

بهینه‌سازی چندهدفه درمان سرطان با استفاده از الگوریتم NSWOA

کمیال نوزاد
دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران،
komeilnozad@gmail.com

سید مجتبی واردی کولائی*
استادیار، دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران،
varedi@shahroodut.ac.ir

مصطفی نظری
استادیار، دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران،
nazari_mostafa@shahroodut.ac.ir

چکیده

مدل‌سازی ریاضی سیستم‌های بیولوژیکی یکی از مطلوب‌ترین روش‌ها برای مطالعه این پدیده‌های زیستی می‌باشد. توسعه‌ی مدل‌های ریاضی برای شبیه‌سازی، کنترل و پیش‌بینی پدیده‌ها همواره اهمیت داشته است. از جمله مزایای استفاده از مدل‌های ریاضی، کاربرد آن‌ها در بهینه‌سازی می‌باشد. مسأله درمان سرطان به عنوان یک مسأله کنترل بهینه با هدف کاهش غلظت سلول‌های سرطانی در بازه زمانی درمان می‌باشد. در حل این مسأله موضوع مهمی که در مطالعات قبلی در نظر گرفته نمی‌شد، غلظت داروی مصرفی بود، که به طور قابل‌توجهی بر سلامت بالینی بیماران تأثیر می‌گذاشت. با توجه به این موضوع، مطالعه حاضر با هدف به دست آوردن یک پروتکل بهینه تجویز دارو با حداقل‌رساندن غلظت سلول‌های سرطانی و حداقل‌رساندن غلظت دارو انجام گرفت. حل این مسأله چندهدفه برای اولین بار با الگوریتم بهینه‌سازی NSWOA انجام شده و نتایج با الگوریتم NSGA-II مقایسه شدند. منحنی جبهه پارتو به‌دست‌آمده از هر دو الگوریتم، مجموعه‌ای از بهینه‌ترین راه‌حل‌ها را ارائه می‌دهد که با توجه به معیارهای انتخابی درمان، یکی از این نقاط به عنوان پروتکل تجویز دارو انتخاب می‌شود. مقایسه‌ی نتایج نشان می‌دهد الگوریتم NSWOA توانمندی بسیار خوبی در حل این مسأله بهینه‌سازی دارد.

واژه‌های کلیدی: مدل ریاضی؛ سرطان؛ بهینه‌سازی چندهدفه؛ شیمی‌درمانی؛ الگوریتم NSGA-II؛ الگوریتم NSWOA.

Multi-objective optimization of cancer treatment using NSWOA algorithm

K. Nozad

Mechanical. Engineering., Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

S. M. Varedi-Koulai

Mechanical. Engineering., Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

M. Nazari

Mechanical Engineering., Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

Abstract

Mathematical modeling of biological systems is one of the most desirable methods for studying the behavior of these biological phenomena. The development of mathematical models has always been important for simulating, controlling, and predicting phenomena. One of the advantages of mathematical models is their application in optimization. Solving cancer therapy as an optimal control problem aims to reduce the concentration of cancer cells in the treatment period. In this solution, an important aspect that was not considered in previous studies was the optimum drug concentration that significantly affected patients' clinical health. Due to this, the present study was carried out to obtain an optimal drug-prescribing protocol to minimize the concentration of cancer cells and the drug concentration. This Multi-objective problem has been solved, for the first time, using the NSWOA algorithm, and the results were compared with the NSGA-II algorithm. Pareto front curve obtained from both algorithms offers a set of the most optimal solutions. According to the criteria of treatment choice, one of these points is chosen as the drug administration protocol.

Keywords: Mathematical model; Cancer; Multi-objective Optimization; Chemotherapy; NSGA II; NSWOA.

پروتکل‌های درمانی و دارویی شود. از این‌رو مدل‌سازی و درمان سرطان همواره مورد توجه بسیاری از پژوهش‌گران در حوزه‌های مختلف علوم مهندسی و پزشکی در سراسر دنیا بوده است. در میان درمان‌ها، شیمی‌درمانی یکی از روش‌های کارآمد محسوب می‌شود که از گذشته تاکنون مورد توجه بوده است. شیمی‌درمانی علاوه بر اینکه سلول‌های سرطانی را نابود می‌کند بر روی سلول‌های سالم نیز اثر می‌گذارد و آن‌ها را نیز از بین می‌برد [۲]. اثرات جانبی داروهای شیمی‌درمانی بر روی سلول‌های سالم یکی از مهم‌ترین عوامل فوت بیماران می‌باشد. مدل‌های ریاضی مختلفی برای درمان سرطان به دلیل قابلیت مدل‌سازی و اصلاح روش‌هایی که می‌توان برای تخمین پارامترهای کنترل استفاده کرد وجود

۱- مقدمه

سرطان، یکی از بیماری‌های شایع می‌باشد که هزینه‌های جانی و مالی فراوانی را به جوامع انسانی تحمیل می‌کند. علی‌رغم اینکه رشد فناوری و استفاده از درمان‌های مدرن کمک زیادی به درمان انواع آن نموده است، اما هر روز شاهد افزایش تلفات این بیماری هستیم. از سوی دیگر مدل‌سازی ریاضی بیماری‌ها هم به لحاظ صرفه‌جویی اقتصادی در زمینه‌ی ساخت دارو و آزمایشات پزشکی و هم به لحاظ کنترل و پیش‌بینی رفتار بیماری همواره اهمیت داشته است [۱]. استفاده از مدل ریاضی می‌تواند موجب پیشرفت درمان از نظر تغییر در

* نویسنده مکاتبه کننده، آدرس پست الکترونیکی: varedi@shahroodut.ac.ir

دارد. همانطور که توسط پیللیس و رادونسکایا ذکر شده است، رشد تومور سرطانی یک فرآیند بسیار پیچیده است و پاسخ تومور به عوامل زیادی از جمله شدت بیماری، کارآیی درمان و قدرت پاسخ ایمنی خود بیمار بستگی دارد [۳]. تعیین پروتکل بهینه برای تجویز دارو، یک مساله کنترل بهینه می‌باشد. مساله کنترل بهینه^۱ (OCP) با استفاده از نظریه کنترل بهینه، با کاربردهایی در زمینه‌های مختلف علمی و مهندسی، مانند هوافضا، کنترل فرآیند، رباتیک، مهندسی زیستی، اقتصاد، امور مالی و علوم مدیریت حل می‌شود [۴]. حل مساله کنترل بهینه شامل تعیین بردار متغیرهای کنترلی است که شاخص عملکرد معینی را که با یک شاخص دیفرانسیل مشخص می‌شود، کمینه نماید. در مساله کنترل بهینه اگر متغیر کنترل به طور خطی در تابع همیلتونین رفتار کند، به این مسئله، کنترل بهینه تکین (SOCP) می‌گویند. چندین روش عددی حل برای مسئله کنترل بهینه تکین پیشنهاد شده است [۵]. حل مسائل کنترل بهینه تکین براساس سه دسته، طبقه‌بندی می‌شوند: روش‌های بهینه‌سازی مستقیم، روش‌های مبتنی بر اصل حداکثر پونتریاگین (PMP) و روش مبتنی بر همیلتون - جیکوب - بلمن (HJB) [۶]. در میان این روش‌ها، در چند سال گذشته، رویکردهای مستقیم بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است. این روش‌ها با استفاده از متغیرهای کنترلی یا متغیرهای حالت و کنترل، مسئله اصلی را به یک مسئله بهینه‌سازی مقید تبدیل می‌کنند [۷]. اخیراً، الگوریتم‌های مبتنی بر رویکردهای فراابتکاری برای حل این مسائل بهینه‌سازی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. موفقیت این روش‌های فراابتکاری قبلاً در حل مسائل بهینه‌سازی عمومی در حوزه‌های مختلف مشاهده شده است [۸]. هدف اصلی در روش‌های سنتی برای تعیین پروتکل بهینه جهت تجویز دارو، کمینه‌کردن تعداد سلول‌های سرطانی در پایان دوره درمان بوده است [۹]. درحالی‌که غلظت بالای دارو که به طور قابل توجهی بر سلامت بیمار تأثیر می‌گذارد نیز عامل مهمی است که قبلاً در نظر گرفته نمی‌شده است. امروزه مدل‌های ریاضی و حل بهینه آن‌ها به سمتی هدایت شدند که هر دو عامل کاهش تعداد سلول‌های سرطانی و کاهش مقدار داروی مصرفی را بطور هم‌زمان و براساس یک مساله بهینه‌سازی چندهدفه در نظر می‌گیرند. در این زمینه نیز محققین و پژوهش‌گران مطالعات زیادی انجام داده‌اند. سوان و وینسنت برای اولین بار شیمی‌درمانی را به عنوان یک مساله کنترل بهینه با استفاده از مدل ریاضی گمپرتز^۲ رشد تومور، در سال ۱۹۷۷ ارائه کردند [۱۰]. در سال ۲۰۰۱ پارکر و دونل [۱۱] مطالعات زیادی برای مدل‌سازی ریاضی تحویل دارو انجام دادند. در سال ۲۰۰۷ پیللیس و همکاران یک مطالعه مقایسه‌ای بین کنترل‌های خطی و مربعی انجام دادند [۳]. در سال ۲۰۱۱ انگلهارت و همکاران پژوهشی برای مقایسه کنترل بهینه مدل‌های متفاوت انجام دادند [۱۲]. در سال ۲۰۱۱ اس-الگول و همکاران با استفاده از الگوریتم ژنتیک چندهدفه (MOGA) و با یافتن پارامترهای مناسب کنترل‌کننده‌ها برای درمان نشان دادند که مدل پیشنهادی در مقایسه با هر مدل که قبلاً گزارش شده است، بهترین عملکرد را ارائه می‌دهد [۱۳]. در سال ۲۰۱۴ جینگوهوآشی و همکاران [۱۴] یک برنامه شیمی‌درمانی بهینه که در آن تعداد سلول-

های سرطانی به حداقل برسد و اطمینان حاصل شود سمیت کل زیر حد مجاز باشد را انجام دادند. در سال ۲۰۱۶ لوباتو و همکاران [۷] بهینه‌سازی چندهدفه با کمک الگوریتم بهینه‌سازی چند هدفه (MODE) برای کمینه‌کردن هم‌زمان دوز دارو و تعداد سلول‌های سرطانی انجام دادند. در سال ۲۰۱۸ محمد زین و همکاران [۱۵] مقایسه‌ای بین چندین الگوریتم بهینه‌سازی چندهدفه انجام داده و نشان دادند که بهینه‌سازی هم‌زمان غلظت دارو و تعداد سلول‌های سرطانی با استفاده از الگوریتم (MOPSO) به پاسخ‌های بهتری می‌رسد. در سال ۲۰۲۰ عمر شیندی و همکاران [۱۶] مقایسه‌ای بین چندین الگوریتم بهینه‌سازی چندهدفه رایج و بهینه‌سازی چندهدفه محدود انجام دادند و نشان دادند الگوریتم‌های ترکیبی ضمن حفظ موثر کاهش تعداد سلول‌های سرطانی، تجویز داروهای شیمیایی را کاهش می‌داد. در سال ۲۰۲۱ طاهری و میرزالی [۱۷] با بررسی خواص مکانیکی سلول در شرایط سرطانی به کمک میکروسکوپ نیروی اتمی و همچنین مقایسه‌ای این روش با روش‌های تجربی، نشان دادند که مدل بررسی‌شده در این روش توانمندی لازم برای استخراج خواص سلولی را دارد و نتایج بدست‌آمده می‌تواند در درمان‌های نوین سرطان استفاده شود. همچنین ایشان در پژوهش دیگری با بررسی خواص مکانیکی سلول سینه در شرایط سرطانی به کمک میکروسکوپ اتمی نشان دادند که استخراج خواص مکانیکی سلول به کمک این روش کارآمد بوده و نتایج بدست آمده مشابه مدل‌های تماسی سی‌اس می‌باشد [۱۸]. نظری و همکارانش در پژوهش خود از درمان ترکیبی ایمنی‌درمانی-شیمی‌درمانی به عنوان روشی برای درمان سرطان در زمان محدود بهره بردند [۱۹]. آن‌ها در این روش درمانی با استفاده از ایمنی درمانی به اصلاح دینامیک سیستم و با استفاده از شیمی‌درمانی به هدایت مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل پرداختند. رحمانی و خوش-اقبال نیز روشی نو برای کنترل فعال دارودهی در شیمی‌درمانی سرطان ارائه کردند [۲۰]. مدل مورد استفاده آن‌ها براساس یکی از مدل‌های ریاضی موجود که دینامیک بین سلول‌های تومور، سلول‌های دفاعی بدن و داروی سیتوتکین-اینترلوکین ۲ را به صورت غیرخطی در نظر گرفته، می‌باشد. آن‌ها دریافتند مقدار بیشینه‌ی سلول‌های سرطانی در روش پیشنهادی بسیار پایین است.

با توجه به نتایج بدست آمده در مطالعات اخیر و همچنین با در نظر گرفتن توسعه‌ی الگوریتم‌های بهینه‌سازی چندهدفه جدید در طی سال‌های اخیر، حل این مساله با استفاده از الگوریتم چندهدفه نهنگ^۳ (NSWOA)، که اخیراً معرفی شده است، هدف اصلی این پژوهش است. همچنین برای ارزیابی نتایج از الگوریتم قدرتمند و با سابقه NSGA-II^۴ نیز استفاده خواهد شد.

خلاصه دستاوردها و نوآوری‌های اصلی پژوهش به شرح زیر است:

- پیاده‌سازی روش NSWOA برای درمان سرطان برای اولین بار
- در نظر گرفتن مدل سرطان شامل سلول‌های ایمنی علاوه بر سلول‌های تومور و سالم

³ Non-dominated Sorting Whale Optimization Algorithm (NSWOA)

⁴ Non-dominated Sorting Genetic Algorithm (NSGA)

¹ Optimal Control Problem (OCP)

² Gompertz

است c_i مثبت در نظر گرفته می‌شود). علاوه بر این، d_i میزان مرگ و میر است، عبارت TN نشان‌دهنده احتمال یافتن سلول‌های طبیعی و تومور است و اصطلاح IT احتمال یافتن سلول‌های T و I را توصیف می‌کند.

تاکید بر این نکته ضروری است، از آنجا که مدل مورد استفاده کیفی است و بر نوع خاصی از تومور تمرکز نمی‌کند، انتخاب قانون رشد، به طور قابل توجهی بر رفتار کیفی مدل تأثیر نمی‌گذارد. می‌توان نشان داد که بسته به مقادیر پارامترها، می‌تواند صفر، یک، دو و یا سه حالت تعادل وجود داشته باشد. در این تحلیل، تعادل بدون تومور، عدم تعادل و تعادل هم‌زمان در نظر گرفته شده است.

۳- بهینه‌سازی چند هدفه

بیشتر مسائل بهینه‌سازی که در دنیای واقعی با آن‌ها سرو کار داریم، بیش از یک هدف را در برمی‌گیرند. به بیان دیگر تعداد توابع هدف در یک مساله واقعی بیش از یک تابع هدف می‌باشد. این گونه مسائل را مسائل بهینه‌سازی چندهدفه می‌نامند [۲۱]. پاسخ این گونه مسائل به جای یک جواب واحد، منجر به مجموعه‌ای از جواب‌های بهینه می‌شود، به بیان دیگر پاسخ بهینه مساله چندهدفه زمانی حاصل می‌گردد که همه‌ی اهداف مساله به مرز خاصی از بهینگی رسیده باشند [۲۲]. در بیشتر مواقع اهداف تعریف شده در مسائل واقعی در تضاد با یکدیگر می‌باشند، به طوری که کمینه‌کردن یک پاسخ منجر به بیشینه شدن پاسخ دیگر می‌شود. از این رو در حل این مسائل همواره با مجموعه‌ای از جواب‌های بهینه (نامغلوب) مواجه خواهیم بود. این مجموعه از جواب‌ها به جبهه پارتو^۱ معروف هستند [۲۳].

دو رویکرد متفاوت در حل اینگونه مسائل وجود دارد. رویکرد اول، تبدیل مساله چندهدفه به تک‌هدفه و رویکرد دوم، حل مستقیم (الگوریتم‌های تکاملی) می‌باشد [۲۴]. در رویکرد اول مساله چند هدفه به چندین مساله تک هدفه تبدیل می‌شود و هر کدام از این مسائل به صورت جدا حل می‌شوند و جواب نهایی به صورت ترکیبی از جواب‌ها خواهد بود. در واقع در این رویکرد یک ننگاشت از یک فضای چندهدفه به چند فضای تک‌هدفه انجام می‌شود. یکی از اشکالات مطرح شده برای حل به روش رویکرد اول این است که؛ با تفکیک مساله‌ی چندهدفه به چندین مساله‌ی تک‌هدفه، مقداری از بار اطلاعاتی مساله از دست می‌رود و بنابراین نیاز به اجرای چندین باره این روش‌ها به همراه تنظیمات جدید پارامترها برای دستیابی به تقریبی از جبهه پارتو نیاز می‌باشد. در رویکرد حل مستقیم (الگوریتم‌های تکاملی) پیچیدگی محاسبات افزایش پیدا می‌کند ولی مساله چندهدفه بدون تغییر و با یک بار اجرا به طور هم‌زمان به جواب بهینه می‌رسد. این امر یک مزیت بسیار مهم برای این رویکرد در برخورد با مسائل چندهدفه می‌باشد. امروزه الگوریتم‌های تکاملی ابزار مناسبی برای حل مسائل بهینه‌سازی چندهدفه در نظر گرفته می‌شوند [۲۱]. تاکنون الگوریتم‌های تکاملی بسیاری در زمینه بهینه‌سازی چندهدفه مورد استفاده قرار گرفته‌اند. الگوریتم‌های تکاملی در ابتدا برای حل مسائل تک‌هدفه و در ادامه با نسخه‌های چندهدفه برای حل مسائل

- مقایسه الگوریتم‌های NSGA-II و NSWOA در درمان سرطان

ساختار بخش‌های بعدی مقاله بدین صورت خواهد بود: در بخش ۲ مدل ریاضی مساله ارائه خواهد شد، بخش ۳ نیز به معرفی بهینه‌سازی چندهدفه و الگوریتم‌های مورد استفاده می‌پردازد، و در بخش ۴ نیز نتایج شبیه‌سازی و پاسخ‌های بهینه ارائه خواهند شد.

۲- مدل ریاضی مساله

در این پژوهش مدل ریاضی رشد تومور که توسط پبلیس و رودونسکیا [۹] معرفی شده است مورد استفاده قرار می‌گیرد. مشخصات و فرضیات این مدل عبارتند از:

- پاسخ ایمنی: این مدل شامل سلول‌های ایمنی است. رشد سلول‌های ایمنی ممکن است با حضور تومور تحریک شوند و می‌توانند سلول‌های تومور را از طریق یک فرایند جنبشی نابود کنند.
- شرایط رقابت: سلول‌های طبیعی و سلول‌های تومور برای منابع موجود رقابت می‌کنند، در حالی که سلول‌های ایمنی و سلول‌های تومور به عنوان شکارچی شکار می‌کنند.
- نظریه کنترل بهینه برای شیمی درمانی: مجموعه‌ی مطلوب دارو درمانی محاسبه شده که از این طریق به حداقل رساندن غلظت سلول‌های سرطانی در طول درمان به همراه ثابت نگه داشتن سلول‌های طبیعی در یک وضعیت بالاتر از سطح مطلوب، موردنیاز است.
- قانون رشد منطقی: در مدل ارائه شده توسط پبلیس و رادونسکیا، I بیانگر تعداد سلول‌های ایمنی در زمان T, t نشان‌دهنده تعداد سلول‌های تومور در زمان N, t نیز معرف تعداد سلول‌های طبیعی (میزبان) در زمان t و u ورودی کنترلی است که منبع سلول‌های ایمنی خارج از سیستم در نظر گرفته می‌شود. وجود سلول‌های تومور، پاسخ ایمنی را تحریک می‌کند، رابطه (۱) نشان‌دهنده رشد غیرخطی برای سلول‌های ایمنی می‌باشد.

$$\frac{\rho IT}{\alpha + T} \quad (1)$$

در رابطه (۱) پارامترهای ρ و α مقادیر مثبت ثابت هستند. سلول‌های تومور و سلول‌های طبیعی توسط یک قانون رشد منطقی مدل سازی می‌شوند که در سیستم معادلات دیفرانسیل (۲) تا (۴) ارائه شده‌اند [۹].

$$\dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN - a_3 u \quad (2)$$

$$N(0) = N_0$$

$$\dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN - a_2 u \quad (3)$$

$$T(0) = T_0$$

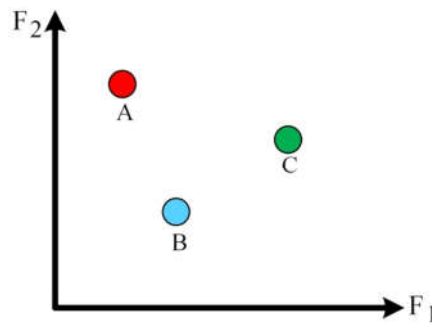
$$\dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T} - c_1 IT - d_1 I - a_1 u \quad (4)$$

در این روابط r_i نشان‌دهنده نرخ رشد سرانه و b_i ظرفیت حمل متقابل از دو نوع سلول هستند. اندیس i از ۱ تا ۳ تغییر کرده و به ترتیب سلول‌های مرتبط با تومور، بافت طبیعی و ایمنی را مشخص می‌کند. همچنین در این معادلات a_i میزان مرگ سلولی و c_i نرخ رقابت

¹ Pareto front

چندهدفه ایجاد شدند.

در حل این مسائل چندهدفه با استفاده از الگوریتم‌های بهینه‌سازی از مفهوم غلبه نقاط حل بر یکدیگر استفاده می‌شود. مجموعه نقاطی که توسط هیچ نقطه دیگری مغلوب نشوند به عنوان مجموعه نقاط جبهه پارتو اول شناخته می‌شوند و هر کدام از آن‌ها می‌توانند به نوعی نقطه بهینه باشند. شکل ۱ بر مبنای یک مساله با دو تابع هدف (F_1 و F_2) بنا شده است و مقادیر دو تابع هدف را برای چند راه‌حل ممکن نشان می‌دهد.



شکل ۱- وضعیت غلبه نقاط بر یکدیگر در بهینه‌سازی چندهدفه

اگر سه نقطه A ، B و C به‌عنوان سه راه‌حل ممکن در شکل ۱ در نظر گرفته شوند، می‌توان استدلال‌های زیر را در مقایسه‌ی بین این سه نقطه و براساس کمینه‌کردن دو تابع هدف بیان نمود:

- در مقایسه بین راه‌حل‌های A و B ، براساس مقدار تابع هدف F_1 نقطه A وضعیت بهتری دارد و براساس مقدار تابع هدف F_2 نقطه B وضعیت بهتری دارد.
- در مقایسه بین راه‌حل‌های A و C ، براساس مقدار تابع هدف F_1 نقطه A وضعیت بهتری دارد و براساس مقدار تابع هدف F_2 نقطه C وضعیت بهتری دارد.
- در مقایسه بین راه‌حل‌های B و C ، براساس مقدار تابع هدف F_1 نقطه B وضعیت بهتری دارد و براساس مقدار تابع هدف F_2 نیز باز هم نقطه B وضعیت بهتری دارد. بنابراین راه‌حل B براساس هر دو تابع هدف بر نقطه C برتری دارد.
- چون نقطه C توسط نقطه B مغلوب می‌شود، بنابراین در این مثال نقاط A و B تشکیل‌دهنده جبهه پارتو اول می‌باشند.

با استفاده از مفاهیم اساسی فوق، بررسی غلبه نقاط بر یکدیگر، می‌توان هر کدام از الگوریتم‌های بهینه‌سازی تک‌هدفه را به نوع چند-هدفه تبدیل نمود. با توجه به استفاده از الگوریتم‌های NSGA-II و NSWOA که به‌ترتیب برگرفته از روش‌های تک‌هدفه الگوریتم ژنتیک^۱ (GA) و الگوریتم نهنگ^۲ (WOA) هستند، در ادامه به توضیح این روش‌ها پرداخته خواهد شد. البته با توجه به شناخته‌شده‌بودن روش GA، به ارائه توضیحات مختصری از این الگوریتم کفایت می‌شود.

۳-۱- الگوریتم GA:

یکی از معروف‌ترین الگوریتم‌های تک‌هدفه، الگوریتم GA می‌باشد که نسخه چندهدفه آن با عنوان الگوریتم ژنتیک با مرتب‌سازی نامغلوب (NSAG-II) معرفی شده است. این روش، در اوایل دهه ۱۹۷۰ بر مبنای نظریه تکامل داروین^۳ بنا نهاده شده است [۲۵]. مبتکر ایده الگوریتم ژنتیک، جان هالدن^۴ بود و پس از وی، یکی از شاگردانش به نام دیوید گلدبرگ^۵، تلاش فراوانی برای توسعه الگوریتم ژنتیک انجام داده است. در این الگوریتم در ابتدا هر جواب از مساله به‌صورت یک کروموزوم، با تعداد بیت مشخص، در نظر گرفته می‌شود. اساس الگوریتم GA بر مبنای اعداد دودویی بنا نهاده شده، هر چند بعدها توسعه یافت و برای مساله با متغیرهای پیوسته نیز مورد استفاده قرار گرفت. هر کدام از متغیرهای طراحی در چند بیت مشخص بیان شده و بسته به تعداد متغیرهای طراحی، هر راه‌حل ممکن با استفاده از یک کروموزوم با طول مشخص ایجاد می‌شود [۲۵]. برای شروع حل، تعداد جمعیت، حداکثر تعداد تکرارها، محدوده تغییرات متغیرهای طراحی و برخی دیگر از ضرایب ثابت باید تعیین شوند.

در ابتدا جمعیت اولیه بصورت تصادفی و براساس محدوده مجاز تغییرات متغیرهای طراحی تشکیل می‌شود، که این جمعیت بخشی از فضای پاسخ مساله می‌باشد. اگر بردار طراحی هر یک از این افراد جمعیت به معادله تابع هدف داده شود، مقداری عددی برای هر یک از آن‌ها بدست می‌آید که برازندگی هر یک از افراد را می‌توان بر آن اساس مشخص نمود. بر روی جمعیت سه عملگر زیر اعمال می‌شود:

- عملگر انتخاب^۶: بر این اساس بهترین افراد جمعیت (براساس مقادیر تابع هدف) انتخاب می‌شوند و به مرحله بعد می‌روند.
- عملگر ترکیب^۷: در این مرحله، کروموزوم‌ها در تعدادی نقطه رندوم منقطع شده و قسمت‌های مختلف دو یا چند کروموزوم مختلف با هم ترکیب، و افراد جدیدی تولید می‌شوند. این افراد جدید ترکیبی از مشخصه‌های والدین خود را دارا می‌باشند.
- عملگر جهش^۸: در این عملگر برخی از مشخصه‌های کروموزوم دچار تغییرات ناگهانی و رندوم می‌شوند.

پس از اعمال این سه عملگر بر روی افراد جمعیت قبلی، جمعیت جدیدی از کروموزوم‌ها تولید می‌شود که دارای مقادیر برازندگی بالاتری هستند. این روند تا زمانی که یکی از شروط توقف برنامه ارضا شوند ادامه می‌یابد و در نهایت بهترین فرد در جمعیت به‌عنوان جواب بهینه انتخاب می‌شود.

الگوریتم ژنتیک چندهدفه با مرتب‌سازی نامغلوب یک (NSAG-I) را در سال ۱۹۹۴ دب [۲۶] معرفی کرده است که تنها تفاوت آن با الگوریتم ژنتیک ساده در نحوه عملکرد اپراتور انتخاب می‌باشد. به دلیل پیچیدگی محاسباتی این الگوریتم، دب نسل دوم این الگوریتم (NSAG-II) را در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد داد [۲۷].

³ Darwin
⁴ J.H. Holland
⁵ D. Goldberg
⁶ Reproduction
⁷ Cross-over
⁸ Mutation

¹ Genetic Algorithm (GA)
² Whale optimization algorithm (WOA)

۲-۲-۳- الگوریتم WOA:

میرجلیلی و لویس در سال ۲۰۱۶ به ارائه الگوریتم WOA براساس رفتار گروهی نهنگ‌ها پرداختند [۲۸]. همانند سایر الگوریتم‌های فراابتکاری که الهام‌گرفته از طبیعت و رفتارهای طبیعی حیوانات و حتی انسان‌ها هستند، الگوریتم WOA نیز بر پایه رفتار اجتماعی نهنگ‌های گوژپشت، که روش‌های خاص و جالب توجهی برای شکار دارند، بنا نهاده شده است [۲۸]. این رفتار کاوش‌گرانه بنام روش تغذیه حباب تور شناخته می‌شود. پس از انتخاب شکار و غواصی در کف در عمق حدود ۱۲ متری، نهنگ‌ها حباب‌های مارپیچی خاصی را تولید می‌کنند. پس از آن، آن‌ها به سمت بالا شنا کرده و حباب‌ها را دنبال می‌کنند تا طعمه را، که در منطقه کوچکتی در بین حباب‌ها محاصره شده است، شکار کنند [۲۸].

الگوریتم با جمعیتی اولیه، که مجموعه‌ای از راه‌حل‌های تصادفی است، شروع به کار می‌کند و با استفاده از سه عملگر شکار محاصره‌ای، روش حمله حباب تور (مرحله استخراج) و جستجوی طعمه (مرحله اکتشاف) به روزرسانی موقعیت عوامل جستجو در هر تکرار صورت می‌پذیرد. در فاز شکار محاصره‌ای، نهنگ‌ها با فرض اینکه طعمه بهترین راه‌حل در حال حاضر است، آن را شناسایی و محاصره می‌کنند. پس از اینکه بهترین عامل جستجو شناسایی شد، سایر عوامل جستجو مکان خود را نسبت به بهترین عامل به‌روزرسانی می‌کنند. مدل ریاضی سه عملگر مورد استفاده در WOA، براساس استراتژی ویژه شکار نهنگ‌های گوژپشت، به شرح زیر است [۲۹].

۳-۲-۱- شکار محاصره‌ای (مکانیزم کوچک‌کردن محاصره)

نهنگ‌های گوژپشت می‌توانند مکان شکار را شناسایی کرده و آن‌ها را محاصره کنند، اما در مسائل واقعی بهینه‌سازی، نقطه بهینه مشخص نیست. بنابراین الگوریتم WOA فرض می‌کند که بهترین راه‌حل نامزد حال حاضر، کمینه‌ترین پاسخ بدست آمده می‌باشد. بعد از اینکه بهترین عامل جستجو شناسایی شد، عوامل دیگر جستجو سعی می‌کنند تا مکان خود را نسبت به بهترین عامل جستجو، به‌روزرسانی کنند. این رفتار از طریق معادلات (۵) و (۶) بیان می‌شود:

$$\bar{D} = |\bar{C} \cdot \bar{X}^*(t) - \bar{x}(t)| \quad (5)$$

$$\bar{X}^*(t+1) = \bar{X}^*(t) - \bar{A} \cdot \bar{C} \quad (6)$$

که در آن t شماره تکرار را نشان می‌دهد، A و C بردارهای ضرائب، X* بردار مکان بهترین راه‌حل بدست آمده در حال حاضر و X بردار مکان است. لازم به ذکر است در صورت وجود راه‌حل بهتر، X* در هر تکرار باید به‌روز شود. بردارهای A و C به صورت روابط (۷) و (۸) محاسبه می‌گردند:

$$\bar{A} = 2 \cdot \bar{a} \cdot \bar{r} - \bar{a} \quad (7)$$

$$\bar{C} = 2 \cdot \bar{r} \quad (8)$$

که در این روابط a به صورت خطی از مقدار ۲ تا ۰ در طی تکرارها کاهش می‌یابد (در هر دو فاز اکتشاف و استخراج) و برداری تصادفی در فاصله ۰ تا ۱ است.

۳-۲-۲- روش حمله حباب تور (فاز استخراج)

جهت مدل‌سازی ریاضی رفتار حباب تور نهنگ‌های گوژپشت، روش به صورت زیر طراحی شده است:

مکانیزم محاصره‌ای انقباضی: این رفتار از طریق افزایش مقدار a در رابطه (۷) حاصل می‌شود. به یاد داشته باشید که محدوده نوسان A بوسیله a کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر، A مقداری تصادفی در فاصله a تا -a است و a در طی تکرارها، از مقدار ۲ تا ۰ کاهش می‌یابد. با انتخاب مقادیر تصادفی A در فاصله ۱ تا -۱، می‌توان مکان جدید عامل جستجو را در هر کجا بین مکان اصلی عامل و مکان بهترین عامل کنونی، تعریف کرد.

مکانیزم به‌روزرسانی مارپیچی: معادله‌ی (۹) نشان‌دهنده مکانیزم به‌روزرسانی موقعیت مارپیچ می‌باشد. این معادله توصیفی از حرکت مارپیچی بین موقعیت نهنگ و طعمه می‌باشد، تا حرکت حلزونی شکل نهنگ گوژپشت را برای نزدیک‌شدن به طعمه تقلید کند.

$$\bar{X}(t+1) = \bar{D} \cdot e^{bl} \cdot \cos(2 \cdot \pi \cdot l) + \bar{X}^*(t) \quad (9)$$

$$\bar{D} = |\bar{X}^*(t) - \bar{X}(t)| \quad (10)$$

در رابطه‌ی (۹) به فاصله نهنگ‌ها تا طعمه (بهترین راه حل بدست آمده تا اینجا) اشاره دارد، b مقدار ثابتی برای تعریف شکل مارپیچ لگاریتمی است و اعدادی تصادفی بین ۱ تا -۱ می‌باشد. لازم به ذکر است که نهنگ گوژپشت، حول طعمه در امتداد یک دایره‌ی انقباضی و هم‌زمان در مسیر مارپیچی شکل به شنا در می‌آید. جهت مدل‌سازی این رفتار هم‌زمان، فرض شده است که نهنگ با احتمال ۵۰ درصد از بین مکانیزم محاصره‌ای انقباضی و یا مدل مارپیچی یکی را انتخاب می‌کند تا موقعیت نهنگ‌ها در طول بهینه‌سازی به‌روز رسانی شود. مدل ریاضی انتخاب به صورت رابطه‌ی (۱۱) است:

$$\bar{X}(t+1) = \begin{cases} \bar{X}^*(t) - \bar{A} \cdot \bar{D}, & \text{if } p < 0.5 \\ \bar{D} \cdot e^{bl} \cdot \cos(2 \cdot \pi \cdot l) + \bar{X}^*(t), & \text{if } p > 0.5 \end{cases} \quad (11)$$

در رابطه (۱۱) P عددی تصادفی بین ۰ تا ۱ است. علاوه بر روش حباب تور، نهنگ‌های گوژپشت به صورت تصادفی به دنبال طعمه می‌گردند. در ادامه مدل ریاضی جستجوی طعمه توضیح داده شده است.

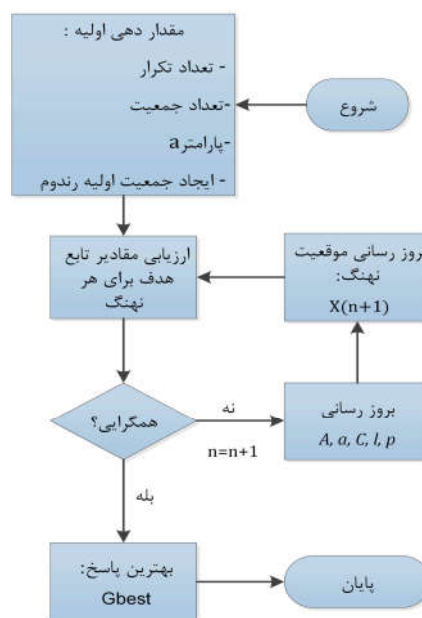
۳-۲-۳- جستجوی طعمه (فاز اکتشاف)

روشی مشابه بر مبنای تغییرات بردار A را می‌توان جهت جستجوی شکار (اکتشاف) به کار گرفت. در حقیقت، نهنگ‌های گوژپشت، بر طبق مکان یکدیگر، به صورت تصادفی به جستجو می‌پردازند. بنابراین، بردار A با مقادیر تصادفی بزرگتر از ۱ یا کمتر از -۱ به کار گرفته می‌شود، تا عامل جستجو را مجبور به دورشدن از نهنگ مرجع کند. بر خلاف فاز استخراج، جهت به‌روز رسانی موقعیت در فاز اکتشاف به جای استفاده از داده‌های بهترین عامل جستجو، از انتخاب تصادفی بهره برده شده است. این مکانیزم به همراه $|A| > 1$ بر اکتشاف تاکید دارد و به الگوریتم WOA اجازه می‌دهد تا جستجویی سراسری را به انجام رساند. مدل ریاضی این مرحله، به صورت روابط (۱۲) و (۱۳) در زیر آمده است:

$$\bar{D} = |\bar{C} \cdot \bar{X}_{rand} - \bar{x}| \quad (12)$$

$$\bar{X}(t+1) = \bar{X}_{rand} - \bar{A} \cdot \bar{D} \quad (13)$$

در روابط (۱۲) و (۱۳)، X_{rand} بردار موقعیت تصادفی انتخاب شده (نهنگ تصادفی) از جمعیت جاری است. الگوریتم WOA با مجموعه‌ای از راه‌حل‌های تصادفی شروع به کار می‌کند. در هر تکرار، عوامل جستجو موقعیت خود را با توجه به عامل جستجویی که تصادفی انتخاب شده و یا با مکانیزم‌های کوچک‌شدن محاصره و به‌روزرسانی موقعیت مارپیچ انتخاب می‌شود. به‌روزرسانی می‌کند. پارامتر a جهت فراهم‌آوردن اکتشاف و استخراج، به ترتیب از مقدار ۲ تا ۰ کاهش می‌یابد. یک عامل جستجوی تصادفی در حالت $|A| > 1$ انتخاب می‌شود، این در حالی است که بهترین راه‌حل زمانی انتخاب می‌شود که جهت به‌روز رسانی موقعیت عوامل جستجو، $|A| < 1$ باشد. بسته به مقدار p ، الگوریتم WOA این قابلیت را دارد تا بین حرکت دایره‌ای و مارپیچی یکی را انتخاب کند. در نهایت، الگوریتم WOA با ارضای شرایط خاتمه، پایان می‌پذیرد. در شکل ۲ فلوچارت الگوریتم WOA نشان داده شده است [۲۸].



شکل ۲- فلوچارت الگوریتم WOA

۴- حل مساله و نتایج

در این بخش مساله بهینه‌سازی دوده‌ده، که براساس کمینه‌کردن تعداد سلول‌های سرطانی و همچنین کمینه‌کردن مقدار داروی مصرفی تعریف شده است؛ با استفاده از دو روش NSGA-II و NSWOA حل می‌شود. نتایج دو روش با هم مقایسه می‌شوند تا کارایی الگوریتم NSWOA مورد ارزیابی قرار گیرد. بنابراین، باید به برخی نکات عملی و فرضیات در حل این مساله اشاره نمود: مدل ریاضی ارائه شده کیفی است و بر نوع خاصی از تومور تمرکز نمی‌کند [۷].

- حل معادلات دیفرانسیل با استفاده از روش Runge -Kutta مرتبه ۴ تا ۵ و به کمک نرم‌افزار MATLAB انجام می‌شود.
- حل مساله با تفکیک متغیر کنترلی به بازه زمانی ۱۵۰ روزه انجام گرفته است.
- معیار توقف مورد استفاده برای هر دو الگوریتم، حداکثر تعداد

ارزیابی تابع هدف می‌باشد $(50 + 400 \times 50)$.

- همچنین توابع هدف مساله براساس دو معیار زیر و مطابق با روابط (۱۴) و (۱۵) تعریف می‌شوند:

۱- حداقل‌رساندن غلظت سلول‌های سرطانی در طول درمان.

۲- حداقل‌رساندن غلظت دارویی که به بیمار تجویز می‌شود.

$$F_1 = \min \int T dt \quad (14)$$

$$F_2 = \min \int U du \quad (15)$$

پیلیس و رودونسکیا [۹] پارامترهای مورد استفاده در موارد آزمایش را برای تضمین پایداری این سیستم انتخاب کردند. همانطور که توسط پیلیس و رودونسکیا ذکر شده است، سطح ایمنی اولیه بسیار اندک است. سطح ایمنی سالم ثابت، در این مدل (شرایط اولیه): $(N = 0.9, 0.25, 0.25, I = 0.25)$ می‌باشد. شرح مفصلی از پارامترهای مورد استفاده در مدل ریاضی و معنی آنها را می‌توان در مرجع [۹] یافت. پارامترهای در نظر گرفته شده برای حل مساله توسط دو الگوریتم در جدول ۱ ارائه شده است. جدول ۲ نیز مقادیر پارامترهای ثابت پژوهش حاضر را نشان می‌دهد که از مرجع [۹] گرفته شده است.

جدول ۱- پارامترهای در نظر گرفته شده در الگوریتم‌ها

NSGA-II	NSWOA	
۵۰	۵۰	اندازه جمعیت
۰/۸	-	نرخ تقاطع
۰/۳	-	نرخ جهش
۴۰۰	۴۰۰	تعداد تکرار
-	کاهشی از ۲ به ۰	پارامتر اکتشاف (a)

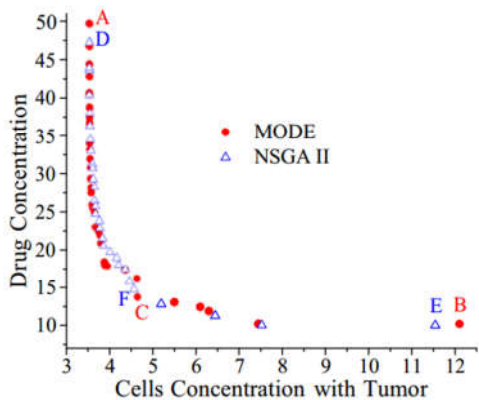
از لحاظ پایداری برای پارامترهای در نظر گرفته شده سه نقطه تعادل وجود دارد. به جهت بررسی عملکرد الگوریتم‌های مورد استفاده، نقاط انتهایی دو سمت جبهه پارتو و یک نقطه در وسط جبهه به عنوان نقاط مورد بررسی انتخاب می‌شوند. در واقع در دو نقطه انتهایی که از دو سمت جبهه انتخاب می‌شوند یکی از توابع دارای کمترین مقدار است. نقطه میانی نیز به گونه‌ای انتخاب می‌شود که از نقطه مبدا یعنی $(0,0)$ دارای کمترین فاصله است.

جدول ۲- مقادیر پارامترهای ثابت در نظر گرفته شده برای حل

معادلات مرجع [۹]

ρ	c_1, c_3, c_4	۰/۰۱	۱
α	c_2	۰/۳	۰/۵
s	b_1, b_2	۰/۳۳	۱
r_1	α_1	۱/۵	۰/۲
r_2	α_2	۱	۰/۳
d_1	α_3	۰/۲	۰/۱

شکل ۳ نشان‌دهنده منحنی پارتو حاصل از بهینه‌سازی دو الگوریتم NSGA-II و NSWOA در این پژوهش می‌باشد. همچنین



شکل ۴- نمودار جبهه پارتو حاصل از بهینه‌سازی دو الگوریتم NSGA-II و MODE در مرجع [۳۰]

با اعمال ورودی‌های کنترلی شکل‌های ۵ و ۶ می‌توان تغییرات غلظت سلول‌های سرطانی، ایمنی و نرمال را برای راه‌حل‌های مختلف بدست آورد و با یکدیگر مقایسه نمود. در ابتدا با اعمال ورودی‌های صفر، می‌توان غلظت سلول‌های سرطانی، ایمنی و نرمال را بدون در نظر گرفتن درمان (بدون اعمال دارو) رسم نمود. شکل ۷ این نمودارها را که از حل معادلات دیفرانسیل در این پژوهش بدست آمده‌اند نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود نیاز به ورودی کنترل مشهود است؛ چرا که تغییرات غلظت هر سه دسته از سلول‌ها نشان می‌دهد که سلامت بالینی بیمار به شدت کاهش پیدا می‌کند. همچنین در شکل ۸، نمودار مربوط به غلظت سلول‌ها بدون تداخل دارویی برگرفته از مرجع [۳۰] ارائه شده است. مقایسه این دو نمودار درستی حل معادلات دیفرانسیل در این پژوهش را تایید می‌کند. پس از اطمینان صحت روند حل معادلات، می‌توان غلظت سلول‌ها را برای راه‌حل‌های مختلف رسم، و با هم مقایسه نمود.

در شکل ۹، تغییرات غلظت سلول‌های سرطانی، ایمنی و نرمال با اعمال متغیرکنترلی نشان داده شده است. شکل ۵ نیز ورودی کنترلی در طول بازه درمان حاصل از دو الگوریتم NSGA-II و NSWOA، که مربوط به راه‌حل‌های C_1 و F_1 می‌باشند، را نشان می‌دهد. همچنین شکل ۱۰ غلظت سلول‌ها را که مربوط به راه‌حل‌های نقاط C و F در مرجع [۳۰] هستند را نشان می‌دهد.

نتایج مربوط به مرجع [۳۰] در شکل ۴ ارائه شده است. مقادیر تابع هدف مربوط به سه نقطه انتخابی، برای هر از این الگوریتم‌های مورد استفاده، در جداول ۳ نشان داده شده است. همچنین جدول ۴ به ارایه-ی نتایج مربوط به مرجع [۳۰] می‌پردازد.

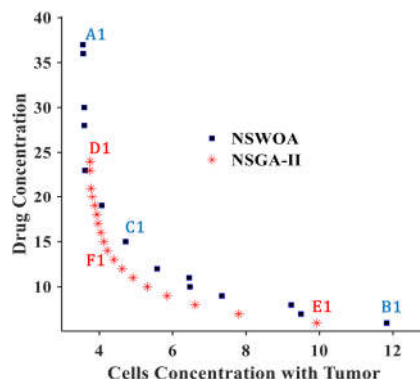
شکل ۵ نشان‌دهنده بردار متغیر کنترلی، حاصل از نقاط میانی جبهه پارتوی دو الگوریتم NSGA-II و NSWOA (نقاط C_1 و F_1) می‌باشد. همچنین بردار متغیر کنترلی مربوط به مرجع [۳۰] که براساس دو الگوریتم NSGA-II و MODE حاصل شده، در شکل ۶ ارائه شده است. در شکل ۶ نیز نمودارها مربوط به دو نقطه میانی جبهه پارتو در دو الگوریتم مذکور (نقاط C و F) می‌باشند.

جدول ۳- نقاط انتخابی از جبهه پارتو شکل ۳ و مقایسه دو الگوریتم

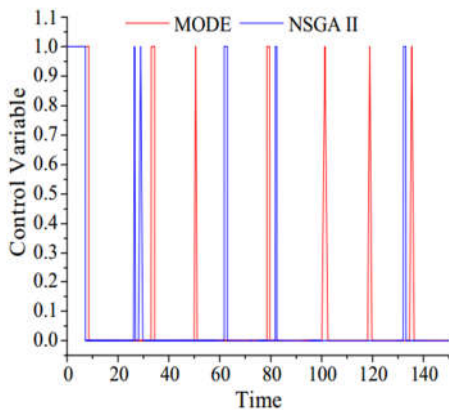
نقاط	F_1 غلظت سلول‌های سرطانی	F_2 غلظت دارو	
A1	۳/۵۵	۳۷	NSWOA
B ₁	۱۱/۸۳	۶	
C ₁	۴/۷۱	۱۵	
D ₁	۳/۷۵	۲۴	NSGA-II
E ₁	۹/۹۲	۶	
F ₁	۴/۲۱	۱۴	

جدول ۴- نقاط انتخابی از جبهه پارتو شکل ۴ برگرفته از مرجع [۳۰]

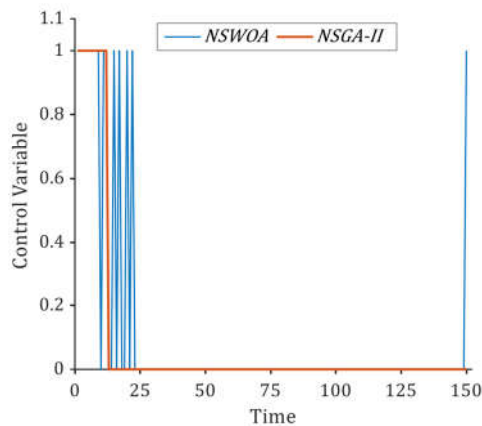
نقاط	F_1 غلظت سلول‌های سرطانی	F_2 غلظت دارو	
A1	۳/۵۱	۴۹/۸۹	NSWOA
B ₁	۱۲/۲۱	۹/۹۲	
C ₁	۴/۶۷	۱۳/۶۶	
D ₁	۳/۵۲	۴۷/۵۰	NSGA-II
E ₁	۱۱/۶۷	۹/۶۷	
F ₁	۴/۶۰	۱۴/۶۱	



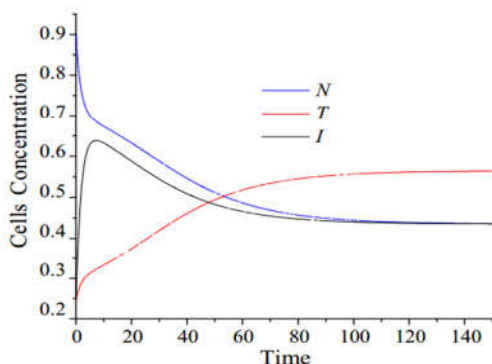
شکل ۳- نمودار جبهه پارتو حاصل از بهینه‌سازی دو الگوریتم NSWOA و NSGA-II



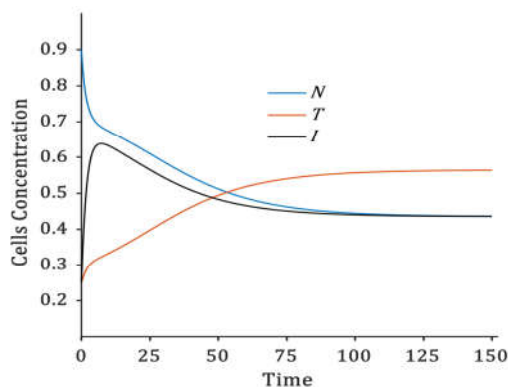
شکل ۶- نمودار ورودی کنترلی نقاط C و F مرجع [۳۰]



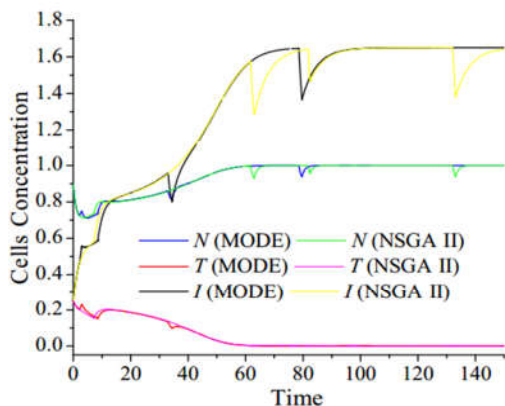
شکل ۵- نمودار ورودی کنترلی مربوط به نقاط C_1 و F_1



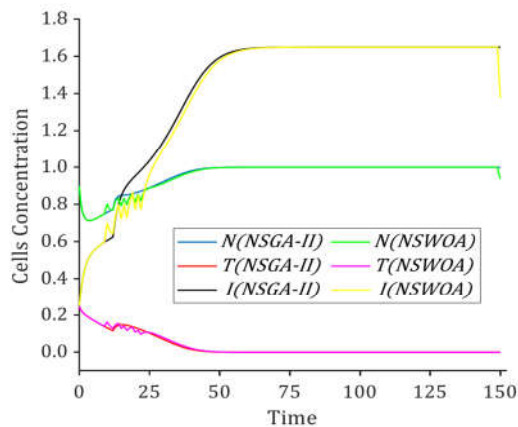
شکل ۸- غلظت سلول‌ها بدون تداخل دارویی در مرجع [۳۰]



شکل ۷- غلظت سلول‌ها بدون تداخل دارویی در این پژوهش



شکل ۱۰- غلظت سلول‌ها با تداخل دارویی مربوط به نقاط C و F در مرجع [۳۰]



شکل ۹- غلظت سلول‌ها با تداخل دارویی مربوط به نقاط C_1 و F_1

نشان می‌دهد، هر دو روش مورد استفاده در این پژوهش نسبت به دو الگوریتم مرجع [۳۰]، به مقادیر کمتری برای تابع هدف دست یافته‌اند.

- با توجه به اینکه هم در این پژوهش و هم در مرجع [۳۰] از روش NSGA-II استفاده شده است، مقایسه نتایج بدست آمده برای این روش نشان می‌دهد که تغییرات اعمال شده در

با مشاهده نتایج و نمودارهای مربوط به این پژوهش و مقایسه آن

با نتایج مرجع [۳۰] می‌توان دریافت:

- منحنی‌های بدست‌آمده برای جبهه پارتو در شکل ۳ که با استفاده از دو الگوریتم بهینه‌سازی NSGA-II و NSWOA بدست آمدند، بسیار مشابه نمودارهای مرجع [۳۰] می‌باشند.
- مقایسه عددی نقاط انتهایی طرفین جبهه در جداول ۳ و ۴

استفاده در این مطالعه معتبر می‌باشد. استفاده از مدل‌های ریاضی و تلفیق این مسائل با روش‌های بهینه‌سازی مدرن به توسعه‌ی روش‌های درمانی و پروتکل‌های تجویز دارو کمک شایانی می‌نماید. راه حل‌های بدست آمده در حل این مساله را، به عنوان بهینه‌ترین راه حل‌ها با توجه به الگوریتم‌های بهینه‌سازی امروزی می‌توان در نظر گرفت ولی به عنوان حل دقیق و قطعی مساله نمی‌توان در نظر گرفت. یعنی امکان استفاده از دوز دارویی کمتر با همان نتایج بدست آمده امروزی برای توابع هدف امکان پذیر می‌باشد. در این مطالعه تلاش بر این بوده است که بتوان راه‌ها و مسیرهای جدیدی برای حل مساله درمان سرطان و استفاده از جدیدترین الگوریتم‌های بهینه‌سازی بدست داد چرا که درمان‌های مرسوم بیشترین توجه را برای به حداقل رساندن غلظت سلول‌های سرطانی بدون توجه به پیامدهای دارویی دارند. سهم اصلی این مطالعه استفاده از جدیدترین الگوریتم‌های بهینه‌سازی چندهدفه و مقایسه نتایج بدست آمده با مطالعه‌ی مرجع [۳۰] می‌باشد. پیشنهاد ما در توسعه این مسیر ترکیب الگوریتم‌های تک هدفه جدید و ایجاد الگوریتم‌های چندهدفه جدید و ارزیابی کارآمدی و مقایسه پروتکل‌های بهینه بدست آمده با درمان‌های سنتی در مدل‌های مختلف سرطان می‌باشد.

۶- فهرست علائم و اختصارات

b_i	ظرفیت حمل متقابل
c_i	نرخ رقابت
d_i	میزان مرگ و میر
$I(t)$	غلظت سلول‌های ایمنی در زمان t
IT	احتمال یافتن سلول‌های ایمنی و تومور
$N(t)$	غلظت سلول‌های نرمال در زمان t
r_i	نرخ رشد سرانه
s	نرخ ثابت منبع سلول‌های ایمنی
$T(t)$	غلظت سلول‌های سرطانی در زمان t
TN	احتمال یافتن سلول‌های طبیعی و تومور
α	نرخ آستانه سلول‌های ایمنی
α_i	میزان مرگ سلولی
ρ	نرخ پاسخ سلول‌های ایمنی

۷- مراجع

- [1] Batmani, Y. and Khaloozadeh, H., Optimal drug regimens in cancer chemotherapy: A multi-objective approach. *Computers in biology and medicine*, 43(12), 2089-2095, 2013.
- [2] Evans, M. and Mason, M. D., Radical radiotherapy for prostate cancer. *Urological Cancers in Clinical Practice*, 1-23, 2007.
- [3] de Pillis *et al.*, Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, 209(1), 292-315, 2007.

کدنویسی الگوریتم NSGA-II منجر به بهبود پاسخ‌ها شده است.

- علاوه بر این، مقایسه نتایج دو الگوریتم مورد استفاده در این پژوهش، الگوریتم NSWOA و NSGA-II، نشان می‌دهد در هر سه ناحیه مورد بررسی الگوریتم NSGA-II با کدنویسی جدید به پاسخ‌های بهتری دست یافته است.
 - همچنین مقایسه جزئی‌تر نتایج الگوریتم NSWOA (مورد استفاده در این پژوهش) و الگوریتم NSGA-II (مورد استفاده در مرجع [۳۰]) نشان می‌دهد:
 - الگوریتم NSWOA در نقاط A_1 و B_1 نسبت به الگوریتم NSGA-II از مرجع [۳۰] به پاسخ‌های بهتری رسیده است.
 - اختلاف مقدار غلظت سلول‌های سرطانی در نقطه A به اندازه $0/03$ می‌باشد، در حالی که غلظت دارو کاهش به اندازه $9/5$ واحد داشته است. این امر نشان‌دهنده کاهش چشم‌گیر دوز دارو با اثر بخشی برابر، در از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌باشد.
 - در نقطه B نیز اختلاف غلظت سلول‌های سرطانی به اندازه $0/16$ می‌باشد و غلظت دارو کاهش نزدیک به 4 واحد را نشان می‌دهد که گواهی بر کارآمدی الگوریتم NSWOA نسبت به NSGA-II از مرجع [۳۰] می‌باشد.
 - در نقطه F هر دو الگوریتم به پاسخ‌های یکسانی دست یافته اند و اختلاف زیادی در مقدار غلظت سلول‌های سرطانی و غلظت دوز دارو وجود ندارد.
 - با بررسی نقاط بدست آمده از الگوریتم NSWOA نشان می‌دهد که این الگوریتم در پاسخ‌یابی به این مساله بهینه‌سازی نسبت به الگوریتم NSGA-II از مرجع [۳۰] کارآمدی بهتری داشته و در دو ناحیه مورد بررسی پاسخ‌های مناسب‌تری بدست می‌دهد.
- با نتایج این مطالعه مشاهده می‌شود که بازه زمانی دارودهی به مقدار قابل توجهی با حل مساله به کمک الگوریتم بهینه‌سازی NSGA-II و NSWOA کاهش داشته است، این امر کمک شایانی برای درمان محسوب می‌شود. همچنین مشاهده می‌شود که فاصله زمانی دارودهی در مطالعه مرجع [۳۰] در کل بازه زمانی درمان به صورت مستمر ادامه دارد، در حالی که در نتایج این مطالعه در ابتدای درمان فاصله زمانی دارودهی کم و در ادامه این فاصله، افزایش چشم‌گیری پیدا می‌کند؛ این امر منجر به حفظ سلامت بیمار از نظر بالینی در بازه زمانی کمتری می‌شود، یعنی کاهش غلظت سلول‌های سرطانی و ثابت شدن غلظت سلول‌های ایمنی و نرمال به سرعت رخ می‌دهد.

۵- نتیجه‌گیری

در این مطالعه، یک مساله بهینه‌سازی چندهدفه با در نظر گرفتن کمینه‌سازی غلظت سلول‌های سرطانی و غلظت داروی تجویز شده برای بدست آوردن بهینه‌ترین پروتکل جهت تجویز دارو در درمان تومور سرطانی بررسی شده است. برای حل این مساله، از دو الگوریتم تکاملی بهینه‌سازی چندهدفه، الگوریتم‌های NSWOA و NSGA-II استفاده شد. نتایج بدست آمده از هر دو الگوریتم و مقایسه‌ی این نتایج، با مطالعه‌ی مرجع [۳۰] نشان می‌دهد؛ می‌توان یک پروتکل بهینه برای تجویز دارو بدست آورد به طوری که هر دو تابع هدف به صورت هم‌زمان کمینه شوند. قابل ذکر است که نتایج بدست آمده برای مدل مورد

- [22] Lobato, F. S. and Steffen Jr, V., *Multi-objective optimization problems: concepts and self-adaptive parameters with mathematical and engineering applications*. Springer, 2017.
- [23] Pareto, V., *Cours d'économie politique: professé à l'Université de Lausanne* (Vol. 1). F. Rouge, 1896.
- [24] Lobato, F. S., da Silva, M. A., Cavalini Jr, A. A. and Steffen Jr, V., Reliability-based robust multi-objective optimization applied to engineering system design. *Engineering Optimization*, 52(1), 1-21, 2020.
- [25] Rao, S. S., Optimization theory and applications. JOHN WILEY & SONS, INC., 605 THIRD AVE., NEW YORK, NY 10158, USA, 1983.
- [26] Srinivas, N. and Deb, K., Multi objective function optimization using NSGA. *Evolutionary Computation*, 2(3), 221-248, 1994.
- [27] Deb, K., Pratap, A. and Agarwal, S., Meyarivan TJtoec. *A Fast and Elitist Multiobjective Genetic Algorithm*, 6, 182-197, 2002.
- [28] Mirjalili, S. and Lewis, A., The whale optimization algorithm. *Advances in engineering software*, 95, 51-67, 2016.
- [29] Foroutan, K., Varedi-Koulaci, S. M., Duc, N. D. and Ahmadi, H., Non-linear static and dynamic buckling analysis of laminated composite cylindrical shell embedded in non-linear elastic foundation using the swarm-based metaheuristic algorithms. *European Journal of Mechanics-A/Solids*, 91, 104420, 2022.
- [30] Lobato, F. S., Machado, V. S. and Steffen Jr, V., Determination of an optimal control strategy for drug administration in tumor treatment using multi-objective optimization differential evolution. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 131, 51-61, 2016.
- [4] Bryson, A. E. and Ho, Y. C., *Applied optimal control: optimization, estimation, and control*. Routledge, 2018.
- [5] Lobato, F. S., Hybrid approach for dynamic optimization problems. *Federal University of Uberlândia, Uberlândia*, 2004.
- [6] Feehery, W. F. and Barton, P. I., Dynamic optimization with equality path constraints. *Industrial & engineering chemistry research*, 38(6), 2350-2363, 1999.
- [7] Libotte, G. B., Lobato, F. S., Platt, G. M. and Neto, A. J. S., Determination of an optimal control strategy for vaccine administration in COVID-19 pandemic treatment. *Computer methods and programs in biomedicine*, 196, 105664, 2020.
- [8] Storn, R. and Price, K. Differential evolution—a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces. *Journal of global optimization*, 11(4), 341-359, 1997.
- [9] De Pillis, L. G. and Radunskaya, A., The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Mathematical and computer modelling*, 37(11), 1221-1244, 2003.
- [10] Swan, G. W. and Vincent, T. L., Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma. *Bulletin of mathematical biology*, 39(3), 317-337, 1977.
- [11] Parker, R. S. and Doyle III, F. J., Control-relevant modeling in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 48(2-3), 211-228, 2001.
- [12] Engelhart, M., Lebedez, D. and Sager, S., Optimal control for selected cancer chemotherapy ODE models: a view on the potential of optimal schedules and choice of objective function. *Mathematical biosciences*, 229(1), 123-134, 2011.
- [13] Algoul, S., Alam, M. S., Hossain, M. A. and Majumder, M. A. A., Multi-objective optimal chemotherapy control model for cancer treatment. *Medical & biological engineering & computing*, 49(1), 51-65, 2011.
- [14] Shi, J., Alagoz, O., Erenay, F. S. and Su, Q., A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning. *Annals of Operations Research*, 221(1), 331-356, 2014.
- [15] bin Mohd Zain, M. Z., Kanesan, J., Chuah, J. H., Dhanapal, S. and Kendall, G., A multi-objective particle swarm optimization algorithm based on dynamic boundary search for constrained optimization. *Applied Soft Computing*, 70, 680-700, 2018.
- [16] Shindi, O., Kanesan, J., Kendall, G. and Ramanathan, A., The combined effect of optimal control and swarm intelligence on optimization of cancer chemotherapy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 189, 105327, 2020.
- [۱۷] طاهری م. و میرزالیو م.، شبیه‌سازی تئوری و تجربی استخراج مدول یانگ سلول MCF-10 سینه با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، مجله مهندسی مکانیک مدرس، دوره ۲۲، شماره ۱، صفحه ۳۷-۴۵، ۱۴۰۰.
- [۱۸] طاهری م. و میرزالیو م.، استخراج تجربی مدول یانگ سلول سرطانی سینه MCF-7 با استفاده از مدل‌های تماسی کروی، نشریه مهندسی مکانیک امیرکبیر، دوره ۵۳، شماره ۱۲، ۱۴۰۰.
- [۱۹] نظری م.، قاسمی م. و نظری م.، کنترل فازی-بهینه سرطان با در نظر گرفتن پدیده انشعاب و شرایط سنی بیمار با استفاده از درمان ترکیبی ایمنی‌درمانی-شیمی‌درمانی، مجله مهندسی مکانیک دانشگاه تبریز، دوره ۵۰، شماره ۳، صفحه ۲۶۷-۲۷۶، ۱۳۹۹.
- [۲۰] رحمانی ب. و خوش‌اقبال س.، ارائه ی روشی نو برای کنترل فعال دارودهی در شیمی درمانی سرطان، مجله مهندسی مکانیک دانشگاه تبریز، دوره ۴۶، شماره ۳، صفحه ۱۲۱-۱۲۸، ۱۳۹۵.
- [21] Deb, K., Multi-objective optimization. In *Search methodologies* (pp. 403-449). Springer, Boston, MA, 2014.