

مدل سازی ریاضی سرطان و طراحی پروتکل شیمی درمانی بهینه با استفاده از معیار پایداری لیاپانوف

دکتر علی غفاری^۱، کیانوش عزیزی^۲، محمدرضا امینی^۲

چکیده

مقدمه: مدل های ریاضی رشد و تکثیر سلولی می توانند به شبیه سازی رفتار سلول های سرطانی در تقابل با سلول های سالم، دستگاه ایمنی بدن و داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان سرطان و نیز تخمین و اندازه گیری می زان سمیت داروها و تأثیرات آن ها بر روی بافت های سالم بپردازند. یکی از اهداف مهم مدل سازی ریاضی سرطان، یافتن نحوه و ساختار رشد سلول های سرطانی و تعیین یک الگوی کنترلی مناسب برای تزریق دارو به بیماران است. روش متداول برای طراحی پروتکل درمانی بهینه، استفاده از روش کلاسیک کنترل بهینه است. در این مطالعه به بررسی به کار گیری روش لیاپانوف برای این کار پرداختیم.

روش ها: در این پژوهش، مدل ریاضی جدیدی برای توصیف تغییرات جمعیت سلول های سرطانی در فازهای مختلف چرخه ی تکثیر سلولی، جمعیت سلول های ایمنی، غلظت و میزان سمیت دارو پیشنهاد و با به کارگیری قضیه ی پایداری لیاپانوف، یک پروتکل درمانی بهینه طراحی شد.

یافته ها: نتایج شبیه سازی نشان داد که پس از هفت نوبت شیمی درمانی طی پنجاه روز تعداد سلول های سرطانی به حدود صفر رسیده و تا حدود شش ماه پس از آخرین نوبت شیمی درمانی، سلول های سرطانی در سطح پایینی قرار خواهند داشت.

نتیجه گیری: در این پژوهش، مدل ریاضی جدیدی برای توصیف یک سیستم سرطانی پیشنهاد و با به کارگیری قضیه ی پایداری لیاپانوف، یک پروتکل درمانی بهینه طراحی شد. نتایج شبیه سازی، نابودی سلول های سرطانی در کمتر از دو ماه و عدم رشد دوباره ی آن ها تا شش ماه پس از دوره ی درمان را نشان داد. به منظور پیشگیری از رشد دوباره ی سلول های سرطانی، می توان با واکسن درمانی پارامترهای سیستم را تغییر و نقطه ی تعادل مطلوب را پایدار نمود.

واژگان کلیدی: پروتکل درمانی بهینه، مدل سازی ریاضی سرطان، معادلات دیفرانسیل تأخیری، قضیه ی پایداری لیاپانوف

مقدمه

مضرات این روش درمانی را به کمترین سطح رساند. بدین منظور لازم است ابتدا سیستم به صورت ریاضی مدل سازی شود. مدل های ریاضی رشد و تکثیر سلولی می توانند به شبیه سازی رفتار سلول های سرطانی در تقابل با سلول های سالم، دستگاه ایمنی بدن و داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان سرطان و نیز تخمین و اندازه گیری میزان سمیت داروها و تأثیرات آن ها بر روی بافت های سالم، بپردازند. مدل های ریاضی ارائه شده برای سرطان، بسته به هدف مدل سازی و سطح جزئیات

سرطان، به عنوان یکی از مهم ترین عوامل مرگ و میر انسان ها در سراسر جهان، همواره کانون توجه متخصصان علوم پزشکی، علوم مهندسی و علوم پایه بوده است و تحقیقات گسترده ای در جهت مدل سازی و درمان آن صورت گرفته است. در می ان روش های درمان سرطان، شیمی درمانی به عنوان روشی پر کاربرد، عوارض جانبی زیادی داشته، به بافت های سالم بیمار نیز آسیب جدی وارد می کند. با بهینه سازی زمان بندی تزریق دارو، می توان

^۱ استاد، گروه طراحی جامدات، دانشکده ی مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه طراحی جامدات، دانشکده ی مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

در نظر گرفته شده، دسته‌ی وسیعی از انواع معادلات دیفرانسیلی را شامل می‌شوند. بدیهی است پروتکل درمانی طراحی شده، زمانی قابل اعتماد خواهد بود که مدل ریاضی مورد استفاده، رفتار سیستم را هر چه دقیق‌تر شبیه‌سازی کند.

مکانیزم عمل بسیاری از داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان سرطان بدین صورت است که سلول‌ها را در فاز خاصی از چرخه‌ی تکثیر سلولی (شامل فازهای G_1 ، S ، G_2 و M) محبوس کرده و از ادامه‌ی پیشروی در چرخه باز می‌دارند. سپس سلول‌های ایمنی به سلول‌های سرطانی حمله کرده و به صورت طبیعی آن‌ها را از بین می‌برند. به عنوان مثال داروهای Cytosine Arabinoside (Ara-C)، 5-Fluorouracil و Prednison در فازهای G_1 و S و داروهای Vincristine، Paclitaxel و Bleomycin در فاز M عمل می‌کنند (۱-۲). بسیاری از مدل‌های ریاضی ارائه شده، تمامی سلول‌های سرطانی را در یک توده‌ی جمعیتی در نظر می‌گیرند (۳-۶). اما در نگاهی دقیق‌تر، از آن جایی که اکثر داروها بر روی سلول‌های سرطانی حاضر در فاز خاصی از چرخه‌ی تکثیر سلولی اثر می‌گذارند، مدلی که تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی را در فازهای مختلف این چرخه به دست دهد رفتاری نزدیک‌تر به سیستم واقعی خواهد داشت. از جمله پژوهش‌های اخیر در مورد مدل‌سازی سلول‌ها در فازهای مختلف چرخه‌ی تکثیر سلولی، می‌توان به کارهای Webb (۷)، Kheifetz و همکاران (۸)، Birkhead و همکاران (۹) اشاره کرد. Swan (۱۰)، شیمی‌درمانی با داروهای عمل‌کننده در یک فاز خاص را در مقاله‌ی مروری خود برشمرده است. Panetta و Kirschner و همکاران (۱۱)، اثرات سیستم ایمنی را به

عنوان یک عامل کمکی در کنار شیمی‌درمانی در نظر گرفته‌اند. Villasana (۱۲) شیمی‌درمانی با داروهای عمل‌کننده در یک فاز خاص را به همراه اثرات سلول‌های ایمنی مدل کرده، اما در مدل خود سلول‌های در حال سکون را در نظر نگرفته است. Kozusko (۱۳) بر اساس داده‌های آزمایشگاهی مدلی ریاضی برای بررسی برهم‌کنش بین سلول‌های سرطانی و یک داروی عمل‌کننده در یک فاز خاص، ارائه کرده است. مطالعه‌ی کاملی در زمینه‌ی مدل‌سازی ریاضی و کنترل چرخه‌ی تکثیر سلولی توسط Swierniak و همکاران و Kimmel و همکاران نیز به انتشار رسیده است (۳-۴). روش متداول برای طراحی پروتکل درمانی بهینه، استفاده از روش کلاسیک کنترل بهینه است (۱۴-۱۵). Swierniak و همکاران خلاصه‌ی کاملی از تلاش‌های اخیر در زمینه‌ی مدل‌سازی و کنترل رشد سلول‌های سرطانی ارائه کرده‌اند (۳).

در این مقاله، ابتدا مدل ریاضی جدیدی برای توصیف تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی در فازهای مختلف چرخه‌ی تکثیر سلولی، جمعیت سلول‌های ایمنی، غلظت دارو و میزان سمیت آن پیشنهاد شده است. سپس بحث کوتاهی بر روی نقاط تعادل سیستم انجام شده است. در ادامه با معرفی یک تابع کاندیدای لیاپانوف، قانون کنترلی‌ای برای تضمین پایداری مجانبی کلی به دست آمده و در پایان با استفاده از این قانون کنترلی، پروتکل درمانی برای یک بیمار فرضی طراحی و نتایج ارائه گردیده است.

روش‌ها

مدل‌سازی ریاضی: مدل مورد بررسی در این پژوهش، تغییرات چهار جمعیت سلولی، غلظت داروی شیمیایی

(Delay differential equations) به صورت زیر ارائه شد:

$$\dot{x} = \alpha_1 z - \alpha_1 x - \delta_1 x - k_1 I x \quad (1)$$

$$\dot{y} = \alpha_1 x(t - \tau) - \alpha_1 y - \delta_1 y - k_1 I y - k_1 u y$$

$$\dot{z} = \alpha_1 y - \alpha_1 z - \delta_1 z - k_1 I z$$

$$\dot{I} = k + \rho I \frac{(x + y + z)^n}{\alpha + (x + y + z)^n} - \delta_1 I$$

$$- (c_1 x + c_1 y + c_1 z) I - k_1 u I$$

$$\dot{u} = V - \gamma u$$

$$\dot{s} = u - \eta s$$

که در آن‌ها، $x(t)$ جمعیت سلول‌های سرطانی در فاز میانی، $y(t)$ جمعیت سلول‌های سرطانی در فاز میتوز، $z(t)$ جمعیت سلول‌های سرطانی در فاز سکون، $I(t)$ جمعیت سلول‌های ایمنی، $u(t)$ غلظت دارو و $s(t)$ میزان سمیت دارو را نشان می‌دهد. این معادلات شرایط اولیه‌ی مثبتی به صورت $x(t) = \phi(t)$ (که $t \in [-\tau, 0]$)، $s(0) = s_0$ و $u(0) = u_0$ ، $z(0) = z_0$ ، $y(0) = y_0$ دارند.

معادله‌ی اول، تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی حاضر در فاز میانی (G_1 ، S ، G_2) را توصیف می‌کند. در این معادله، عبارت اول نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز سکون به فاز میانی را نشان می‌دهد. این گونه فرض می‌شود که سلول‌های حاضر در فاز سکون به صورت اتفاقی این فاز را ترک کرده، سپس یا فعالیت خود را در چرخه‌ی سلولی آغاز می‌کنند و یا وارد خون می‌شوند (و به عبارتی دچار مرگ سلولی می‌شوند). عبارات دوم و سوم به ترتیب نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میانی به فاز میتوز و نرخ مرگ طبیعی سلول‌ها را نشان می‌دهند. عبارت پایانی نرخ مرگ سلول‌های سرطانی توسط سلول‌های ایمنی بدن را به صورت یک عبارت رقابتی نشان می‌دهد. معادله‌ی دوم، تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی حاضر در فاز میتوز (M) را توصیف می‌کند. در این معادله، عبارت اول نرخ ورود سلول‌های سرطانی از

مورد استفاده و نیز میزان سمیت آن را به دست می‌دهد. این مدل، شبیه به مدل‌های ارائه شده در مطالعات Villasana (۱۲) و Liu و همکاران (۱۶) است و به عبارتی تصحیح شده‌ی آن‌ها می‌باشد، اما دو تفاوت عمده با آن‌ها دارد. نخست آن که مدل‌های ارائه شده در دو مطالعه‌ی ذکر شده تغییرات جمعیت سلول‌های سالم را در نظر نگرفته‌اند (۱۶، ۱۲)، حال آن که رصد تأثیر دارو بر بافت‌های سالم با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی، امری ضروری است. از این رو تغییرات میزان سمیت داروی شیمیایی، به عنوان پارامتری برای مشاهده‌ی تأثیر دارو بر بافت‌های سالم بیمار، به صورت یک معادله‌ی دیفرانسیل به مدل اضافه شد. تفاوت دوم آن که به منظور سهولت در دستیابی به شرط دارودهی بر اساس قضیه‌ی پایداری لیاپانوف، دینامیک اثر دارو به جای فرم نمایی به صورت تقابل Mass-action در نظر گرفته شد.

در مدل ارائه گردیده در این پژوهش رشد سلول‌های سالم و سرطانی همگن و تابع رشد آن‌ها به صورت نمایی فرض شد. تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی در فازهای مختلف چرخه‌ی تکثیر سلولی به صورت مجزا در نظر گرفته شد و نیز زمان گذر سلول‌ها از فاز میانی لحاظ شد. رقابت سلول‌های ایمنی و سلول‌های سرطانی به صورت مدل شکار-شکارچی آورده شد. فرض شد که داروی شیمیایی تزریق شده به بیمار بلافاصله با پلاسمای خون مخلوط شده و تأثیر خود را بر بافت سرطانی می‌گذارد. تأثیر سمیت ناشی از داروی شیمیایی بر روی سلول‌های ایمنی نیز دیده شد. بر این اساس، مدل به صورت یک دسته معادلات دیفرانسیل تأخیری (DDE یا

است. در این معادله V دوز دارویی دریافتی را نشان می‌دهد. رابطه‌ی بین میزان سمیت دارو و میزان غلظت آن در بدن به صورت معادله‌ی ششم مدل‌سازی شد و به دسته‌ی معادلات قبلی اضافه گردید. نرخ تغییرات میزان سمیت دارو با میزان غلظت دارو در بدن نسبت مستقیم دارد. فرض گردید که میزان سمیت دارو در بدن به صورت نمایی و با ضریب ثابت η کاهش می‌یابد. صورت کامل این دینامیک توسط غفاری و کریمی (۵) ارائه گردیده‌است. در جدول ۱ پارامترهای مختلف سیستم توصیف و مقدار آن‌ها برای یک بیمار فرضی آورده شده است.

نقاط تعادل سیستم: در یک سیستم دینامیکی به شکل کلی $\dot{x} = f(x)$ ، در صورت غیرخطی بودن تابع f ، نقاط تعادل سیستم یکتا نبوده و گاه شناسایی تمامی آن‌ها دشوار است. از آن جا که همواره تحلیل سیستم حول نقاط تعادل آن مدنظر می‌باشد، باید به بررسی این نقاط پرداخت و نقطه‌ای را که به شرایط مطلوب نزدیک‌تر است انتخاب کرد. از میان نقاط تعادل سیستم، نقطه‌ی $(\frac{1}{\delta_4}, 0, 0)$ نشان‌دهنده‌ی نقطه‌های با تعداد سلول‌های سرطانی صفر و سطح قابل قبولی از سلول‌های ایمنی (هدف نهایی از درمان سرطان) می‌باشد. از این رو این نقطه را در کنار سطح صفر برای غلظت و سمیت دارو، به عنوان نقطه‌ی تعادل سلامت برگزیدیم و از بررسی و تحلیل سایر نقاط تعادل (نقاط تعادل مرگ) صرف‌نظر کردیم. پس از تعیین نقاط تعادل یک سیستم، نخستین گام تحلیل پایداری آن‌ها می‌باشد. Liu و همکاران، تحلیل کاملی از شرایط پایداری نقطه‌ی تعادل سلامت انجام و نتایج را به صورت چند قضیه ارائه کردند (۱۶).

فاز میانی به فاز میتوز را نشان می‌دهد. فرض گردیده است که سلولی که اکنون در آغاز فاز میتوز قرار دارد، τ روز پیش در ابتدای فاز میانی بوده است. این مدت زمان صرف مهیا شدن مقدمات تقسیم هسته‌ی سلول از جمله تکثیر DNA می‌گردد (۱۲). عبارت دوم، نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میتوز به فاز سکون را نشان می‌دهد. عبارات سوم و چهارم مشابه معادله‌ی قبل بوده و عبارت پنجم نرخ مرگ سلول‌های سرطانی توسط داروی شیمیایی را نشان می‌دهد. معادله‌ی سوم، تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی حاضر در فاز سکون (G_0) را توصیف می‌کند. در این معادله، عبارت اول نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میتوز به فاز سکون را نشان می‌دهد. ضریب دو نشان‌دهنده‌ی دو برابر شدن تعداد سلول‌های سرطانی پس از فرآیند میتوز است. عبارات بعدی مشابه معادلات قبل می‌باشند. معادله‌ی چهارم تغییرات جمعیت سلول‌های ایمنی را تشریح می‌کند. سلول‌های ایمنی یک منبع ثابت رشد با نرخ ثابت k دارند. رشد سلول‌های ایمنی در اثر تحریک سلول‌های سرطانی با یک عبارت Michaelis-Menten، $\frac{\rho I(x+y+z)^n}{\alpha + (x+y+z)^n}$ ، نشان داده شده است (۱۸، ۱۱). عبارت سوم نرخ مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی را نشان می‌دهد. فرض شده است که تعدادی از سلول‌های ایمنی در مواجهه با سلول‌های سرطانی غیر فعال می‌شوند که این رخداد به صورت عبارت چهارم مدل‌سازی شده است. عبارت پایانی این معادله نرخ مرگ سلول‌های ایمنی توسط داروی شیمیایی را نشان می‌دهد. در معادله‌ی پنجم نرخ تغییرات غلظت دارو در بدن مدل‌سازی شده است. فرض گردید که دارو در بدن به صورت نمایی کاهش می‌یابد و نیمه‌عمر آن با مقدار ثابت γ نشان داده شده

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

ثابت	تعریف (واحد اندازه‌گیری)	مقدار (برای بیمار فرضی)	منبع
α_1	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میانی به فاز میتوز (۱ در روز)	۱	(۱۶-۱۷، ۱۲)
α_2	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز میتوز به فاز سکون (۱ در روز)	۰/۶	(۱۶-۱۷)
α_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)	0.2×10^{-6}	(۱۲، ۱۷)
c_2	نرخ از بین رفتن سلول‌های ایمنی در اثر برهم‌کنش با سلول‌های سرطانی فاز میتوز (۱ در سلول روز)	0.8×10^{-7}	(۱۲، ۱۷)
c_3	نرخ از بین رفتن سلول‌های ایمنی در اثر برهم‌کنش با سلول‌های سرطانی فاز سکون (۱ در سلول روز)	0.108×10^{-6}	(۱۲، ۱۷)
δ_1	ثابت مرگ طبیعی سلول‌های سرطانی فاز میانی (۱ در روز)	۰/۱۱	(۱۲، ۱۷)
δ_2	ثابت مرگ طبیعی سلول‌های سرطانی فاز میتوز (۱ در روز)	۰/۲۸	(۱۲، ۱۷)
δ_3	ثابت مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی (۱ در روز)	۰/۳	(۱۲، ۱۷)
δ_4	نرخ ورود سلول‌های سرطانی از فاز سکون به داخل خون (۱ در روز)	10^{-5}	(۱۶-۱۷)
ρ	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)	0.5×10^5	(۱۲، ۱۷)
k	نرخ رشد لنفوسیت‌ها در غیاب سلول‌های سرطانی (سلول در روز)	0.15×10^6	(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)	0.4×10^{-8}	(۱۲، ۱۷)
k_3	نرخ از بین رفتن سلول‌های سرطانی فاز سکون توسط لنفوسیت‌ها (۱ در سلول روز)	0.1×10^{-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.

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

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:

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

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

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

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:

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

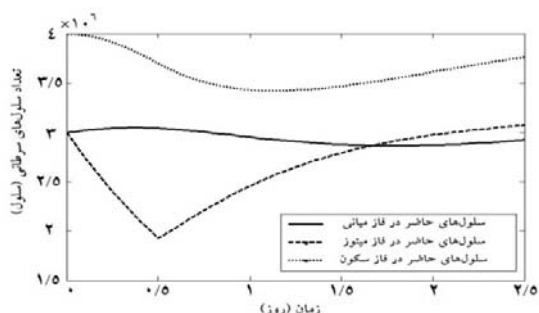
خواهیم داشت:

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

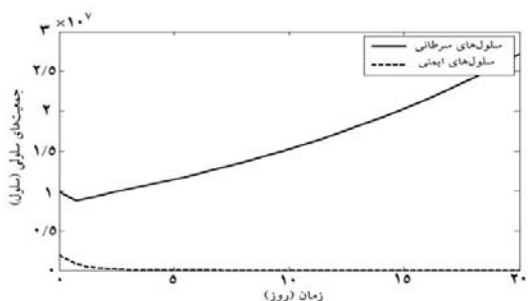
$$+ d \left(I - \frac{k}{\delta_4}\right) (k + \rho I) \frac{(x+y+z)}{\alpha + (x+y+z)} - \delta_4 I$$

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

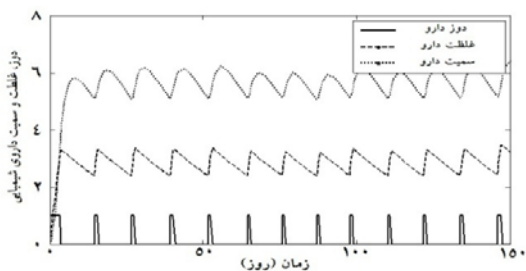
پس از ساده‌سازی، در نهایت داریم:



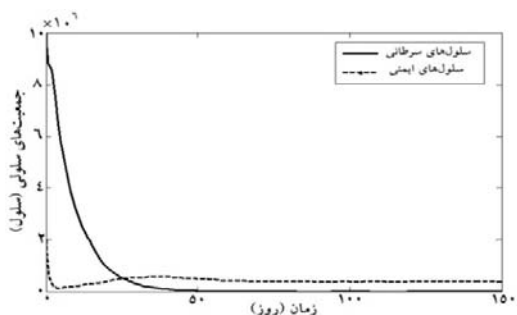
شکل ۱. تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی در فازهای مختلف در غیاب دارو



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 $x(t) = 3 \times 10^6$, $I(t) = 2 \times 10^6$, $z(t) = 4 \times 10^6$, $y(t) = 3 \times 10^6$ 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

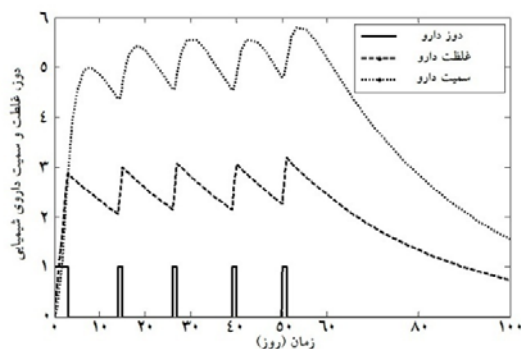
دوباره سلول‌های سرطانی رشد کرده و به تعداد قابل توجهی می‌رسند (شکل ۶). برای حل این مشکل دو راه حل پیشنهاد می‌شود. نخست آن که می‌توان پس از این که تعداد سلول‌های سرطانی از حد معینی عبور کردند دوباره شیمی‌درمانی را از سر گرفت. ضعف این روش ادامه یافتن دارودهی به بیمار و افزایش میزان سمیت دارو در بدن است. 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

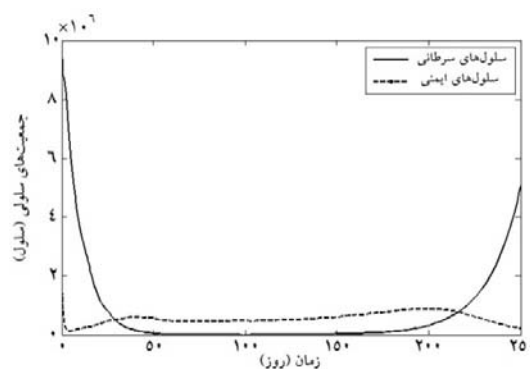
در این پژوهش، مدل ریاضی جدیدی برای توصیف ساختار رشد سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی و نیز تغییرات غلظت و میزان سمیت دارو پیشنهاد و با به کارگیری قضیه‌ی پایداری لیپانوف، یک پروتکل درمانی بهینه طراحی شد. نتایج شبیه‌سازی نشان داد که پس از هفت نوبت شیمی‌درمانی طی پنجاه روز تعداد سلول‌های سرطانی به صفر می‌رسد 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 38th 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 PhD¹, Kianoosh Azizi², Mohammadreza Amini²

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

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

² 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