

راهبردهای سیاستی درمان شخصی‌شده برای بیماران مبتلا به سرطان با مدل‌سازی ریاضی

زهرا بهارلویی^{۱*}، حامد نریمانی^۲، مریم انصاریان^۳

خلاصه سیاستی

خلاصه اجرایی

پزشکی شخصی‌شده بر این اصل استوار است که درمان هر بیمار بایستی بر اساس ویژگی‌های منحصر به فرد او و نه پروتکل‌های عمومی و یکسان طراحی شود. این رویکرد در حوزه‌ی درمان سرطان که بیماری دشوار، پویا و تطبیق‌پذیر است، اهمیت بیشتری می‌یابد. این خلاصه سیاستی بر اساس پژوهشی تدوین شد که با هدف مدل‌سازی تعامل دارو و سلول‌های سرطانی با استفاده از تئوری بازی‌ها و رقابت استکلبرگ انجام شده است. یافته‌های پژوهش نشان داد مدل استکلبرگ قادر به پیش‌بینی سه الگوی مقاومت دارویی شامل مقاومت سریع، تدریجی و متقاطع است و می‌تواند با تعیین استراتژی بهینه دوزبینگ شامل دوز اولیه قوی، تطبیق تدریجی و دوره‌های استراحت، طول عمر بیماران را تا ۲۳ درصد افزایش داده و عوارض جانبی را تا ۳۱ درصد کاهش دهد. بر اساس یافته‌ها و طبق مشورت متخصصان، سه گزینه سیاستی شامل «توسعه و استقرار مدل استکلبرگ در مراکز منتخب سرطان»، «تداوم وضعیت موجود»، و «توسعه مدل‌های آماری ساده مبتنی بر داده‌های گذشته‌نگر» ارائه شد. تحلیل گزینه‌ها نشان داد با توجه به محدودیت‌های موجود در زمینه زیرساخت‌های داده، نیروی انسانی متخصص و بودجه، اولویت نخست بایستی به توسعه مدل‌های آماری ساده و استانداردسازی جمع‌آوری داده‌های بالینی اختصاص یابد. این اقدام می‌تواند فرهنگ تصمیم‌گیری داده‌محور را در جامعه پزشکی نهادینه کرده و زمینه را برای پذیرش مدل‌های پیشرفته‌تر مانند استکلبرگ در مراحل بعدی فراهم کند. همزمان، اشتراک ملی داده‌های ژنومیک و بالینی سرطان، تخصیص بودجه پژوهشی ویژه برای طرح‌های چندرشته‌ای، و طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای اعتبارسنجی مدل‌ها، از جمله اقداماتی است که می‌تواند استقرار پزشکی شخصی‌شده مبتنی بر مدلسازی ریاضی در کشور را تسهیل نماید.

واژگان کلیدی: تئوری بازی‌ها؛ مدل‌سازی ریاضی؛ درمان شخصی‌شده؛ سرطان؛ مقاومت دارویی؛ خلاصه سیاستی

ارجاع: بهارلویی زهرا، نریمانی حامد، انصاریان مریم. راهبردهای سیاستی درمان شخصی‌شده برای بیماران مبتلا به سرطان با مدل‌سازی ریاضی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۷۱): ۱۳۰۱-۱۳۰۷.

توصیف مسأله

پزشکی شخصی‌شده، الگویی نوین در نظام سلامت، بر این اصل استوار است که پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها بایستی بر اساس ویژگی‌های منحصر به فرد فرد طراحی شود. این رویکرد پاسخی به این واقعیت است که تفاوت‌های ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی در بین افراد، به طور قابل توجهی بر حساسیت به بیماری، پیشرفت آن و پاسخ به درمان تأثیر می‌گذارد. تخمین زده می‌شود حدود یک چهارم درمان‌ها دارای تنوع ژنتیکی هستند و بیماران با علائم مشابه، به توصیه‌های درمانی یکسان پاسخ‌های متفاوتی نشان می‌دهند (۱، ۲).

پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های حوزه omics همراه با توسعه‌ی هوش ژنومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس، امکان تجزیه و تحلیل و شناسایی نشانگرهای زیستی مصنوعی و علم داده، امکان تجزیه و تحلیل و شناسایی نشانگرهای زیستی

را در سطحی گسترده فراهم کرده است. این فناوری‌ها پتانسیل آن را دارند که تفاوت‌های فردی را نه تنها شناسایی، بلکه به صورت کمی اندازه‌گیری و در تصمیم‌گیری‌های بالینی به کار گیرند؛ با این حال، تفسیر حجم عظیم داده‌های چندسطحی و هماهنگی آن‌ها در نمایه سلامت عملی و قابل اجرا برای هر بیمار، همچنان چالش استفاده از ژنومیک برای ارتقای پیشگیری از بیماری‌ها همچنان محدود است (۳، ۴).

در حوزه‌ی درمان بیماری‌های سخت مانند سرطان، دشواری‌های بیشتری وجود دارد. سرطان بیماری پویا و تطبیق‌پذیر است که سلول‌های سرطانی مانند همه ارگانیسم‌های در حال تکامل، می‌توانند خود را با شرایط درمانی وفق دهند و در نهایت به درمان مقاوم شوند. برای بررسی اثربخشی روش‌ها و داروهای پیشنهادی، پزشکان نیازمند استفاده از روش‌های محاسباتی در کنار مدل‌سازی بیولوژیکی هستند. یکی از این

۱- استادیار، مرکز تحقیقات پردازش تصویر و سیگنال پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات پردازش تصویر و سیگنال پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: زهرا بهارلویی؛ استادیار، مرکز تحقیقات پردازش تصویر و سیگنال پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: Zahra.bahar@res.mui.ac.ir

روش‌ها، استفاده از نظریه بازی‌ها برای مدل کردن رفتار دارو و سلول‌های بدن در یک روش درمانی است. نظریه بازی‌ها یک ابزار ریاضی برای تحلیل روش‌های همکاری یا رقابت است و می‌تواند اثر داروها و روش‌های درمانی مختلف و در مقابل آن رفتار سلول‌های بدن را مدل کرده و در انتخاب بهترین راهبرد درمانی به پزشک کمک کند (۵، ۶).

مطالعاتی از بازی‌های تکاملی برای مدل‌سازی درمان سرطان استفاده کرده‌اند، زیرا مسائل زیستی به مدل‌های تکاملی نزدیک‌تر هستند. در این مدل‌ها، سلول‌های سرطانی و داروها به عنوان بازیکنان اصلی با استراتژی‌های مختلف در تعامل هستند. با این وجود، مدل‌های موجود اغلب رفتار ترقیبی و مرحله‌ای تعامل بین دارو و سلول‌ها را که در واقعیت بالینی رخ می‌دهد، به طور کامل منعکس نمی‌کنند (۶، ۷). در اینجا ضرورت توسعه مدل‌های جدید مبتنی بر نظریه بازی‌ها که بتوانند با در نظر گرفتن پویایی‌های زیستی و پاسخ‌های تطبیقی سلول‌های سرطانی، راهبردهای بهینه درمانی را برای هر بیمار به صورت شخصی‌شده ارائه دهند وجود دارد. مدل‌هایی که با افزایش کارایی درمان، پیش‌بینی و مدیریت مقاومت دارویی، از عود بیماری جلوگیری کرده و کیفیت زندگی بیماران را ارتقا بخشند. این مهم زمانی تحقق می‌یابد که سیاست‌گذاران حوزه سلامت و پژوهش، زمینه توسعه و کاربرد مدل‌های محاسباتی پیشرفته در بالین را فراهم آورند و مسیر را برای ورود پزشکی شخصی‌شده به عرصه عمل هموار کنند.

روش اجرا

این خلاصه سیاستی بر اساس نتایج یک پژوهش کاربردی در حوزه مدل‌سازی ریاضی درمان سرطان تدوین شد که با هدف ارائه مدلی مبتنی بر تئوری بازی‌ها برای درمان شخصی‌شده سرطان انجام شد (۶). در این پژوهش، ابتدا مطالعات موجود در زمینه کاربرد نظریه بازی‌ها در پزشکی شخصی‌شده و به ویژه درمان سرطان مرور شد و مدل‌های

مختلف ارائه شده شامل بازی‌های تکاملی مورد بررسی قرار گرفت. سپس با توجه به ماهیت ترقیبی تعامل دارو و سلول‌های سرطانی، رقابت استکلبرگ به عنوان رویکرد اصلی مدل‌سازی انتخاب شد. در این مدل، بازیکنان شامل داروها و سلول‌های بدن هستند. راهبردها برای داروها اثرات ممکن به ازای دوز مشخص و برای سلول‌ها نیز عکس‌العمل‌های ممکن در مقابل داروها تعریف شد. پس از مدل‌سازی ریاضی، تعادل نش مدل محاسبه گردید و نتایج با مدل‌های تکاملی پیشین مقایسه شد. برای اعتبارسنجی مدل، شبیه‌سازی‌های عددی بر اساس داده‌های درون‌بالینی انجام گرفت. برای تدوین خلاصه سیاستی، ابتدا مسئله اصلی یعنی چالش مقاومت دارویی در سرطان و ناکارآمدی رویکردهای یکسان برای همه بیماران، با استناد به پیشینه پژوهش تبیین شد. سپس با توجه به یافته‌های مدل‌سازی و نظر متخصصان مرتبط، سه گزینه سیاستی پیشنهاد شد. پس از تحلیل هر گزینه، ذینفعان کلیدی شامل وزارت بهداشت، دانشگاه‌های علوم پزشکی، پزشکان و انکولوژیست‌ها، بیماران مبتلا به سرطان، شرکت‌های دانش‌بنیان، پژوهشگران حوزه مدل‌سازی، و سازمان‌های بیمه‌گر شناسایی شدند و موضع احتمالی، چالش‌ها، محدوده زمانی و اقدامات تسهیل‌کننده برای هر یک در ارتباط با گزینه‌های سیاستی تحلیل گردید. در نهایت با تلفیق یافته‌های پژوهشی و تحلیل‌های سیاستی، ملاحظات اجرایی و موانع بالقوه هر گزینه بحث شد و اولویت‌بندی گزینه‌ها بر اساس هزینه، محدودیت‌های اجرا، اثربخشی و شرایط موجود نظام سلامت کشور ارائه گردید.

یافته‌ها

تحلیل گزینه‌های سیاستی در به کارگیری مدل‌های مبتنی بر تئوری بازی‌ها برای درمان شخصی‌شده سرطان و تحلیل اجرایی گزینه‌های سیاستی مدل‌سازی درمان سرطان با تئوری بازی‌ها در جداول ۱ و ۲ آورده شده است.

جدول ۱. تحلیل گزینه‌های سیاستی در به کارگیری مدل‌های مبتنی بر تئوری بازی‌ها برای درمان شخصی‌شده سرطان

گزینه‌های سیاستی	الزامات اجرایی	موانع اجرایی	مزایا	معایب
ایجاد بانک‌های داده ژنومیک و بالینی با رعایت حریم خصوصی، توسعه زیرساخت محاسباتی در مراکز منتخب سرطان، تشکیل تیم‌های تحقیقاتی چندرشته‌ای در دانشگاه‌های علوم پزشکی، تدوین پروتکل‌های استاندارد برای اعتبارسنجی مدل‌ها، طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای مقایسه مدل با پروتکل‌های استاندارد	کمبود داده‌های بالینی با کیفیت و استاندارد برای آموزش مدل‌ها، نبود زیرساخت محاسباتی واحد در مراکز درمانی، محدودیت نیروی انسانی متخصص در حوزه مدل‌سازی ریاضی پزشکی، مقاومت پزشکان در پذیرش مدل‌های محاسباتی به عنوان ابزار تصمیم‌گیری، نبود پروتکل‌های استاندارد برای اعتبارسنجی و تأیید مدل‌ها	افزایش دقت در پیش‌بینی پاسخ بیمار به درمان‌های مختلف، کاهش عوارض جانبی با انتخاب بهینه دوز و زیرساخت‌های محاسباتی، وابستگی زمان‌بندی درمان، امکان پیش‌بینی و مدیریت مقاومت دارویی، بهبود کیفیت زندگی بیماران با چندرشته‌ای (پزشکان، ریاضیدانان، داده‌کاوان)، زمان‌بر بودن فرایند هزینه‌های ناشی از عدم موفقیت درمان و آزمون و خطا	نیاز به سرمایه‌گذاری قابل توجه در عوارض جانبی با انتخاب بهینه دوز و زیرساخت‌های محاسباتی، وابستگی زمان‌بندی درمان، امکان پیش‌بینی و مدیریت مقاومت دارویی، بهبود کیفیت زندگی بیماران با چندرشته‌ای (پزشکان، ریاضیدانان، داده‌کاوان)، زمان‌بر بودن فرایند هزینه‌های ناشی از عدم موفقیت درمان و آزمون و خطا	

جدول ۱. تحلیل گزینه‌های سیاستی در به‌کارگیری مدل‌های مبتنی بر تئوری بازی‌ها برای درمان شخصی‌شده سرطان (ادامه)

گزینه‌های سیاستی	الزامات اجرایی	موانع اجرایی	مزایا	معایب
تداوم وضعیت موجود (درمان استاندارد بدون مدل‌سازی محاسباتی)	مبتنی بر دستورالعمل‌های عمومی، استفاده از روش‌های سنتی آزمون و خطا برای تعیین دوز و نوع دارو، وابستگی به تجربه فردی پزشکان در انتخاب درمان، عدم یکپارچگی داده‌های بالینی و ژنومیک در سطح تعیین دوز و نوع دارو، وابستگی به تجربه نظام سلامت، کمبود شواهد کافی برای اثبات و صلاح‌دید فردی انکولوژیست‌ها	نبود پروتکل‌های استاندارد برای شخصی‌سازی تداوم پروتکل‌های جاری درمان سرطان درمان بر اساس داده‌های ژنومیک، وابستگی به تجربه فردی پزشکان در انتخاب درمان، عدم یکپارچگی داده‌های بالینی و ژنومیک در سطح تعیین دوز و نوع دارو، وابستگی به تجربه نظام سلامت، کمبود شواهد کافی برای اثبات و صلاح‌دید فردی انکولوژیست‌ها	عدم نیاز به سرمایه‌گذاری در زیرساخت‌های محاسباتی و نیروی انسانی متخصص، تداوم روال کاری آشنا برای پزشکان بدون نیاز به آموزش، عدم نیاز به اخذ مجوزهای جدید برای روش‌های درمانی	عدم بهره‌گیری از ظرفیت مدل‌سازی ریاضی در بهینه‌سازی درمان، تداوم رویکرد آزمون و خطا با عوارض جانبی قابل توجه برای بیماران، افزایش هزینه‌های نظام سلامت ناشی از شکست درمان‌های غیرشخصی، ناتوانی در پیش‌بینی و مدیریت به موقع مقاومت دارویی
	دقت کمتر نسبت به مدل‌های مبتنی بر			
	جمع‌آوری و استانداردسازی داده‌های بالینی موجود، توسعه مدل‌های آماری ساده بر اساس داده‌های گذشته‌نگر، آموزش پزشکان در زمینه تفسیر نتایج مدل‌های آماری، ایجاد بانک اطلاعاتی از پروتکل‌های درمانی موفق و ناموفق	کمبود مدل‌های آماری معتبر و تاییدشده برای انواع مختلف سرطان، عدم دسترسی به داده‌های کافی برای توسعه مدل‌های اختصاصی، نبود استانداردهای واحد برای جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها، محدودیت در اعتبارسنجی مدل‌ها با داده‌های واقعی بیماران	هزینه کمتر نسبت به توسعه مدل‌های پیشرفته مانند استکلبرگ، سادگی نسبی در پیاده‌سازی و تفسیر نتایج، آشنایی نسبی جامعه پزشکی با این رویکردها، نیاز کمتر به تیم‌های تخصصی چندرشته‌ای	تئوری بازی‌ها، عدم توانایی در مدل‌سازی رفتارهای تطبیقی و رقابتی سلول‌ها، ناتوانی در پیش‌بینی مقاومت دارویی به صورت پویا، نیاز به بازبینی و به‌روزرسانی مداوم بر اساس داده‌های جدید

جدول ۲. تحلیل اجرایی گزینه‌های سیاستی مدل‌سازی درمان سرطان با تئوری بازی‌ها

ذینفعان کلیدی	موضع احتمالی	چالش‌های ذینفعان	تسهیل‌کننده‌ها
وزارت بهداشت: موافق، مشروط به اثبات وزارت بهداشت: تخصیص بودجه کافی برای زیرساخت‌های محاسباتی و پژوهشی، ایجاد کنسرسیوم ملی داده‌های ژنومیک و	کارآمدی و توجیه اقتصادی در بلندمدت	تدوین مقررات جدید برای تایید مدل‌های محاسباتی، ایجاد هماهنگی بین	بالینی سرطان با مشارکت دانشگاه‌های علوم
آموزش پزشکی،	دانشگاه‌های علوم پزشکی: موافق در	معاونت‌های درمان و تحقیقات دانشگاه‌های علوم پزشکی: جذب و تربیت نیروی	پزشکی، تدوین استانداردهای ملی برای
دانشگاه‌های علوم پزشکی	صورت تامین بودجه و زیرساخت	انسانی چندرشته‌ای، ایجاد ساختارهای بین‌رشته‌ای، تامین زیرساخت محاسباتی	جمع‌آوری، ذخیره‌سازی و اشتراک داده‌ها
پزشکان و انکولوژیست‌ها، پزشکان و انکولوژیست‌ها: موافق، مشروط	به سادگی استفاده و اعتبارسنجی بالینی	پزشکان و انکولوژیست‌ها: آشنایی با مدل‌های محاسباتی، اعتماد به خروجی	با رعایت حریم خصوصی، تخصیص
بیماران مبتلا به سرطان و	بیماران و خانواده‌ها: خیلی موافق، در	مدل‌ها، تغییر در فرآیند تصمیم‌گیری بالینی	بودجه پژوهشی ویژه برای طرح‌های
خانواده‌های آنان،	شرکت‌های دانش‌بنیان فعال صورت آگاهی از مزایا و کاهش عوارض	بیماران و خانواده‌ها: درک محدودیت‌ها و مزایای مدل‌های محاسباتی، اعتماد به	چندرشته‌ای در حوزه مدل‌سازی سرطان،
شرکت‌های دانش‌بنیان	در حوزه سلامت دیجیتال، شرکت‌های دانش‌بنیان: خیلی موافق (به	درمان پیشنهادی، مشارکت در کارآزمایی‌ها	راه‌اندازی دوره‌های آموزشی مشترک بین
پژوهشگران حوزه	عنوان فرصت تجاری و فناوریانه)	شرکت‌های دانش‌بنیان: توسعه نرم‌افزارهای کاربردی، تامین زیرساخت محاسباتی،	رشته‌های پزشکی، ریاضی و کامپیوتر،
مدل‌سازی ریاضی و زیست	پژوهشگران: خیلی موافق (به عنوان زمینه	مشارکت در طراحی پلتفرم‌های تصمیم‌یار	طراحی کارآزمایی بالینی چندمرکزی برای
محاسباتی	تحقیقاتی نوین)	پژوهشگران حوزه مدل‌سازی کامپیوتر: دسترسی به داده‌های واقعی بیماران، امکان	مقایسه مدل استکلبرگ با پروتکل‌های
سازمان‌های بیمه‌گر	سازمان‌های بیمه‌گر: موافق، مشروط به	اعتبارسنجی مدل‌ها، جذب بودجه پژوهشی	استاندارد، ایجاد کمیته اعتبارسنجی
اثبات کاهش هزینه‌های بلندمدت		سازمان‌های بیمه‌گر: محاسبه هزینه-فایده درمان‌های شخصی‌شده، تدوین تعرفه	مدل‌های محاسباتی با حضور متخصصین
		مناسب برای خدمات محاسباتی	بالینی و ریاضی
وزارت بهداشت: موافق، مشروط به اثبات وزارت بهداشت: تخصیص بودجه کافی برای زیرساخت‌های محاسباتی و پژوهشی، ایجاد کنسرسیوم ملی داده‌های ژنومیک و	کارآمدی و توجیه اقتصادی در بلندمدت	تدوین مقررات جدید برای تایید مدل‌های محاسباتی، ایجاد هماهنگی بین	بالینی سرطان با مشارکت دانشگاه‌های علوم
آموزش پزشکی،	دانشگاه‌های علوم پزشکی: موافق در	معاونت‌های درمان و تحقیقات دانشگاه‌های علوم پزشکی: جذب و تربیت نیروی	پزشکی، تدوین استانداردهای ملی برای
دانشگاه‌های علوم پزشکی	صورت تامین بودجه و زیرساخت	انسانی چندرشته‌ای، ایجاد ساختارهای بین‌رشته‌ای، تامین زیرساخت محاسباتی	جمع‌آوری، ذخیره‌سازی و اشتراک داده‌ها
پزشکان و انکولوژیست‌ها، پزشکان و انکولوژیست‌ها: موافق، مشروط	به سادگی استفاده و اعتبارسنجی بالینی	پزشکان و انکولوژیست‌ها: آشنایی با مدل‌های محاسباتی، اعتماد به خروجی	با رعایت حریم خصوصی، تخصیص
بیماران مبتلا به سرطان و	بیماران و خانواده‌ها: خیلی موافق، در	مدل‌ها، تغییر در فرآیند تصمیم‌گیری بالینی	بودجه پژوهشی ویژه برای طرح‌های
خانواده‌های آنان،	شرکت‌های دانش‌بنیان فعال صورت آگاهی از مزایا و کاهش عوارض	بیماران و خانواده‌ها: درک محدودیت‌ها و مزایای مدل‌های محاسباتی، اعتماد به	چندرشته‌ای در حوزه مدل‌سازی سرطان،
شرکت‌های دانش‌بنیان	در حوزه سلامت دیجیتال، شرکت‌های دانش‌بنیان: خیلی موافق (به	درمان پیشنهادی، مشارکت در کارآزمایی‌ها	راه‌اندازی دوره‌های آموزشی مشترک بین
پژوهشگران حوزه	عنوان فرصت تجاری و فناوریانه)	شرکت‌های دانش‌بنیان: توسعه نرم‌افزارهای کاربردی، تامین زیرساخت محاسباتی،	رشته‌های پزشکی، ریاضی و کامپیوتر،
مدل‌سازی ریاضی و زیست	پژوهشگران: خیلی موافق (به عنوان زمینه	مشارکت در طراحی پلتفرم‌های تصمیم‌یار	طراحی کارآزمایی بالینی چندمرکزی برای
محاسباتی، سازمان‌های	پژوهشگران: خیلی موافق (به دلیل تداوم	پژوهشگران حوزه مدل‌سازی کامپیوتر: دسترسی به داده‌های واقعی بیماران، امکان	مقایسه مدل استکلبرگ با پروتکل‌های
بیمه‌گر	هزینه‌های زیاد)	اعتبارسنجی مدل‌ها، جذب بودجه پژوهشی	استاندارد، ایجاد کمیته اعتبارسنجی
		سازمان‌های بیمه‌گر: محاسبه هزینه-فایده درمان‌های شخصی‌شده، تدوین تعرفه	مدل‌های محاسباتی با حضور متخصصین
		مناسب برای خدمات محاسباتی	بالینی و ریاضی

جدول ۲. تحلیل اجرایی گزینه‌های سیاستی مدل‌سازی درمان سرطان با تئوری بازی‌ها (ادامه)

دینفعان کلیدی	موضع احتمالی	چالش‌های دینفعان	تسهیل‌کننده‌ها
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، دانشگاه‌های علوم پزشکی، پزشکان و انکولوژیست‌ها، بیماران مبتلا به سرطان و خانواده‌های آنان، شرکت‌های دانش‌بنیان فعال در حوزه سلامت دیجیتال، پژوهشگران حوزه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، سازمان‌های بیمه‌گر	وزارت بهداشت: موافق (به دلیل هزینه کمتر و سادگی نسبی) دانشگاه‌های علوم پزشکی: موافق پزشکان و انکولوژیست‌ها: موافق، مشروط به سادگی ابزارها بیماران و خانواده‌ها: موافق (در صورت اطمینان از محرمانگی اطلاعات) شرکت‌های دانش‌بنیان، پژوهشگران: موافق سازمان‌های بیمه‌گر: موافق (در صورت وجود شواهد کافی)	وزارت بهداشت: تدوین استانداردهای جمع‌آوری داده، تخصیص بودجه محدود، ایجاد هماهنگی بین مراکز ثبت سرطان دانشگاه‌های علوم پزشکی: دسترسی به داده‌های گذشته، تحلیل داده‌ها، تربیت نیروی انسانی در حوزه آمار زیستی پزشکان و انکولوژیست‌ها: ثبت دقیق داده‌ها، مشارکت در مطالعات، تفسیر نتایج آماری بیماران و خانواده‌ها: رضایت برای استفاده از داده‌ها (با رعایت حریم خصوصی)، اعتماد به نتایج شرکت‌های دانش‌بنیان: توسعه نرم‌افزارهای ساده و کاربرپسند پژوهشگران: تحلیل داده‌ها، طراحی مطالعات، انتشار نتایج سازمان‌های بیمه‌گر: استفاده از نتایج برای تدوین راهنماهای درمانی	تدوین پروتکل‌های استاندارد برای جمع‌آوری داده‌های بالینی در سطح ملی، ایجاد بانک اطلاعاتی از سوابق درمانی بیماران سرطانی با رعایت حریم خصوصی، توسعه نرم‌افزارهای ساده آماری برای استفاده پزشکان، برگزاری کارگاه‌های آموزشی در مورد تفسیر داده‌ها و مدل‌های آماری، طراحی مطالعات گذشته‌نگر در مقیاس بزرگ برای استخراج الگوهای درمانی موفق، همکاری با مراکز ثبت سرطان برای دسترسی به داده‌های معتبر

لازم به ذکر است بازه زمانی برای گزینه اول توسعه و استقرار مدل استکلبرگ در مراکز منتخب سرطان (رویکرد محاسباتی پیشرفته)، به این صورت است: بلندمدت (۳ تا ۵ سال) برای توسعه زیرساخت‌ها و داده‌ها، میان‌مدت (۲ سال) برای طراحی و اجرای کارآزمایی بالینی، بلندمدت (۳ سال) برای آموزش نیروی انسانی متخصص، میان‌مدت (۲ سال) برای تدوین استانداردها و پروتکل‌ها، بلندمدت (۴ سال) برای استقرار در مراکز منتخب. برای گزینه دوم تداوم وضعیت موجود (درمان استاندارد بدون مدل‌سازی محاسباتی)، بازه زمانی مطرح نیست. برای گزینه سوم نیز بازه زمانی به این صورت می‌باشد: میان‌مدت (۱ تا ۲ سال) برای جمع‌آوری و استانداردسازی داده‌های موجود، کوتاه‌مدت (۶ ماه تا ۱ سال) برای توسعه نرم‌افزارهای ساده، میان‌مدت (۱ سال) برای آموزش پزشکان، بلندمدت (۲ سال) برای اعتبارسنجی مدل‌ها با داده‌های آینده‌نگر.

بحث

بررسی گزینه‌های سیاستی برای به‌کارگیری مدل‌های مبتنی بر تئوری بازی‌ها در درمان شخصی‌شده سرطان نشان می‌دهد قبل از تصمیم‌گیری سیاستگذاران حوزه سلامت برای اجرای گزینه‌ها به تحلیل ملاحظات اجرایی و موانع بالقوه نیاز است که در ادامه ارائه شد:

گزینه «توسعه و استقرار مدل استکلبرگ در مراکز منتخب سرطان»، مبتنی بر استفاده از مدل رقابت استکلبرگ برای شبیه‌سازی تعامل پویای دارو و سلول‌های سرطانی است، از نظر علمی رویکرد پیشرفته و دقیق محسوب می‌شود. در این خصوص یافته‌های پژوهش نشان داد این مدل می‌تواند طول عمر بیماران را تا ۲۳ درصد نسبت به پروتکل‌های استاندارد افزایش داده و عوارض جانبی سمی را تا ۳۱ درصد کاهش دهد. همچنین توانایی پیش‌بینی سه الگوی مقاومت دارویی شامل مقاومت سریع، تدریجی و متقاطع، از قابلیت‌های

منحصربه‌فرد این مدل است که می‌تواند در مدیریت به موقع درمان و جلوگیری از شکست آن نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشد (۶). با این حال، اجرای این گزینه با چالش‌هایی مواجه است. مهم‌ترین مانع، کمبود داده‌های بالینی با کیفیت و استاندارد برای آموزش و کالیبراسیون مدل‌هاست. مدل استکلبرگ به میزان قابل توجهی به دقت داده‌های ورودی وابسته است. از سوی دیگر، نبود زیرساخت محاسباتی واحد در مراکز درمانی و محدودیت نیروی انسانی متخصص در حوزه مدل‌سازی ریاضی-پزشکی، از موانع عمده اجرایی این گزینه است. تجربه نشان داده است تشکیل تیم‌های چندرشته‌ای شامل پزشکان، ریاضیدانان و داده‌کاوان در نظام سلامت ایران هنوز در مراحل اولیه قرار دارد. علاوه بر این، مقاومت طبیعی پزشکان در پذیرش مدل‌های محاسباتی به عنوان ابزار تصمیم‌گیری بالینی، به ویژه زمانی که این مدل‌ها به صورت جعبه سیاه عمل کرده و فرایند تصمیم‌گیری برای آنان شفاف نباشد، یک چالش فرهنگی-حرفه‌ای مهم محسوب می‌شود.

گزینه «تداوم وضعیت موجود (درمان استاندارد بدون مدل‌سازی محاسباتی)» به نظر کم‌هزینه می‌رسد، ولی در طول اجرا هزینه‌هایی در بر خواهد داشت. در وضعیت موجود، درمان سرطان عمدتاً بر اساس پروتکل‌های عمومی و دستورالعمل‌های استاندارد انجام می‌شود که برای جمعیت متوسط طراحی شده‌اند و تفاوت‌های فردی را در نظر نمی‌گیرند. این رویکرد منجر به تداوم روش آزمون و خطا در تعیین دوز و نوع دارو می‌شود که با عوارض جانبی قابل توجه برای بیماران و افزایش هزینه‌های نظام سلامت ناشی از عدم موفقیت درمان همراه است.

از دیدگاه علمی، ناتوانی در پیش‌بینی و مدیریت به موقع مقاومت دارویی، یکی از مهم‌ترین پیامدهای تداوم وضعیت موجود است. سلول‌های سرطانی به دلیل ماهیت تطبیقی خود، می‌توانند در مواجهه با درمان‌های تکراری و غیرشخصی، به سرعت مکانیسم‌های مقاومت را فعال کرده و منجر به عود بیماری شوند. همچنین عدم یکپارچگی داده‌های

بالینی و ژنومیک در سطح نظام سلامت، فرصت ارزشمندی را برای یادگیری از تجربیات درمانی گذشته و بهبود پروتکل‌های آینده از بین می‌برد. اگرچه این گزینه نیاز به سرمایه‌گذاری ندارد، اما هزینه‌های فرصت از دست رفته ناشی از عدم بهره‌گیری از ظرفیت مدل‌سازی ریاضی در بهینه‌سازی درمان، در بلندمدت بر نظام سلامت تحمیل می‌شود.

گزینه «توسعه مدل‌های آماری ساده برای راهنمایی درمان (رویکرد مبتنی بر داده‌های گذشته‌نگر)»، با هزینه کمتر و سادگی نسبی در پیاده‌سازی، می‌تواند در وهله اول اقدام مناسبی برای حرکت از وضعیت موجود به سوی پزشکی شخصی‌شده باشد. مدل‌های آماری مبتنی بر داده‌های گذشته‌نگر، دقت و توانایی مدل‌های پیشرفته مانند استکلبرگ را در مدل‌سازی رفتارهای تطبیقی و رقابتی سلول‌ها ندارند، اما می‌توانند با تحلیل الگوهای درمانی موفق و ناموفق در گذشته، راهنمایی‌های ارزشمندی برای پزشکان فراهم کنند.

مهم‌ترین مانع اجرایی این گزینه، کمبود مدل‌های آماری معتبر و تاییدشده برای انواع مختلف سرطان است. داده‌های بالینی موجود در کشور اغلب به صورت پراکنده و با استانداردهای متفاوت جمع‌آوری شده‌اند که هماهنگی و تحلیل آن‌ها را دشوار می‌کند. همچنین نبود پروتکل‌های واحد برای جمع‌آوری داده‌ها در سطح ملی، اعتبارسنجی مدل‌ها را با چالش مواجه می‌کند. با این وجود، این گزینه نیاز به سرمایه‌گذاری کمتر و تیم‌های تخصصی محدودتری دارد و می‌تواند بستر مناسبی برای ایجاد فرهنگ تصمیم‌گیری داده‌محور در جامعه پزشکی باشد.

با توجه به تحلیل موانع و ملاحظات اجرایی گزینه‌های سیاستی، و با در نظر گرفتن شرایط موجود نظام سلامت کشور از نظر زیرساخت‌های داده، نیروی انسانی متخصص و محدودیت‌های بودجه‌ای، اولویت‌بندی گزینه‌ها در ادامه پیشنهاد شد: گزینه توسعه مدل‌های آماری ساده برای راهنمایی درمان، به عنوان یک راهبردی کوتاه‌مدت و با سرمایه‌گذاری محدود، می‌تواند نخستین گام برای دستیابی به تصمیم‌گیری داده‌محور در درمان سرطان باشد. پیشنهاد می‌شود وزارت بهداشت با همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی، نسبت به استانداردسازی جمع‌آوری داده‌های بالینی بیماران سرطانی اقدام کرده و بانک اطلاعاتی یکپارچه‌ای از سوابق درمانی با رعایت حریم خصوصی ایجاد کند. توسعه نرم‌افزارهای آماری مقدماتی و برگزاری کارگاه‌های آموزشی برای پزشکان، می‌تواند زمینه را برای پذیرش تدریجی ابزارهای تصمیم‌یار محاسباتی فراهم کند. گزینه توسعه و استقرار مدل استکلبرگ در مراکز منتخب سرطان، با وجود اثربخشی بالاتر، به دلیل نیاز به زیرساخت‌های پیشرفته، داده‌های با کیفیت و نیروی انسانی متخصص، در اولویت دوم و به عنوان راهبرد میان‌مدت تا بلندمدت قرار می‌گیرد. پیشنهاد می‌شود همزمان با اجرای گزینه

توسعه مدل‌های آماری ساده، زمینه‌سازی برای گزینه توسعه و استقرار مدل استکلبرگ در مراکز منتخب سرطان نیز آغاز شود. ایجاد کنسرسیوم ملی داده‌های ژنومیک و بالینی سرطان، تخصیص بودجه پژوهشی ویژه برای طرح‌های چندرشته‌ای، و راه‌اندازی دوره‌های آموزشی مشترک بین رشته‌های پزشکی، ریاضی و کامپیوتر، از جمله اقداماتی است که می‌تواند مسیر را برای استقرار مدل‌های پیشرفته در آینده هموار کند. طراحی و اجرای کارآزمایی بالینی چندمرکزی برای مقایسه مدل استکلبرگ با پروتکل‌های استاندارد، گام بعدی برای اعتبارسنجی و اثبات کارآمدی این رویکرد خواهد بود. گزینه تداوم وضعیت موجود با توجه به شواهد موجود در مورد ناکارآمدی رویکردهای غیرشخصی در درمان سرطان، هزینه‌های زیاد ناشی از عدم موفقیت درمان، و وجود ظرفیت‌های علمی و فناوریانه در کشور برای به‌کارگیری پزشکی شخصی‌شده، به عنوان گزینه قابل اجرا توصیه نمی‌شود. تداوم این وضعیت به معنای بی‌توجهی به فرصت بهبود کیفیت زندگی بیماران، کاهش بار مالی نظام سلامت، و همگامی با تحولات جهانی در حوزه درمان سرطان است.

نتیجه‌گیری

برای کاربرد مدل‌های مبتنی بر تئوری بازی‌ها در درمان شخصی‌شده سرطان، پیشنهاد می‌شود، سیاستگذاران حوزه سلامت و تحقیقات پزشکی، ابتدا زمینه‌های لازم برای توسعه مدل‌های آماری اولیه مبتنی بر داده‌های گذشته‌نگر را فراهم کنند. استانداردسازی جمع‌آوری داده‌های بالینی بیماران سرطانی، ایجاد بانک اطلاعاتی یکپارچه با رعایت حریم خصوصی، و توسعه نرم‌افزارهای کاربرپسند برای راهنمایی پزشکان، اقدامات اولیه هستند. این اقدامات ضمن سرمایه‌گذاری محدود، می‌تواند فرهنگ تصمیم‌گیری داده‌محور را در جامعه پزشکی نهادینه کرده و زمینه را برای پذیرش مدل‌های پیشرفته‌تر فراهم کند. همزمان با این اقدامات، بایستی بسترهای توسعه‌ی مدل‌های پیشرفته مانند استکلبرگ نیز ایجاد شود. اشتراک‌گذاری ملی داده‌های ژنومیک و بالینی سرطان، تخصیص بودجه پژوهشی ویژه برای طرح‌های چندرشته‌ای، راه‌اندازی دوره‌های آموزشی مشترک بین رشته‌های پزشکی، ریاضی و کامپیوتر، و طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای اعتبارسنجی مدل‌ها، از جمله اقداماتی است که می‌تواند در میان‌مدت تا بلندمدت به استقرار این رویکرد در مراکز منتخب سرطان منجر شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی با کد ۲۴۰۲۲۴۷ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است.

References

1. Baharlouei Z, Ansarian M. A game theory-based model for cancer treatment in personalized medicine. Approved plan of Isfahan University of Medical Sciences with scientific code 2025.
2. Lazar AE, Azamfirei L. Personalized medicine for the critically ill patient: A narrative review. 2022
3. Larsen LB, Sondergaard J, Thomsen JL, Halling A, Sønderlund AL, Christensen JR, et al. Step-wise approach to prevention of chronic diseases in the Danish primary care sector with the use of a personal digital health profile and target. BMC Public Health 2019; 19(1): 1092.
4. Boccia S, Pastorino R, Ricciardi W, Ádány R, Barnhoorn F, Boffetta P, et al. How to Integrate Personalized Medicine into Prevention? Recommendations from the Personalized Prevention of Chronic Diseases Consortium. Public Health Genomics 2019; 22(5-6): 208-14.
5. Wan Z, Vorobeychik Y, Xia W, Clayton EW, Kantarcioglu M, Malin B. Expanding access to large-scale genomic data while promoting privacy: a game theoretic approach. Am J Hum Genet 2017; 100(2): 316-22.
6. Narimani H, Ansarian M, Baharlouei Z. Strategic frameworks: A review of game theory methods for privacy preservation in digital health. Computers in Biology and Medicine 2025; 197(Part B): 111124.
7. Wölfl B, Te Rietmole H, Salvioli M, Kaznatcheev A, Thuijsman F, Brown JS. et al. The contribution of evolutionary game theory to understanding and treating cancer. Dyn Games Appl 2022; 12(2): 313-42.

Policy Strategies for Personalized Treatment of Cancer Patients through Mathematical Modeling

Zahra Baharlouei¹, Hamed Narimani², Maryam Ansarian³

Policy Brief

Executive Summary

Personalized medicine is based on the principle that each patient's treatment should be designed according to their unique characteristics rather than universal protocols. This approach is particularly critical in oncology, where the disease is complex, dynamic, and adaptive. This policy brief is developed based on research aimed at modeling the interaction between drugs and cancer cells using Game Theory and Stackelberg competition. The findings demonstrated that the Stackelberg model is capable of predicting three patterns of drug resistance: rapid, gradual, and cross-resistance. By determining optimal dosing strategies including a strong initial dose, gradual adaptation, and rest periods the model can increase patient survival by up to 23% and reduce side effects by 31%. Based on these findings and expert consultation, three policy options were presented: "development and implementation of the Stackelberg model in selected cancer centers," "maintaining the status quo," and "developing simple statistical models based on retrospective data". Analysis of these options showed that, given current limitations in data infrastructure, specialized human resources, and budget, the first priority should be the development of simple statistical models and the standardization of clinical data collection. This action can institutionalize a culture of data-driven decision-making within the medical community and pave the way for adopting more advanced models, such as Stackelberg, in subsequent phases. Simultaneously, establishing a national consortium for genomic and clinical cancer data, allocating specialized research funds for multidisciplinary projects, and designing clinical trials to validate these models are essential steps to facilitate the implementation of mathematical-modeling-based personalized medicine in the country.

Keywords: Game Theory, Mathematical Modeling, Personalized Treatment, Cancer, Drug Resistance, Policy Brief

Citation: Baharlouei Z, Narimani H, Ansarian M. **Policy Strategies for Personalized Treatment of Cancer Patients through Mathematical Modeling.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(871): 1301- 7.

1- Assistant Professor, Medical Image and Signal Processing Research Center, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Electrical and Computer Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

3- Medical Image and Signal Processing Research Center, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Zahra Baharlouei, Assistant Professor, Medical Image and Signal Processing Research Center, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: Zahra.bahar@res.mui.ac.ir