

کنترل فازی-بهینه سرطان با در نظر گرفتن پدیده انشعاب و شرایط سنی بیمار با استفاده از درمان ترکیبی ایمنی-درمانی-شیمی درمانی

مصطفی نظری*

استادیار، دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

مهناز قاسمی

دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

مرتضی نظری

دانشجوی دکتری، دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

چکیده

به دلیل اثرات جانبی داروهای سرطانی، امکان داروهای در زمان‌های طولانی مدت وجود ندارد. بنابراین به دنبال ارائه روشی برای درمان سرطان در زمان محدود می‌باشیم. بدین جهت روش درمان ترکیبی ایمنی-درمانی-شیمی درمانی ارائه می‌گردد و مدل درمانی سیستم بر مبنای این روش درمانی جدید توسعه می‌یابد. در این روش درمانی با استفاده از ایمنی درمانی به اصلاح دینامیک سیستم و با استفاده از شیمی درمانی به هدایت مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل مورد نظر می‌پردازیم. برای یافتن پارامترهای موثر جهت اصلاح دینامیک سیستم، به تحلیل پایداری و پدیده انشعاب می‌پردازیم. از آنجاییکه شرایط سنی بیمار در ارائه روش درمانی تاثیرگذار است، یک سیستم فازی با توجه به ملاحظات فیزیولوژیکی، بیشینه دوز دارو برای بیمار جوان را بیشتر از بیمار کودک و بیمار را بیشتر از یک بیمار کهنسال تنظیم می‌کند. نتایج شبیه‌سازی بر روی سه بیمار ۸، ۲۲ و ۶۰ ساله نشان‌دهنده ضروری بودن نوع درمان ارائه شده می‌باشد. طول دوره درمان به دلیل قوی‌تر فرض کردن سیستم ایمنی بدن در بیمار کودک و کهنسال از بیمار جوان کوتاه‌تر است که نشان دهنده اهمیت ایمنی درمانی در کنار شیمی درمانی است.

واژه‌های کلیدی: درمان ترکیبی، شیمی درمانی، ایمنی درمانی، کنترل بهینه SDRE، انشعاب.

Fuzzy-optimal control of cancer by considering bifurcation and age of the patients using mixed immune-chemotherapy treatment

M. Nazari
M. Ghasemi
M. Nazari

Department of mechatronics and mechanical Engineering, Shahrood university of technology, Shahrood, Iran
Department of mechatronics and mechanical Engineering, Shahrood university of technology, Shahrood, Iran
Department of mathematical science, Shahrood university of technology, Shahrood, Iran

Abstract

Due to the side effects and drug resistance, it is impossible to impose a long term treatment. Therefore, it is desirable to provide a method for the treatment of cancer in a limited time. So, mixed chemo-immunotherapy treatment has been presented, and the mathematical model has been extended based on this new treatment protocol. The immunotherapy modifies the dynamics of the system, and the chemotherapy guides the trajectory of the system toward the preferred equilibrium point. For identifying the effective parameters on the modification of the system dynamics, the stability and the bifurcation of the system have been studied. Since the patient's age is effective in providing treatment, a fuzzy system, based on physiological considerations, has been used to adjust the maximum dose for a young patient more than a child one and for a child patient more than an old. The simulations on three different age patients, 8, 22, and 60 years old, indicates the necessity of the provided treatment. The treatment duration in the old and child patients is shorter than the young one due to the stronger immune system assumption that shows the importance of the immunotherapy besides the chemotherapy.

Keywords: Mixed treatment, chemotherapy, immunotherapy, SDRE optimal control, bifurcation.

۱- مقدمه

یکی از مهمترین مشکلات در درمان سرطان، بحث تشخیص به موقع و زود هنگام آن است. بسیاری از بیماران به دلیل تشخیص دیر هنگام این بیماری قادر به درمان آن نبوده‌اند که از جمله دلایل آن سخت بودن روندهای تشخیصی این بیماری است. امروزه، مدل سازی و درمان سرطان مورد توجه بسیاری از محققان از جمله پزشکان، متخصصان زیست شناسی، ریاضیدانان و مهندسان کنترل قرار گرفته است [۱]. به منظور اجتناب از عوارض جانبی ناشی از این داروها و حفظ میزان مصرف دارو، باید داروهای بر اساس یک برنامه منظم انجام پذیرد. روش‌های کنترلی مختلفی برای حل این مشکل استفاده شده است. استفاده از این روش‌ها علاوه بر بهینه سازی میزان مصرف داروها، به کاهش موثر سلول‌های سرطانی نیز کمک می‌کند. نظریه کنترل بهینه در مدل سازی مشکلات زمان بندی درمان شیمی درمانی استفاده شده است. در این مسئله، میزان مصرف بهینه دارو توسط حل یک سری معادلات دیفرانسیل بدست می‌آید.

طبق تحقیقات انجام شده در سال ۲۰۱۳ تعداد کل سلول های سالم در بدن انسان $10^{13} \times 3/72$ می‌باشد [۱]. سلول به عنوان مهم ترین و کوچک ترین واحد زنده مستقل بدن انسان و بسیاری از جانداران شناخته می‌شود. این سلول‌ها در بدن انسان در حال تقسیم و تکثیر هستند. گاهی در فرآیند تکثیر سلولی، یک سلول معیوب تولید می‌شود. سیستم ایمنی بدن، طی فرآیندی این سلول معیوب را نابود می‌کند و اجازه تقسیم آن را نمی‌دهد. به هر علتی اگر این فرآیند مختل شود، زمینه رشد سلول‌های معیوب فراهم شده و با تکثیر آنها هسته اولیه تومور به وجود خواهد آمد. ساختار رشد بافت‌های توموری نسبتاً سریع است. این مکانیزم رشد تومور، در شرایطی که هیچ تغییر بیولوژیکی دیگری در آن رخ ندهد، منجر به تبدیل تومور به حالت تعادل سیستم می‌شود.

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

خواهد شد و به بررسی دینامیک سیستم بدون ورودی می‌پردازیم. برای بررسی دینامیک سیستم، انواع نقاط تعادل به همراه تحلیل پایداری آن‌ها و همچنین به تحلیل پدیده انشعاب در دینامیک سیستم به واسطه تغییر در پارامترهای سیستم می‌پردازیم. با توجه به تحلیل دینامیک آزاد سیستم در بخش‌های قبل درمان ترکیبی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی اعمال می‌شود. در بخش ۴ به کنترل بهینه دوز داروی شیمی‌درمانی برای درمان سرطان می‌پردازیم. همچنین از یک سیستم فازی برای وابسته کردن درمان به سن افراد استفاده شده است. نتایج شبیه‌سازی بر روی دو بیمار جوان و کهنسال در بخش ۵ ارائه شده است. در انتها نتیجه‌گیری و مراجع آورده شده است.

۲- مقدمات ریاضی

در این مقاله از روش کنترل زیربهینه SDRE برای تعیین دوز داروی شیمی‌درمانی استفاده شده است. روش SDRE یک روش سیستماتیک، زیربهینه و مقاوم برای سیستم‌های غیرخطی می‌باشد که امروزه بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در ادامه به بیان کلیات این روش می‌پردازیم [۱۵].

تغییر در دینامیک سیستم با استفاده از ورودی‌های زمان محدود یکی از موارد مهم در درمان سرطان می‌باشد [۱۶]. در رابطه با اینکه چطور یک ورودی اعمال شده در زمان محدود می‌تواند تاثیر ماندگار بر روی سیستم قرار دهد بطوریکه حتی پس از حذف آن دینامیک سیستم تغییر پیدا کرده باشد بحث می‌گردد.

۲-۱- نظریه کنترل بهینه SDRE

فرض می‌شود سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان و مشاهده‌پذیر به شکل رابطه (۱) و تابع هدف برای بهینه‌سازی به شکل رابطه (۲) باشد:

$$\dot{x} = A(x)x(t) + B(x)u(t) \quad (1)$$

$$J(x, u, t) = \frac{1}{2}x^T(t_f)H_x(t_f) + \int_0^\infty (x^T Q x + u^T R u) dt \quad (2)$$

که در آن، R و Q ماتریس‌های وزنی متقارن مثبت معین و R نیز ماتریس وزنی اکیدا مثبت معین می‌باشند. انتخاب ماتریس‌های وزنی R و Q نقش مهمی در عملکرد سیستم کنترلی دارند. در روش معادله ریکاتی وابسته به حالت (SDRE) ماتریس‌های $A(x)$ و $B(x)$ تابعی از حالت سیستم می‌باشند. فرم کلی ورودی کنترلی به صورت رابطه (۳) محاسبه می‌شود:

$$u = -R^{-1}B^T(x)P(x)x \quad (3)$$

در (۳)، P از حل یک معادله ریکاتی وابسته به حالت به دست می‌آید.

ماتریس‌های حالت داده شده در رابطه (۱) یکتا نیستند. به عنوان مثال اگر $f(x) = A_1(x)x$ و $f(x) = A_2(x)x$ دو فرم متفاوت از نمایش سیستم باشند، فرم‌های جدید دیگری برای $A(x)$ در قالب رابطه (۴) بدست می‌آید.

$$A(x, \alpha) = \alpha A_1(x) + (1 - \alpha)A_2(x) \quad (4)$$

در استفاده از روش‌های کنترلی در درمان سرطان، از روش‌های مدار باز و مدار بسته بهره گرفته شده است. کاهش حساسیت نسبت به تغییر در پارامترهای سیستم یکی از مزیت‌های استفاده از روش کنترل مدار بسته می‌باشد. عدم موفقیت درمان با استفاده از روش کنترل مدار باز به دلیل تغییر در پارامترهای سیستم در [۳] نشان داده شده است. اما در [۴]، این عیب با استفاده از روش کنترل مدار بسته حل شده است. از این رو در این مقاله، روش کنترل مدار بسته مورد استفاده قرار می‌گیرد. بازگشت سرطان پس از طی یک دوره درمانی یکی از اصلی‌ترین مسایل در درمان سرطان می‌باشد. این مشکل در این مقاله با بررسی دقیق دینامیک سرطان مورد بررسی قرار گرفته و حل شده است.

مسئله برنامه‌ی درمانی شیمی‌درمانی ابتدا به عنوان یک مسئله کنترل بهینه توسط سوان و وینسنت در سال ۱۹۷۷ مطرح شد [۵]. در سال ۲۰۰۱، پارکر و دوپله یک بررسی کامل از مقاله‌هایی انجام دادند که تحویل دارو را مدل‌سازی ریاضی کردند و بخش کوچکی را به شیمی درمانی بهینه‌ی سرطان اختصاص دادند [۶]. در سال ۲۰۰۷، پیلپس و همکارانش یک مدل کنترل بهینه را که تعامل بین سلول‌های تومور، سلول‌های ایمنی و داروی ضد سرطان بیان می‌کرد توسعه دادند [۷]. در سال ۲۰۰۹، دی اونوفریو و همکارانش یک مدل کنترل بهینه به منظور پیدا کردن بازدارنده‌های آنژیوژنیک و برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی به طور همزمان، ارائه کردند [۸]. آنژیوژنسیس فرآیندی شامل رشد رگ‌های خونی جدید از رگ‌های قبلی است. در سال ۲۰۱۱، شی و همکارانش، خلاصه‌ای از مدل‌های بهینه‌سازی در برنامه‌های درمانی شیمی‌درمانی ارائه کردند [۹]. استفاده از کنترل پیش‌بین در [۱۰] بررسی شده است. در سال ۲۰۱۳، مرادی و همکاران مقایسه‌ای را بین سه روش کنترلی بهینه در درمان سرطان را انجام دادند [۱۱]. غفاری و همکاران در سال ۲۰۱۶ درمان ترکیبی رادیودرمانی و شیمی‌درمانی را در درمان متاستاز مورد بررسی قرار دادند [۱۲]. لوباتو و همکاران یک استراتژی بهینه برای درمان سرطان با روش بهینه‌سازی چندمنظوره را در سال ۲۰۱۶ ارائه کرده‌اند [۱۳]. بهینه‌سازی چندهدفه [۱۴] در مورد استفاده قرار گرفته است. در بسیاری از موارد فوق، مسئله بازگشت سرطان پس از طی یک دوره درمانی مورد بررسی قرار نگرفته است که در این مقاله اهمیت این موضوع بررسی خواهد شد.

رفتار کیفی سیستم‌های دینامیکی ممکن است به دلیل تغییرات در پارامترهای آنها شدیداً تغییر کند. سرطان در بسیاری حالات پس از درمان، عود می‌کند. به عبارت دیگر، پس از کاهش سلول‌های سرطانی با استفاده از روش‌های درمانی، پس از قطع دارودهی، سلول‌های سرطانی مجدداً با سرعت بالایی شروع به رشد مجدد می‌کنند. در این مقاله یک روش بهینه برای درمان قطعی در زمان محدود پیشنهاد خواهیم کرد؛ به طوری که پس از توقف دارودهی، بیمار سلامت خود را بازیافته و بیماری باز نمی‌گردد. همچنین، شرایط سنی بیمار با استفاده از یک سیستم فازی مورد ملاحظه قرار گرفته است. در این پژوهش، تجزیه و تحلیل و گسترش یک مدل سرطان و دارودهی بهینه را با اضافه کردن ایمنی-درمانی و شیمی‌درمانی از دیدگاهی جدید بررسی خواهیم کرد.

ساختار مقاله در ادامه به صورت زیر خواهد بود. در بخش بعد در رابطه با مقدمات ریاضی مورد نیاز در این مقاله خلاصه‌ای ارائه خواهد شد. در این بخش کنترل SDRE و تغییر در دینامیک سیستم به واسطه ورودی زمان محدود بحث خواهد شد. سپس مدل ریاضی سیستم بیان

بهرتر است در حل مسائل، حالتی انتخاب شود که ماتریس های $B(x)$ و $A(x)$ حداکثر کنترل پذیری را دارا باشند. ماتریس کنترل پذیری ϕ_c به صورت رابطه (۵) است:

$$\phi_c(x) = [B(x) \quad A(x)B(x) \quad \dots \quad A^{n-1}(x)B(x)] \quad (5)$$

همانطور که مشاهده می شود، ماتریس کنترل پذیری نیز وابسته به حالت سیستم می باشد.

۲-۲- تغییر در دینامیک سیستم با ورودی زمان محدود

در ادامه به این سوال پاسخ خواهیم داد که آیا یک ورودی اعمال شده در زمان محدود قادر خواهد بود که تاثیر ماندگار بر روی سیستم بگذارد؟ آیا امکان دارد پس از حذف یک ورودی، دینامیک سیستم آزاد قبل از اعمال ورودی با دینامیک آن پس از اعمال ورودی متفاوت باشد؟

قضیه ۱: فرض کنید سیستم غیرخطی نامتغیر با زمان $\dot{x} = f(x), f(0) = 0$ یک سیستم با دینامیک تغییرپذیر در برابر یک ورودی زمان محدود باشد که این ورودی دارای دارای انتگرال غیر صفر در تکیه گاه خود است. در این صورت حداقل یکی از پارامترهای سیستم تغییر کرده است. [۱۷]

بر مبنای این قضیه، برای تغییر در دینامیک سیستم، باید مدل سازی به صورت زیر باشد:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, \mu) \\ \dot{\mu} = g(u(t)) \quad t_1 < t < t_2 \end{cases} \quad (6)$$

که μ بخشی از پارامترهای سیستم است که توسط ورودی زمان محدود $u(t)$ اثر می پذیرد. در این صورت پس از قطع ورودی برای $t > t_2$ داریم: $\dot{x} = f(x, \mu) \neq f(x, \mu')$. به عبارت دیگر، پس از قطع ورودی، دینامیک سیستم نسبت به قبل از اعمال ورودی برای $t < t_1$ تغییر کرده است.

۳- مدل ریاضی سرطان

در این مقاله برای بررسی دینامیک تومور از مدل ریاضی ارائه شده در [۱۸] استفاده می کنیم. این مدل معرفی ساده ای از تعامل بین سلول های اثرگذار $x(t)$ با سلول های تومور $y(t)$ را ارائه می دهد. از آنجا که بیماری سرطان، تغییر در دینامیک سیستم بدن توسط ورودی های مخرب و تضعیف سیستم ایمنی بدن می باشد [۱۶]، باید روش درمانی ارائه شده این تغییرات مخرب را اصلاح کند. به عبارت دیگر، باید تغییر ماندگار در دینامیک سیستم ایجاد نماید. برای این منظور با توجه به قضیه ۱، باید برخی از ورودی های درمانی به صورت انتگرالی بر روی پارامترهای سیستم اثر ماندگار بگذارند. چنین سیستمی، سیستم با دینامیک تغییرپذیر نامیده می شود [۱۹].

با توجه به مطالب بیان شده در فوق، در این مقاله اثر درمان ترکیبی شیمی درمانی و واکسن درمانی در معادلات (۷) تا (۱۲) در نظر گرفته شده است. باید توجه داشت که به خاطر تاخیرهای دینامیکی، اثر کامل واکسن درمانی در بیماران با تاخیر زمانی ظاهر می شود، بنابراین در این مدل از یک سیستم دینامیک اشباع برای تغییر دادن پارامترهای سیستم استفاده شده است. اثر واکسن بر روی پارامترهای σ ، δ و μ لحاظ شده

است [۲۰]. در این مدل اصلاح شده اثر واکسن درمانی در مدل ریاضی توسط جمله $v_v(t) \geq 0$ نشان داده شده است. فرض می شود که نرخ تغییرات این پارامترها با اندازه بزرگی ورودی $v_v(t)$ متناسب است [۲۱]. مقادیر μ_σ ، μ_δ و μ_μ به ترتیب به دینامیک های σ ، δ و μ بستگی دارند. این ضرایب به صورت اشباعی به حدود نهایی k_σ ، k_δ و k_μ که مربوط به محدودیت های زیستی عضوهای بدن و انباشتگی اثرات خارجی هستند اشباع می شوند. علاوه بر این اثر شیمی درمانی با جمله $M(t)$ وارد معادلات می شود که $V_M(t)$ مقدار عامل شیمی درمانی تزریق شده در هر روز به ازای هر لیتر خون است.

$$\frac{dx}{dt} = \sigma - \delta x + \rho x \frac{y}{y + \eta} - \mu xy - K_x M x \quad (7)$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy - K_y M y \quad (8)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\xi M + V_M(t) \quad (9)$$

$$\frac{d\sigma}{dt} = \mu_\sigma v_v(t) \left(1 - \frac{\sigma}{k_\sigma}\right) \quad (10)$$

$$\frac{d\delta}{dt} = \mu_\delta v_v(t) \left(1 - \frac{\delta}{k_\delta}\right) \quad (11)$$

$$\frac{d\mu}{dt} = \mu_\mu v_v(t) \left(1 - \frac{\mu}{k_\mu}\right) \quad (12)$$

در این مدل سلول های سالم با نرخ σ رشد کرده و با نرخ δ به طور طبیعی از بین می روند. عبارت سوم در رابطه (۷) نشان دهنده تحریک سلول های سالم به واسطه وجود سلول های سرطانی است که به صورت عبارت دارای اشباع با نرخ ρ مدل سازی شده است. سلول های سالم در اثر رقابت با سلول های سرطانی با نرخ μ از بین می روند. سلول های سرطانی با نرخ α تا حد اشباع β^{-1} رشد می کند. رفتار این جمله ناشی از محدودیت های زیستی می باشد. اثر شیمی درمانی با ضرایب K_x و K_y در مدل، ارائه شده است. باید توجه داشت که میزان دوز داروی تزریقی نیز دارای محدودیت است؛ زیرا در غلظت بالا، مواد سمی آسیب جدی بر بافت های سالم بدن وارد می کنند.

۳-۱- حالت بدون درمان

با حذف عبارت های مربوط به واکسن درمانی و شیمی درمانی، مدل بدون درمان (دینامیک آزاد) به صورت زیر خواهد شد:

$$\frac{dx}{dt} = \sigma - \delta x + \rho x \frac{y}{y + \eta} - \mu xy \quad (13)$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy \quad (14)$$

در این مدل به ازای تغییر در پارامترهای سیستم، رفتار سیستم به کلی تغییر می کند. ابتدا به تحلیل نقاط تعادل سیستم و سپس اثر تغییر در پارامترهای آن می پردازیم. مقادیر نامی پارامترهای سیستم در جدول ۱ آورده شده است.

۳-۲- تعیین نقاط تعادل و بررسی پایداری

به منظور تعیین نقاط تعادل سیستم، معادلات (۱۳) و (۱۴) را برابر با صفر قرار داده، و با حل آنها نقاط تعادل بدست می آید. سیستم دارای دو نوع نقطه تعادل می باشد. نقطه تعادل بدون تومور که در آن جمعیت سلول های سرطانی صفر است و از لحاظ بیولوژیکی بسیار حائز اهمیت است؛ و نقطه تعادل سرطانی که در آن جمعیت این سلول ها صفر نمی باشد. برای بررسی پایداری نقاط تعادل از روش خطی سازی لیاپانوف

استفاده می‌کنیم. ماتریس جاکوبی سیستم به صورت (۱۵) می‌باشد:

$$\dot{X} = AX, A = \begin{pmatrix} -\delta - \mu y^* + \rho \frac{y^*}{y^* + \eta} & \rho x^* \frac{\eta}{(\eta + y^*)^2} - \mu x^* \\ -y^* & \alpha(1 - \beta y^*) - \alpha \beta y^* - x^* \end{pmatrix} \quad (15)$$

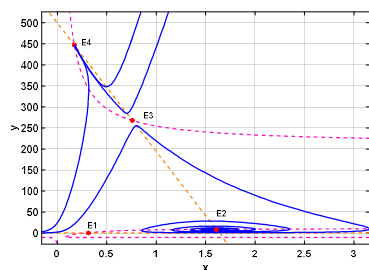
که در آن x^* و y^* مختصات مربوط به نقطه تعادل سیستم می‌باشند.

جدول ۱- مقادیر نامی پارامترها [۱۸]

پارامتر	مقدار تخمینی
σ	۰/۱۸۱
δ	۰/۳۷۴۳
ρ	۱/۱۳۱
η	۲۰/۱۹
μ	۰/۰۳۱۱
α	۱/۶۳۶
β	۰/۰۰۲
K_x, K_y	۰,۸
ξ	۰,۹

$$\dot{X} = AX, A = \begin{pmatrix} -\frac{\sigma}{x} & x(-\mu + \rho \frac{\eta}{(\eta + y)^2}) \\ -y & -\alpha \beta y \end{pmatrix} \quad (21)$$

پایداری نقاط تعادل سرطانی، با جایگذاری در ماتریس جاکوبی (۲۱) و محاسبه مقادیر ویژه آن تعیین می‌شود. با یک بررسی ساده مشخص می‌شود که سیستم دارای نقطه تعادل سرطانی پایدار می‌باشد (نقطه E4 در شکل ۱). مسیر حرکت سیستم در شکل ۱ به ازای مقادیر داده شده در جدول ۱ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود به ازای این مقادیر، سیستم دارای دو نقطه تعادل پایدار و دو نقطه تعادل ناپایدار می‌باشد. البته، تغییر در پارامترهای سیستم، به شدت موجب تغییر در رفتار دینامیکی سیستم می‌گردد که در بخش بعد به آن می‌پردازیم.



شکل ۱- صفحه فاز سیستم به همراه نقاط تعادل سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱

۳-۳- بررسی انشعاب^۱ در سیستم

در ادامه به بررسی تغییر در دینامیک سیستم ناشی از تغییر در پارامترهای سیستم می‌پردازیم. تغییر شدید در دینامیک سیستم ناشی از تغییرات کوچک در پارامترهای سیستم، انشعاب نامیده می‌شود. در این مدل به بررسی سه پارامتر مهم نرخ رشد سلول‌های ایمنی (σ)، نرخ مرگ سلول‌های ایمنی (δ) و نرخ مرگ سلول‌های ایمنی به دلیل رقابت بین سلولی (μ) می‌پردازیم. نمودار تعداد نقاط تعادل سرطانی سیستم بر حسب تغییرات σ که به لحاظ فیزیولوژیکی قابل قبول است در شکل ۲ نشان داده شده است. تا زمانی که مقدار σ از ۰/۲ فراتر نرفته است، سیستم دارای سه نقطه تعادل سرطانی می‌باشد، که نمودار صفحه فاز سیستم در شکل ۱ نشان داده شد. با فراتر رفتن از این مقدار، سیستم فقط یک نقطه تعادل سرطانی دارد که صفحه فاز به ازای این مقدار در شکل ۳ نشان داده شده است. چنانچه مقدار این پارامتر از این حد نیز فراتر رود، سیستم هیچ نقطه تعادل سرطانی‌ای ندارد. به عبارت دیگر، فرد در سلامت کامل به سر می‌برد و سیستم ایمنی بدن بدون هیچ‌گونه درمان بیرونی‌ای قادر به حذف سلول‌های سرطانی است (شکل ۴).

۳-۲-۱- نقطه تعادل بدون تومور

با صفر قرار دادن طرفین معادلات در (۱۳) و (۱۴) و قرار دادن $y^* = 0$ ، نقطه تعادل بدون تومور حاصل می‌شود:

$$y^* = 0, x^* = \frac{\sigma}{\delta} \quad (16)$$

با جایگذاری نقطه تعادل رابطه (۱۶) در ماتریس جاکوبی (۱۵) داریم:

$$A = \begin{pmatrix} -\delta & (\frac{\rho}{\eta} - \mu) \frac{\sigma}{\delta} \\ 0 & \alpha - \frac{\sigma}{\delta} \end{pmatrix} \quad (17)$$

بنابراین، برای منفی بودن مقادیر ویژه سیستم حول این نقطه تعادل و در نتیجه، پایدار مجانبی بودن نقطه تعادل بدون تومور باید داشته باشیم:

$$\alpha - \frac{\sigma}{\delta} < 0 \quad (18)$$

۳-۲-۲- نقطه تعادل سرطانی

با مساوی صفر قرار دادن رابطه (۱۴)، با فرض $y^* > 0$ داریم:

$$x = \alpha(1 - \beta y) \equiv g(y) \quad (19)$$

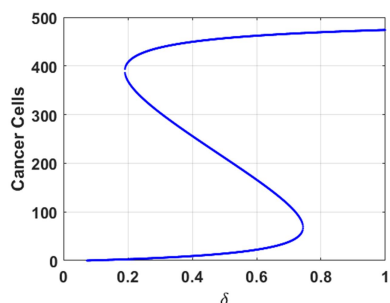
زمانی که رابطه (۱۴) را مساوی صفر قرار می‌دهیم و رابطه (۱۹) را در رابطه (۱۳) جایگذاری می‌کنیم؛ رابطه زیر حاصل می‌گردد:

$$x = \frac{\sigma}{\delta + \mu y - \rho y / (\eta + y)} \equiv f(y) \quad (20)$$

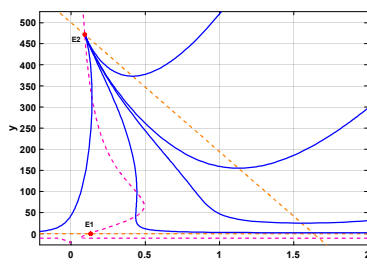
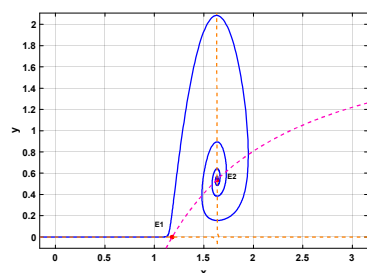
نقاط تعادل سرطانی سیستم از تلاقی دو معادله $f(y)$ و $g(y)$ حاصل می‌شوند که به ازای پارامترهای نشان داده شده در جدول ۱، ترسیم شده‌اند (شکل ۱).

با استفاده از روابط $f(y)$ و $g(y)$ و قرار دادن در رابطه (۱۵)، ماتریس جاکوبی سیستم به شکل زیر ساده می‌شود:

¹ Bifurcation

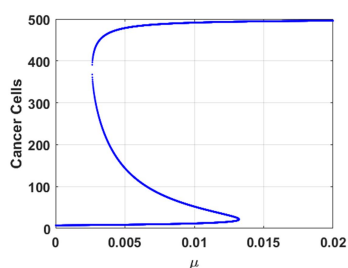


شکل ۵- نقاط تعادل سرطانی سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، برحسب δ (نمودار انشعاب بر حسب پارامتر δ)



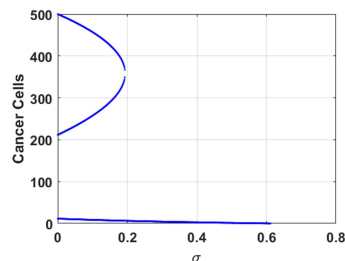
شکل ۶- صفحه فاز سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، و $\delta = 0.1, 0.8$

نمودار تعداد نقاط تعادل سرطانی سیستم بر حسب تغییرات μ که به لحاظ فیزیولوژیکی قابل قبول است در شکل ۷ نشان داده شده است.

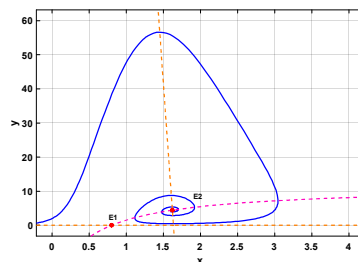


شکل ۷- نقاط تعادل سرطانی سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، برحسب μ (نمودار انشعاب بر حسب پارامتر μ)

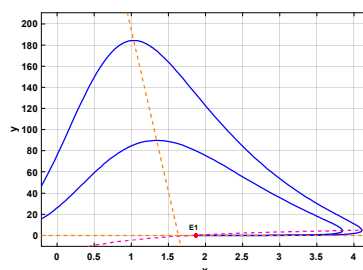
رفتار دینامیک سیستم نسبت به تغییرات μ مشابه با پارامتر δ است. با قرار گرفتن μ در بازه‌ای که در شکل مشخص است، سیستم دارای سه نقطه تعادل سرطانی است و خارج از این بازه دارای یک نقطه تعادل سرطانی است که صفحه فاز خارج از این بازه در شکل ۸ نشان داده شده است.



شکل ۸- نقاط تعادل سرطانی سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، برحسب σ (نمودار انشعاب بر حسب پارامتر σ)



شکل ۹- صفحه فاز سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، و $\sigma = 0.4$



شکل ۱۰- صفحه فاز سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، و $\sigma = 0.7$

شکل ۴ نشان دهنده دینامیک یک فرد کاملاً سالم است که توانایی سیستم ایمنی بدن تا حدی است که هرگونه سلول سرطانی ایجاد شده در بدن را از بین می‌برد و مسیر حرکت سیستم را به سمت حالت سالم هدایت می‌کند. نمودار تعداد نقاط تعادل سرطانی سیستم بر حسب تغییرات δ که به لحاظ فیزیولوژیکی قابل قبول است در شکل ۵ نشان داده شده است. با قرار گرفتن δ در بازه‌ای که در شکل مشخص است، سیستم دارای سه نقطه تعادل سرطانی است و خارج از این بازه دارای یک نقطه تعادل سرطانی است که صفحه فاز خارج از این بازه در شکل ۶ نشان داده شده است.

$$\Phi_c(x, y) = \begin{bmatrix} 0 & A_{13} & A_{11}A_{13} + A_{12}A_{23} + A_{13}A_{33} \\ 0 & A_{23} & A_{13}A_{21} + A_{22}A_{23} + A_{23}A_{33} \\ 1 & A_{33} & A_{33}^2 \end{bmatrix} \quad (33)$$

ضرایب α_1 تا α_5 با در نظر گرفتن تابع هزینه (۳۴) با استفاده از نرم-افزار *MATLAB* بهینه‌سازی شده‌اند. برای این منظور، از دستور *fmincon* با روش مبتنی بر نقطه‌درونی استفاده شده است. در این تابع هزینه، هرچه مقدار انتگرال قدرمطلق دترمینان ماتریس کنترل‌پذیری در دامنه کاری سیستم بیشتر باشد، کنترل‌پذیری دارای درجه بالاتری بوده و ورودی کمتری برای اعمال شدن به سیستم نیاز است.

$$\chi = \int \int |\det(\Phi_c(x, y))| dx dy, 0 < x < 5, 0 < y < 500 \quad (34)$$

ضرایب α_1 تا α_5 برای حداکثر شدن تابع فوق به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱ به صورت (۳۵) می‌باشد:

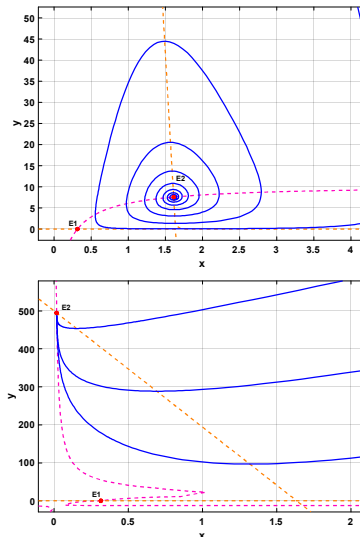
$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 1 \\ \alpha_2 &= 1 \\ \alpha_3 &= 1 \\ \alpha_4 &= 1 \\ \alpha_5 &= 0 \end{aligned} \quad (35)$$

زمانی سلول‌های سرطانی بصورت کامل از بین می‌روند که، سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور خود پایدار شود و مسیر حرکت سیستم به سمت ناحیه جذب این نقطه هدایت شود. تابع هزینه بصورت رابطه (۱۸) در نظر گرفته شده است تا علاوه بر به حداقل رساندن سلول‌های سرطانی، با تغییر پارامترهای فوق، سیستم دفاعی بدن را نیز تقویت کند. تغییرات ورودی با ماتریس Q ارتباط مستقیم دارد، و این رابطه برای ماتریس R برعکس عمل می‌کند. ماتریس‌های وزنی در تابع هزینه به صورت (۳۶) و (۳۷) انتخاب شده‌اند.

$$Q(x) = \begin{bmatrix} q_{11} & 0 & 0 \\ 0 & q_{22} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (36)$$

$$R = 4 \times 10^{12} \quad (37)$$

یکی از مواردی که در درمان سرطان باید به آن توجه داشت، در نظر گرفتن شرایط خاص بیمار از جمله شرایط سنی اوست. برای یک بیمار جوان می‌توان دوز داروی بیشتری را نسبت به یک بیمار کهنسال تجویز کرد، زیرا بدن یک بیمار جوان توانایی بیشتری برای بازسازی سلول‌های سالم دارد. درحالی‌که برای یک بیمار کهنسال باید دوز کمتری را پیشنهاد داد، زیرا بدن یک بیمار کهنسال توانایی بازسازی سلول‌های سالم را ندارد و باید تا جای امکان به حفظ سلول‌های سالم در بدن او اهتمام ورزید. q_{11} نشان دهنده اهمیت سلول‌های سالم و q_{22} نشان دهنده اهمیت سلول‌های سرطانی است. با توجه به منطق بیان شده در قبل، q_{11} برای بیمار کهنسال باید بزرگتر و برای بیمار جوان q_{22} بزرگتر انتخاب می‌شود. برای در نظر گرفتن این مسئله، یک سیستم فازی برای استخراج ماتریس وزنی Q و همچنین u_{sat} پیشنهاد گردیده است. توابع عضویت مربوط به سن بیمار، درایه‌های ماتریس وزنی Q (نشان داده شده در رابطه ۳۶) و حداکثر دوز دارو در شکل ۹ آورده شده است. قوانین فازی برای سیستم استنتاج ممدانی نیز در جدول ۲ نشان داده شد است.



شکل ۸- صفحه فاز سیستم به ازای پارامترهای داده شده در جدول ۱، $\mu = 0.001, 0.015$ و

۴- کنترل بهینه سرطان با در نظر گرفتن تغییر در دینامیک سیستم

در این بخش روش کنترل بهینه SDRE برای مدل رشد تومور که در بخش قبل بررسی شد، استفاده می‌شود. برای این منظور ابتدا باید سیستم را به شکل شبه‌خطی نوشت. بنابراین سیستم معادلات با انتقال به نقطه تعادل بدون تومور مجدداً بازنویسی می‌شوند. برای این منظور تغییر متغیرهای زیر را با توجه به رابطه (۱۶) در نظر می‌گیریم:

$$x = x_1 + \frac{\sigma}{\delta} \quad (22)$$

$$y = y_1 \quad (23)$$

$$M = M_1 \quad (24)$$

با تغییر متغیر داده شده در فوق، ماتریس $A(x, \alpha)$ با در نظر گرفتن درجات آزادی α_1 تا α_5 به صورت (۲۵) خواهد بود [۲۳].

$$A(\alpha, x) = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ 0 & 0 & -\xi \end{bmatrix} \quad (25)$$

$$A_{11} = -\delta + \alpha_1 \left(\frac{\rho y_1}{y_1 + \eta} \right) + \alpha_2 (-\mu y_1) + \alpha_3 (-K_x M_1) \quad (26)$$

$$A_{12} = \frac{-\mu \sigma}{\delta} + \frac{\sigma \rho}{\delta(y_1 + \eta)} + (1 - \alpha_1) \left(\frac{\rho x_1}{y_1 + \eta} \right) + (1 - \alpha_2) (-\mu x_1) \quad (27)$$

$$A_{13} = -(1 - \alpha_3) K_x x_1 - \frac{K_x \sigma}{\delta} \quad (28)$$

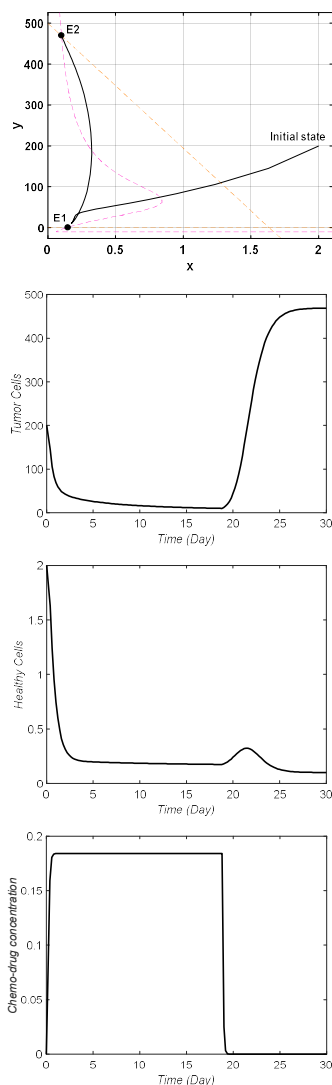
$$A_{21} = -\alpha_4 y_1 \quad (29)$$

$$A_{22} = \alpha(1 - \beta y_1) - \frac{\sigma}{\delta} - (1 - \alpha_4) x_1 - \alpha_5 K_y M_1 \quad (30)$$

$$A_{23} = -(1 - \alpha_5) K_y y_1 \quad (31)$$

$$B = [0 \quad 0 \quad 1]^T \quad (32)$$

برای ماتریس‌های حالت داده شده، ضرایب α_1 تا α_5 بهتر است به گونه‌ای انتخاب شوند که سیستم دارای حداکثر درجه کنترل‌پذیری باشد. ماتریس کنترل‌پذیری به صورت رابطه (۳۳) می‌باشد.



شکل ۱۰- مسیر حرکت سیستم و رفتار زمانی سیستم بدون اصلاح دینامیک در برابر درمان غیر ترکیبی شیمی درمانی

با توجه به شکل ۱۰، اصلاح دینامیک سیستم برای داشتن درمان زمان محدود ضروری می‌باشد. از این رو، طبق قضیه ۱؛ برخی از ورودی‌های درمانی اعمالی به سیستم باید به اصلاح دینامیک سیستم بپردازند. به عبارت دیگر، باید برخی از ورودی‌های درمانی بر روی پارامترهای سیستم اثر ماندگار داشته باشند.

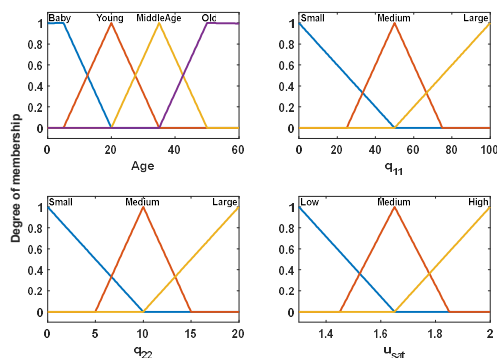
در ادامه به شبیه‌سازی روش درمانی ترکیبی ارائه شده با در نظر گرفتن سن بیمار می‌پردازیم. نتایج شبیه‌سازی را برای دو حالت بیمار جوان و بیمار کهنسال که بیماری خاصی دیگری ندارند ارائه خواهیم کرد.

۵-۱- بیمار جوان

در این حالت یک بیمار ۲۲ ساله را در نظر می‌گیریم. حال درمانی ترکیبی واکسن درمانی و شیمی‌درمانی به صورت همزمان اعمال می‌شود. سیستم فازی طراحی شده برای بیمار جوان ۲۲ ساله بیشینه دوز داروی شیمی‌درمانی را $1/84$ و ضرایب ماتریس Q را به ترتیب $77/98$ و $4/404$ در نظر گرفته است. همانطور که در شکل ۱۱ نشان داده شده است،

جدول ۲- قوانین فازی

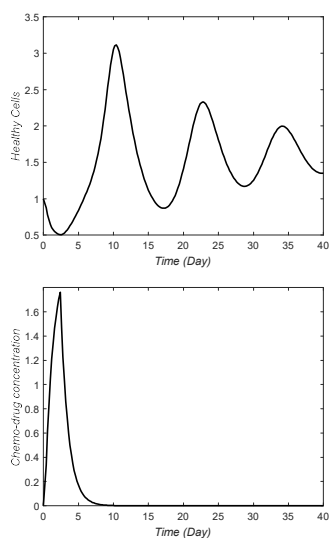
سن	u_{sat}	q_{11}	q_{22}
کودک	متوسط	متوسط	متوسط
جوان	زیاد	کوچک	بزرگ
میانسال	متوسط	متوسط	متوسط
کهنسال	کم	بزرگ	کوچک



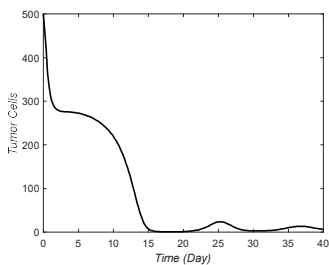
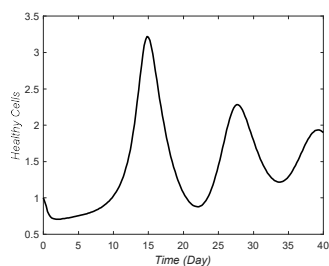
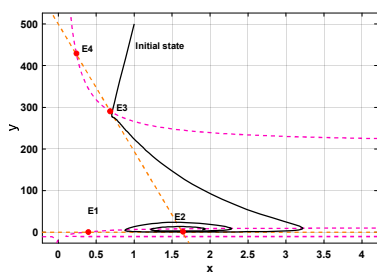
شکل ۹- توابع عضویت مربوط به سن بیمار و درایه‌های ماتریس وزنی Q و حداکثر دوز دارو

۵- نتایج شبیه‌سازی

در این بخش به شبیه‌سازی روش درمانی ترکیبی ارائه شده می‌پردازیم. برای این منظور از ابتدای درمان واکسن درمانی و شیمی‌درمانی را آغاز می‌کنیم. وظیفه واکسن درمانی اصلاح و بهبود دینامیک سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور و وظیفه شیمی‌درمانی حرکت دادن مسیر حرکت سیستم به سمت ناحیه جذب نقطه تعادل بدون تومور است. چنانچه سیستم فقط دارای یک نقطه تعادل سرطانی باشد، آن نقطه تعادل سرطانی پایدار بوده و سیستم آزاد به سمت آن نقطه حرکت می‌کند (شکل ۳، ۶ و ۸). در شکل ۱۰، رفتار سیستم تحت شیمی‌درمانی و بدون اصلاح دینامیک سیستم نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، با اعمال شیمی‌درمانی برای یک دوره محدود، مسیر حرکت سیستم به سمت نقطه تعادل بدون تومور $E1$ حرکت می‌کند؛ ولی پس از قطع شیمی‌درمانی به دلیل ناپایدار بودن نقطه تعادل بدون تومور، مسیر حرکت سیستم مجدداً به سمت نقطه تعادل سرطانی حرکت می‌کند. به عبارت دیگر، پس از قطع درمان، سرطان عود می‌کند.



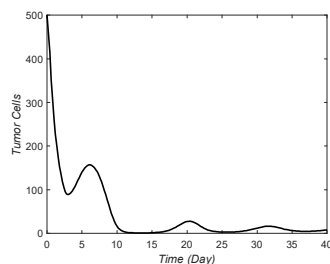
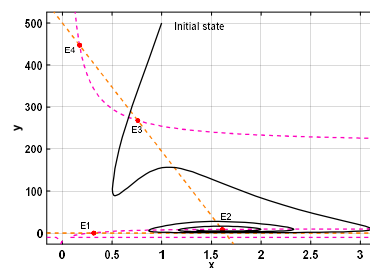
شکل ۱۱- مسیر حرکت سیستم و رفتار زمانی سیستم در برابر درمان ترکیبی شیمی درمانی-ایمنی درمانی برای یک جوان ۲۲ ساله

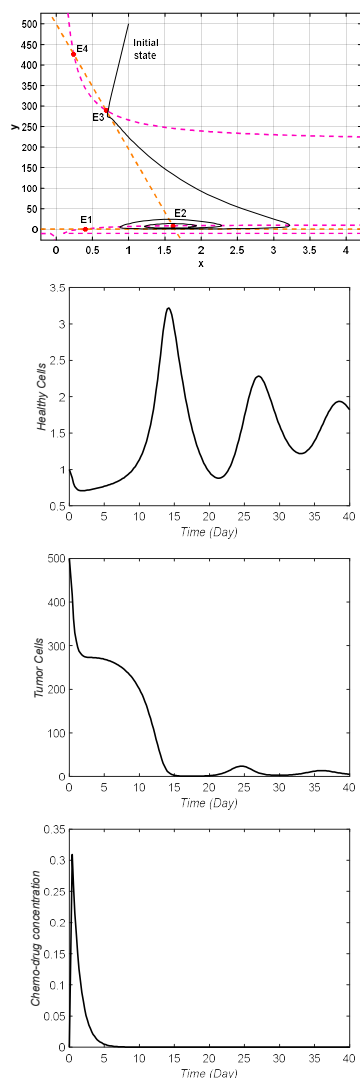


واکسن درمانی باعث شده است که دینامیک سیستم اصلاح شود و نقاط تعادل دیگری در صفحه فاز سیستم وارد گردند (تبدیل دینامیک آزاد سیستم از شکل ۶ به شکل ۱). همانطور که مشاهده می‌شود، نقطه تعادل بدون تومور در این حالت نیز ناپایدار است ولی نقطه تعادل پایدار دیگری وجود دارد که در آن تعداد سلول‌های سرطانی صفر نمی‌باشد، ولی تعداد سلول‌های سالم در آن قابل توجه است. در این حالت در بدن هم سلول‌های سالم و هم سلول‌های سرطانی وجود دارند؛ و با قرار گرفتن در ناحیه جذب این نقطه تعادل پایدار، رشد شدید سلول‌های سرطانی متوقف می‌شود. در این حالت وظیفه شیمی‌درمانی قرار دادن مسیر حرکت سیستم در ناحیه جذب نقطه تعادل E2 می‌باشد. پس از قرار گرفتن مسیر حرکت سیستم در این ناحیه، می‌توان درمان را متوقف نمود، زیرا در این حالت سیستم آزاد و بدون ورودی جدید نسبت به قبل تغییر کرده و خودش به سمت نقطه تعادل E2 به صورت نوسانی حرکت می‌کند.

۵-۲- بیمار کهنسال

در این بخش یک بیمار ۶۰ ساله را در نظر می‌گیریم. در این حالت باید برای بهبود کامل بیمار همچنان پارامترهای سیستم تغییر کنند. فرض می‌کنیم که ایمنی‌درمانی سطح رشد سلول‌های سالم را به ۰/۱۵ افزایش داده باشد. بر مبنای سیستم فازی طراحی شده، بیشینه دوز داروی شیمی‌درمانی ۱/۴۱۴ و ضرایب ماتریس Q را به ترتیب ۱۶/۳۴ و ۱۶/۷۳ در نظر گرفته است. در این حالت با توجه به سطح ایمنی‌درمانی، ناحیه جذب نقطه تعادل E2 بزرگتر شده است (شکل ۱۲). بنابراین، طول دوره شیمی‌درمانی کوتاه‌تر شده است. همچنین با توجه به اینکه بیمار کهنسال در نظر گرفته شده است، سطح دوز داروی شیمی‌درمانی نسبت به بیمار جوان پایین‌تر می‌باشد.

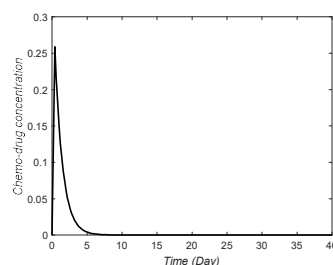




شکل ۱۳- مسیر حرکت سیستم و رفتار زمانی سیستم در برابر درمان ترکیبی شیمی درمانی-ایمنی درمانی برای یک کودک ۸ ساله

۷- مراجع

- [1] Bianconi E., Piovesan A., Facchin F., Beraudi A., Casadei R., Frabetti F., et al., An estimation of the number of cells in the human body, *Annals of Human Biology*, Vol. 40, pp. 463-471, 2013.
- [2] Araujo R. P. and McElwain D. L. S., History of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modeling, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 66, pp. 1039-1091, 2004.
- [3] De Pillis L. G., Gu W., and Radunskaya A. E., Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 238, pp. 841-862, 2006.
- [4] Chareyron S. and Alamir M., Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: feedback design and model updating schemes, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 258, pp. 444-454, 2009.
- [5] Swan G. W., and Vincent T. L., Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 39, pp. 317-337, 1977.



شکل ۱۲- مسیر حرکت سیستم و رفتار زمانی سیستم در برابر درمان ترکیبی شیمی درمانی-ایمنی درمانی برای یک کهنسال ۶۰ ساله

۵-۳- بیمار کودک

در این بخش یک کودک ۸ ساله را در نظر می گیریم. در این حالت باید برای بهبود کامل بیمار همچنان پارامترهای سیستم تغییر کنند. فرض می کنیم که ایمنی درمانی سطح رشد سلول های سالم را به $0/15$ افزایش داده باشد. بر مبنای سیستم فازی طراحی شده، بیشینه دوز داروی شیمی درمانی $1/69$ و ضرایب ماتریس Q را به ترتیب $39/06$ و $6/61$ در نظر گرفته است. در این حالت با توجه به سطح ایمنی درمانی، ناحیه جذب نقطه تعادل $E2$ بزرگتر شده است (شکل ۱۳). بنابراین، طول دوره شیمی درمانی کوتاه تر شده است. همچنین با توجه به اینکه بیمار کودک در نظر گرفته شده است، سطح دوز داروی شیمی درمانی نسبت به بیمار جوان پایین تر و از بیمار کهنسال بیشتر است.

همانطور که مشاهده می شود، فاز اول درمان به خوبی انجام پذیرفته است و مسیر حرکت سیستم از به داخل ناحیه جذب نقطه تعادل $E2$ هدایت شده است.

۶- نتیجه گیری

در این مقاله روش درمانی جدیدی مبتنی بر تغییر در دینامیک آزاد سیستم برای درمان سرطان ارائه شده است. برای این منظور از درمان ترکیبی شیمی درمانی و ایمنی درمانی در فاز اول و ایمنی درمانی تنها در فاز دوم استفاده شده است. وظیفه شیمی درمانی جلوگیری از رشد سلول های سرطانی و وظیفه ایمنی درمانی (واکسن) اصلاح دینامیک سیستم با اثرگذاری بر روی پارامترهای سیستم می باشد. همچنین برای بهینه شده درمان از روش کنترل بهینه SDRE استفاده شده است و برای داشتن بیشینه درجه کنترل پذیری، در محاسبه ماتریس شبه خطی از یک تابع هزینه جدید استفاده شده است. برای در نظر گرفتن شرایط سنی بیمار یک سیستم فازی طراحی و اعمال شده است که ماتریس وزنی Q در تابع هزینه و همچنین بیشینه دوز شیمی درمانی قابل اعمال را محاسبه می کند. نتایج شبیه سازی نشان دهنده اهمیت تغییر در دینامیک سیستم در کنار کنترل رشد سلول های بدن است.

- equation (SDRE) method, *Annual Reviews in Control*, Vol. 34, pp. 32-51, 2010.
- [6] Parker R. S., and Doyle F. J., Control-relevant modeling in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 48, pp. 211-228, 2001.
- [7] De Pillis L. G., Gu W., Fister K. R., Head T., Maples K., Murugan A., *et al.*, Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls, *Mathematical Bioscience*, Vol. 209, pp. 292-315, 2007.
- [8] D'Onofrio A., Ledzewicz U., Maurer H., and Schattler H., On optimal delivery of combination therapy for tumors, *Mathematical Biosciences*, Vol. 222, pp. 13-26, 2009.
- [9] Shi J., Alagoz O., Erenay F. S., and Su Q., A survey of optimization models on cancer chemotherapy treatment planning, *Annals of Operations Research*, vol. 10, pp. 1-26, 2011.
- [10] Chen T., Kirkby N.F., and Jena R., Optimal dosing of cancer chemotherapy using model predictive control and moving horizon state/parameter estimation, *Computer Methods Programs Biomedicine*, Vol. 108, pp. 1337-1340, 2012.
- [11] Moradi H., Vossoughi G., and Salarieh H., Optimal robust control of drug delivery in cancer chemotherapy : A comparison between three control approaches, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Vol. 112, pp. 69-83, 2013.
- [12] Ghaffari A., Bahmaei B., and Nazari M., Amixed radiotherapy and chemotherapy model for treatment of cancer with metastasis, *Mathematical methods in the applied sciences*, Vol. 39, pp. 4603-4617, 10.1002/mma.3887 2016.
- [13] Lobato F. S., Machado V. S., and Steffen V., Determination of an optimal control strategy for drug administration in tumor treatment using multi-objective optimization differential evolution, Vol. 131, pp. 51-61, 2015.
- [14] 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*, Vol. 131, pp. 51-61, 2016.
- [15] Babaei N. and Salamci M. U., Mixed therapy in cancer treatment for personalized drug administration using model reference adaptive control, *European Journal of Control*, 2019.
- [16] Ghaffari A. and Khazaei M., Cancer dynamics for identical twin brothers, *Theoretical Biology and Medical Modeling*, Vol. 9, pp. 1-13, 2012.
- [17] Nazari M. and Ghaffari A., The effect of finite duration inputs on the dynamics of a system: Proposing a new approach for cancer treatment, *International Journal of Biomathematics*, Vol. 8, pp. 1-19, 2015.
- [18] Talkington A., Dantoin C., and Durrett R., Ordinary Differential Equation Models for Adoptive Immunotherapy, *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 80, pp. 1059-1083, 2017.
- [19] Ghaffari A., Nazari M., Bahmaei B., and Ghaffari B., How finite duration inputs are able to change the dynamics of a system: Application to finite duration cancer treatment, presented at the 22nd Annual Conference of Mechanical Engineering, Ahvaz, Iran, 2014.
- [20] Isaeva O. and Osipov V., Different strategies for cancer treatment: mathematical modelling, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol. 10, pp. 253-272, 2009.
- [21] De Pillis L. G., Gu W., and Radunskaya A. E., Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations, *Journal of theoretical biology*, vol. 238, pp. 841-862, 2006.
- [22] Ghaffari A. and Khazaei M., Cancer dynamics for identical twin brothers, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, Vol. 9, p. 4, 2012.
- [23] Cimen T., Systematic and effective design of nonlinear feedback controllers via the state-dependent Riccati