) (k + \rho I) \frac{(x+y+z)}{\alpha + (x+y+z)} - \delta_4 I$$

$$- (c_1 x + c_2 y + c_3 z) I - k_5 uI + e(-\gamma u) + f(u - \eta s)$$

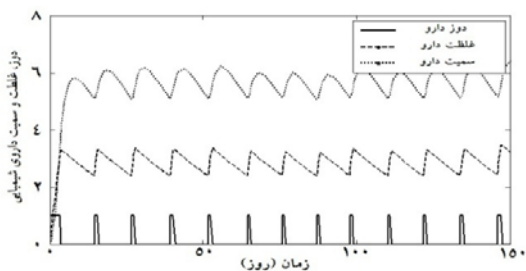
پس از ساده‌سازی، در نهایت داریم:



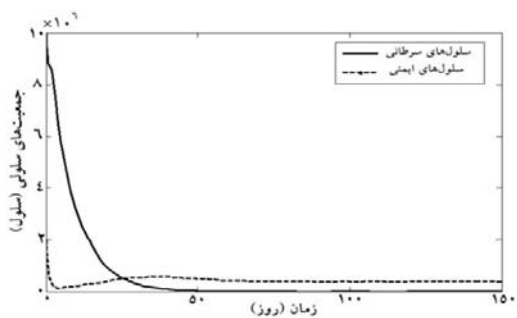
شکل ۱. تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی در فازهای مختلف در غیاب دارو



شکل ۲. تغییرات جمعیت کل سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی در غیاب دارو



شکل ۳. الگوی دارودهی مطابق معیار لیپانوف به همراه تغییرات غلظت و سمیت دارو



شکل ۴. تغییرات جمعیت کل سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی در صورت دارودهی مطابق الگوی شکل ۳

با رعایت شرط فوق، سیستم به ازای هر شرط اولیه‌ای، به سمت نقطه‌ی تعادل سلامت خواهد رفت.

### یافته‌ها

دارودهی با استفاده از معیار پایداری لیپانوف: در این قسمت به بررسی رفتار مدل ارائه شده برای یک بیمار می‌پردازیم. پارامترهای سیستم برای این بیمار به گونه‌ای است که نقطه‌ی تعادل سلامت نقطه‌ای ناپایدار است. این پارامترها در جدول ۱ آورده شده‌اند. ابتدا رفتار سیستم با شرایط اولیه‌ی  $x(t) = 3 \times 10^6$ ,  $I(t) = 2 \times 10^6$  و  $z(t) = 4 \times 10^6$ ,  $y(t) = 3 \times 10^6$  در غیاب شیمی‌درمانی به دست آمد. به دلیل ناپایداری نقطه‌ی تعادل سلامت، سیستم در نهایت از این نقطه دور و به سمت یکی از نقاط تعادل مرگ میل می‌کند (اشکال ۱ و ۲). در شکل ۳ شیوه‌ی دارودهی به دست آمده بر اساس معیار لیپانوف به همراه تغییرات غلظت و سمیت دارو و در شکل ۴ تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی در صورت اعمال پروتکل درمانی به دست آمده، دیده می‌شود. مطابق اشکال ۳ و ۴ با هفت نوبت شیمی‌درمانی (در سه روز اول و روزهای ۵، ۲۷، ۴۰ و ۵۱ از دوره‌ی درمان) پس از گذشت حدود پنجاه روز تعداد سلول‌های سرطانی به صفر می‌رسد. مشاهده می‌شود که برای نگه داشتن سیستم در شرایط مطلوب می‌بایست دارودهی به صورت مستمر ادامه پیدا کند. ولی انجام چنین کاری با توجه به عوارض جانبی دارو و افزایش میزان سمیت آن در بدن، در عمل غیرممکن است. لذا از آن جایی که پزشکی که پزشکان نیز انجام شیمی‌درمانی را تا زمانی که تعداد سلول‌های سرطانی بالاتر از مقدار مشخصی باشد ادامه می‌دهند، به منظور بهبود شیوه‌ی دارودهی شرط دیگری به شرط به دست

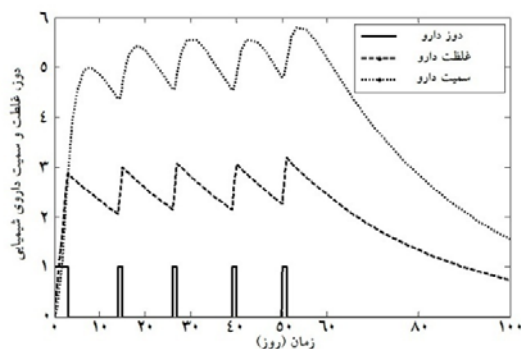
دوباره سلول‌های سرطانی رشد کرده و به تعداد قابل توجهی می‌رسند (شکل ۶). برای حل این مشکل دو راه حل پیشنهاد می‌شود. نخست آن که می‌توان پس از این که تعداد سلول‌های سرطانی از حد معینی عبور کردند دوباره شیمی‌درمانی را از سر گرفت. ضعف این روش ادامه یافتن دارودهی به بیمار و افزایش میزان سمیت دارو در بدن است. راه حل دوم استفاده از روش واکسن‌درمانی پس از دوره‌ی شیمی‌درمانی است. واکسن‌درمانی می‌تواند موجب تغییر پارامترهای سیستم (و در نتیجه تغییر دینامیک سیستم) و پایدارسازی نقطه‌ی تعادل سلامت شود (۶).

### بحث

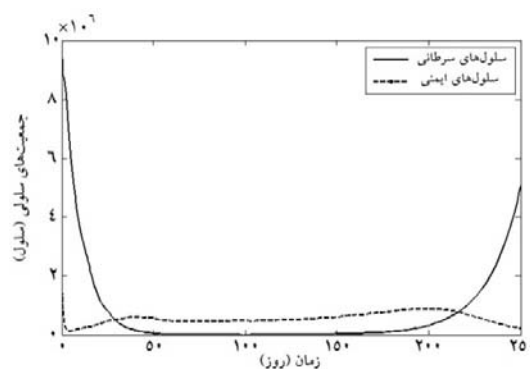
در این پژوهش، مدل ریاضی جدیدی برای توصیف ساختار رشد سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی و نیز تغییرات غلظت و میزان سمیت دارو پیشنهاد و با به کارگیری قضیه‌ی پایداری لیپانوف، یک پروتکل درمانی بهینه طراحی شد. نتایج شبیه‌سازی نشان داد که پس از هفت نوبت شیمی‌درمانی طی پنجاه روز تعداد سلول‌های سرطانی به صفر می‌رسد و تا حدود شش ماه پس از آخرین نوبت شیمی‌درمانی، سلول‌های سرطانی در سطح پایینی قرار خواهند داشت. به منظور پیشگیری از رشد دوباره‌ی سلول‌های سرطانی، می‌توان با واکسن‌درمانی، پارامترهای سیستم را تغییر و نقطه‌ی تعادل مطلوب را پایدار نمود.

### References

1. Eisen MM. Mathematical Models in Cell Biology and Cancer Chemotherapy (Lecture Notes in Biomathematics. New York, NY: Springer; 1979.
2. Knolle H. Cell kinetic modelling and the chemotherapy of cancer. New York, NY: Springer-Verlag; 1988.
3. Swierniak A, Kimmel M, Smieja J. Mathematical modeling as a tool for planning anticancer therapy. Eur J Pharmacol 2009; 625(1-3): 108-21.
4. Kimmel M, wierniak A. Using control theory to make cancer chemotherapy beneficial from phase dependence and resistant to drug resistance. J Math Biosci 2006.
5. Ghaffari A, Karimi M. Optimal Design of



شکل ۵. الگوی دارودهی مطابق معیار لیپانوف و با لحاظ شرط جدید دارودهی به همراه تغییرات غلظت و سمیت دارو



شکل ۶. تغییرات جمعیت کل سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی در صورت دارودهی مطابق الگوی شکل ۵

آمده از قضیه‌ی لیپانوف بدین صورت اضافه شد که پس از به صفر رسیدن تعداد سلول‌های سرطانی، دارودهی متوقف شود. به عبارت دیگر دارودهی طبق پروتکل به دست آمده از قضیه لیپانوف تا روز ۵۰ ادامه می‌یابد (شکل ۵). در مورد این بیمار، از آن جایی که نقطه‌ی تعادل نقطه‌ای ناپایدار است پس از گذشت حدود شش ماه پس از آخرین نوبت شیمی‌درمانی



- Chemotherapy Drug Protocol for Cancer Treatment Based on a New Mathematical Model. *International Journal of Modeling, Identification and Control* 2008; 5(2): 146-53.
6. Ghaffari A, Nasserifar N. Mathematical Modeling and Lyapunov-based Drug Administration in Cancer Chemotherapy. *Iranian Journal of Electrical & Electronic Engineering* 2009; 5(3).
  7. Webb GF. A cell population model of periodic chemotherapy treatment. *Biomedical Modeling and Simulation* 1992; 83-92.
  8. Kheifetz Y, Kogan Y, Agur Z. Long-range predictability in models of cell populations subjected to phase-specific drugs: Growth-rate approximation using properties of positive compact operators. *Mathematical Models & Methods in the Applied Sciences* 2006; 16: 1155-72.
  9. Birkhead BG, Rankin EM, Gallivan S, Dones L, Rubens RD. A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(9): 1421-7.
  10. Swan GW. Tumor growth models and cancer chemotherapy. In: Yakovlev AY, avlova L, anin LG, editors. *Biomathematical Problems in Optimization of Cancer Radiotherapy*. New York, NY: CRC Press; 1987. p. 91-179.
  11. Kirschner D, Panetta J. Modeling immunotherapy of the tumor - immune Interaction. *J Math Biol* 1998; 37: 235-52.
  12. Villasana M. A delay differential equation model for tumor growth [PhD Thesis]. California: Claremont Graduate University, USA; 2002.
  13. Kozusko F. A mathematical model of invitro cancer cell growth and treatment with the antimitoic agent curacin A. *Math Biosci* 2001; 170: 1-16.
  14. Burden T, Ernstberger J, Renee Fister K. Optimal control applied to immunotherapy. *Discrete and continuous dynamical systems-series B* 2004; 4(1): 135-46.
  15. Fister KR, Donnelly JH. Immunotherapy: an optimal control theory approach. *Math Biosci Eng* 2005; 2(3): 499-510.
  16. Liu W, Hillen T, Freedman HI. A mathematical model for M-phase specific chemotherapy including the G0-phase and immunoresponse. *Math Biosci Eng* 2007; 4(2): 239-59.
  17. MacKey MC. Cell kinetic status of haematopoietic stem cells. *Cell Prolif* 2001; 34(2): 71-83.
  18. Kuznetsov VA, Makalkin IA, Taylor MA, Perelson AS. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull Math Biol* 1994; 56(2): 295-321.
  19. Jankovic M. Control Lyapunov-Razumikhin functions for time delay systems. *Proceedings of the 38<sup>th</sup> IEEE Conference on Decision and Control*; 1999 Dec 7-10; Phoenix, USA. p. 1136-41.
  20. Jankovic M. Extension of control Lyapunov functions to time-delay systems. *Proceedings of the 39th IEEE Conference on Decision and Control*; 2000 dec; Sydney, Australia. P. 4403-08.
  21. Slotine JJ, Li W. *Applied Nonlinear Control*. Prentice Hall; 1991.

## Mathematical Modeling of Cancer and Designing an Optimal Chemotherapy Protocol Based on Lyapunov Stability Criteria

Ali Ghaffari PhD<sup>1</sup>, Kianoosh Azizi<sup>2</sup>, Mohammadreza Amini<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Mathematical models can provide insights into the growth of cancerous cells and their interaction with healthy cells, immune cells, and chemotherapeutic drugs that are used in cancer therapy. Moreover, mathematical models have been developed to aid in describing the mechanisms of availability of cytotoxic drugs and their effects on healthy cell populations. Finding a desirable treatment protocol for patients is one of the most important objectives of mathematical modeling. The conventional method in designing the optimal chemotherapy strategies is making use of the classical optimal control theory.

**Methods:** In this study, a new mathematical model was developed to analyze dynamics of cancerous cells in different phases of cell cycle, immune cells, chemotherapeutic drug concentration, and toxicity. Finally, Lyapunov stability theory was applied to design an optimal treatment protocol.

**Findings:** The results of simulation showed that after 7 times of chemotherapy during 50 days, all cancerous cells would be killed. In addition, the disease would remain in this desirable state up to 6 months.

**Conclusion:** In this research, a new mathematical model for describing the dynamics of a cancerous system has been proposed. An optimal treatment protocol has also been designed applying Lyapunov stability theory. Using such a protocol, the population of cancerous cells would be decreased to zero. This state can be maintained for 6 months. In addition, by applying vaccine therapy the growth of cancerous cells could be prevented. Vaccine therapy changes the parameters of the system and stabilizes tumor free equilibrium point.

**Keywords:** Optimal treatment protocol, Mathematical modeling of cancer, Delay differential equation, Lyapunov stability theory

<sup>1</sup> Professor, Department of Solid Mechanics and Design, School of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

<sup>2</sup> MSc Student, Department of Solid Mechanics and Design, School of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Kianoosh Azizi, Email: kiaazizi@hotmail.com