

A Chemo-Therapy Program with Angiogenic Capability for Cancer Treatment via Nonlinear Model Predictive Control Approach

Mohammadreza Naghimaram Saveh, Valiollah Ghaffari *, Vahid Meygoli

Department of Electrical Engineering, Faculty of Intelligent Systems Engineering and Data Science, Persian Gulf University, Bushehr, Iran

* Corresponding author email: vghaffari@pgu.ac.ir



Sahand University
of Technology

DOR:

[20.1001.1.23223146.1403.11.2.2.0](https://doi.org/10.1001.1.23223146.1403.11.2.2.0)

Journal of Nonlinear
Systems in Electrical
Engineering

Vol. 11, No. 2

Autumn and Winter 2024

ISSN: 2322 – 3146

<http://jnsee.sut.ac.ir>

Abstract

Based on a logistic growth model, this study employs a predictive control strategy to optimize the dosages of chemotherapy and anti-angiogenic drugs for controlling tumor growth. The method achieves precise and effective drug administration by minimizing the cancer cell population and drug usage. Given the model's nonlinearity and the constraints, its dynamic behavior is simulated in Matlab. Using optimization software, the drugs' effects are evaluated under model predictive control. The method's embedded optimization, guided by performance indices and fine-tuned parameters, enables optimal personalized dosing protocols, thereby significantly improving therapeutic efficacy. Moreover, the method is robust to parametric uncertainties, noise, and disturbances, maintaining effective tumor control. Simulations of a modified strategy confirm significant tumor volume reduction with optimized drug use, minimizing side effects and enhancing treatment effectiveness. Even under environmental noise and disturbances, both the cancer cell population and the drug dosage are substantially reduced. This advance not only improves patients' quality of life but also marks a major step toward advanced personalized cancer therapies.

Keywords

Predictive control; chemotherapy; anti-angiogenesis; cancer treatment

1. Short Introduction

Cancer remains a formidable global challenge, where conventional treatments often cause severe side effects and face limitations like drug resistance. This study proposes an innovative model predictive control (MPC) strategy to optimize the simultaneous administration of chemotherapy and anti-angiogenic drugs. Employing a logistic tumor growth model, the method aims to effectively suppress cancer progression while minimizing drug dosage and associated toxicity. The designed personalized protocols demonstrate robustness against clinical uncertainties such as noise and parameter variations. This work establishes an advanced, patient-specific framework for enhancing the efficacy and safety of cancer therapy.

2. Proposed Work

In this section, the proposed work including design, simulation results and discussion has been briefly explained and the most important findings have been presented.

2.1. Control Framework Design

This work proposes a novel MPC framework for the simultaneous optimization of chemotherapy and anti-angiogenic drug dosing. The design is centered on a five-state nonlinear logistic model that describes the dynamics between healthy cells (x_1), cancerous cells (x_2), endothelial cells (x_3), chemotherapy agent (y), and anti-angiogenic agent (w). The primary control inputs are the infusion rates of the two drugs (δ, φ). The MPC algorithm solves a finite-horizon optimal control problem online at each step, minimizing a quadratic cost function (J) that penalizes deviations from the desired state and excessive drug use, subject to critical safety constraints on states and inputs.

2.2. Simulation Methodology & Modified Algorithm

The system was simulated in Matlab, with the optimization problem solved using the CasADi toolkit. An initial implementation revealed a practical flaw: the optimal solution produced high drug peaks at the start of each 15-day treatment horizon, which is clinically infeasible. To address this, a modified MPC algorithm was introduced. Instead of applying a full pre-computed 15-day sequence, only the first optimal control action is implemented. The system's state is then updated, and this new state is used as the initial condition for the next optimization step, creating a receding horizon approach. This modification generated smoother, clinically realistic dosing profiles.

2.3. Key Results and Discussion

The proposed MPC strategy demonstrated significant success across several metrics:

- Effective tumor suppression: The population of cancer cells (x_2) was driven to near-zero levels, while the healthy cell (x_1) count was preserved and recovered.
- Optimal drug utilization: The modified algorithm generated smooth, non-impulsive drug infusion trajectories that minimized the total administered dosage, thereby reducing the potential for systemic toxicity.
- Robust performance: Under simulated conditions of parameter uncertainty, measurement noise, and transient disturbances (applied between days 32-37), the controller maintained stable performance and effective tumor control, confirming its robustness.
- Comparative advantage: When compared to standard methods like the state-dependent Riccati equation (SDRE) control and the calculus of variation, the proposed MPC provided superior performance with smoother control signals and no saturation at maximum dose limits.

In summary, the simulation results confirm that the designed MPC framework not only achieves the primary therapeutic goals but does so through a safe, efficient, and adaptive protocol that is robust to real-world clinical variability. The modified implementation strategy was crucial for transitioning from a theoretical optimum to a clinically applicable solution.

3. Conclusion

This study successfully developed a MPC framework for the simultaneous and personalized optimization of chemotherapy and anti-angiogenic drug dosing. Simulation results demonstrated its efficacy in significantly suppressing tumor growth while minimizing drug usage and side effects. The modified algorithm produced clinically feasible, smooth dosing profiles and maintained robust performance against uncertainties and disturbances. This work provides a principled, adaptive strategy that advances the potential for intelligent, patient-specific cancer therapy protocols, bridging a critical gap between control theory and clinical oncology.

یک برنامه شیمی درمانی با قابلیت ضد رگ‌زایی برای درمان سرطان با رهیافت کنترل پیش بین مبتنی بر مدل غیر خطی

محمد رضا نقی مرام ساوه، ولی‌اله غفاری*، وحید میگلی

گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی سیستم‌های هوشمند و علوم داده، دانشگاه خلیج فارس، بوشهر، ایران

* آدرس پست الکترونیکی نویسنده مسئول: vghaffari@pgu.ac.ir



دانشگاه صنعتی سهند

DOR:

[20.1001.1.23223146.1403.11.2.2.0](https://doi.org/10.1001.1.23223146.1403.11.2.2.0)

نشریه علمی غیرخطی در مهندسی برق

دوره ۱۱ - شماره ۲

پاییز و زمستان ۱۴۰۳

صفحات ۱۹ الی ۳۲

ISSN: 2322-3146

<http://jnsee.sut.ac.ir>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۹/۳

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۸/۱۰

تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۵/۲

چکیده

در این مطالعه، برای بهینه‌سازی میزان دوز داروی شیمی‌درمانی و ضد رگ‌زایی در کنترل رشد تومورهای سرطانی، از تکنیک کنترل پیش‌بین مبتنی بر یک مدل لجستیک استفاده شده است. به منظور کنترل دقیق و مؤثر تزریق دارو، هدف این روش کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی و بهینه‌سازی مقدار داروی مصرفی است. به دلیل حضور قيود متعدد و ماهیت غیرخطی مدل، برای بررسی رفتار مدل و تأثیر داروها تحت کنترل پیش‌بین، از یک نرم‌افزار بهینه‌ساز به همراه شبیه‌سازی پاسخ مدل در نرم‌افزار متلب بهره گرفته شده است. بهینه‌سازی ضمنی موجود در این روش با شاخص‌های بهینگی هدفمند و تنظیم دقیق پارامترهای این شاخص منجر به طراحی پروتکل‌های بهینه دوزدهی برای درمان سرطان شده است که می‌تواند به طور قابل توجهی کارآیی درمان را افزایش دهد. با لحاظ نمودن اغتشاش، نویز و عدم قطعیت در پارامترهای مدل، مشاهده می‌شود که روش پیشنهادی در برابر این تغییرات مقاوم بوده و عملکرد مطلوبی در کنترل بیماری خواهد داشت. در ادامه، با انجام اصلاحاتی در نحوه پیاده‌سازی کنترل پیش‌بین پیشنهادی، نتایج شبیه‌سازی تایید می‌کند که با کاهش عوارض جانبی و افزایش اثربخشی درمان، حجم تومور به طور قابل توجهی کاهش یافته و مقدار داروی مصرفی نیز بهینه شده است. به علاوه، در مواجهه با نویز و اغتشاشات محیطی، با بهینه‌سازی میزان مصرف دارو جمعیت سلول‌های سرطانی به نحو قابل توجهی کاهش داشته است. این دستاورد نه تنها به بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان کمک می‌کند، بلکه گامی مؤثر در راستای توسعه روش‌های درمانی پیشرفته و شخصی‌سازی شده محسوب می‌شود.

واژه‌های کلیدی

کنترل پیش‌بین

شیمی‌درمانی

ضد رگ‌زایی

درمان سرطان

۱ - مقدمه

امروزه سرطان، پس از بیماری‌های قلبی، دومین عامل مرگ‌ومیر در دنیا به‌شمار می‌رود. در طول چند دهه اخیر تحقیقات گسترده‌ای برای تشخیص، درمان و پیشگیری از سرطان انجام شده است [۱]. به‌رغم چنین تحقیقات گسترده‌ای، مرگ به واسطه سرطان در حال افزایش است. پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۳۰، بیش از ۱۳ میلیون نفر به دلیل سرطان جان خود را از دست خواهند داد. از این رو، مدل‌سازی و درمان سرطان مورد توجه بسیاری از دانشمندان در حوزه‌های علوم ریاضی، مهندسی کنترل و زیست‌شناسی قرار گرفته است [۲]. در تمام انواع سرطان، که بیش از ۱۰۰ نوع هستند، سلول‌ها بی‌وقفه تقسیم می‌شوند و در بافت مادر و همچنین از طریق جریان خون به دیگر اندام‌ها و بافت‌ها سرایت می‌کنند. به چنین تجمعی از سلول‌های غیر قابل کنترل در رشد و تکثیر، "تومور" اطلاق می‌گردد. تومور در حالت کلی به هر نوع برآمدگی یا توده در بدن گفته می‌شود که سرطان نیز نوعی تومور محسوب می‌شود. تومورها حالات مختلفی دارند که گاهی از تجمع غیر عادی از نوع خود سلول می‌باشد و گاهی مانند سرطان خون ناشی از اختلال در عملکرد سلول‌های مغز استخوان است.

مدل‌سازی ریاضی سرطان و ارائه روش‌های بهینه درمانی مبتنی بر چنین مدل‌هایی، نه تنها موجب صرفه‌جویی در وقت و هزینه می‌شود، بلکه به ارائه روش‌های درمانی جدیدی منجر خواهد شد که تاکنون مورد توجه نبوده‌اند. مدل‌سازی و شبیه‌سازی برای کشف سلول‌های تومور ابزارهای مهمی هستند [۳]. رویه‌های متداول درمان شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هستند. متأسفانه، هر یک از انواع درمان معایب خاص خود را دارند [۴]. امروزه، ایمنی درمانی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی، ضد رگ‌زایی و ترکیبی از این ایده‌ها، از جمله روش‌های متعارف درمانی در میان پزشکان و متخصصین است. تکنیک درمانی ارائه شده باید علاوه بر نابودی سلول‌های سرطانی، به کمینه‌سازی دوز داروی مصرفی نیز بینجامد [۵]. داروهای مورد استفاده برای درمان سرطان مانند داروهای شیمیایی، علاوه بر نابودی سلول سرطانی، به سلول‌های سالم نیز آسیب وارد می‌کنند و موجب مرگ آن‌ها می‌شوند. همچنین مصرف زیاد این داروها موجب بروز مقاومت دارویی در بدن بیمار می‌شوند و تاثیر دارو با گذشت زمان کاهش می‌یابد.

گاهی برای ریشه‌کنی کامل سلول‌های سرطانی، از ترکیب چندین روش درمانی به صورت هم‌زمان یا متناوب استفاده می‌شود [۶]. در این درمان‌ها، علاوه بر بهره‌گیری از اثرات چندین داروی مختلف، برای کاهش دوز دارو و همچنین کاهش اثرات جانبی و سمیت آن برای بیمار تلاش می‌شود. به دلیل تنوع سلولی در تومورها، مقاومت تقریباً اجتناب‌ناپذیر است، چرا که سلول‌های سرطانی از ژنوم انسانی برای اتخاذ استراتژی‌های مقاومت بهره می‌گیرند. با تمرکز بر فرآیندهای تکاملی، به بررسی راهکارهای جدیدی پرداخته شده است که با پیش‌بینی و هدایت دینامیک، به کنترل یا درمان سرطان بینجامد. دو رویکرد تطبیقی و انقراضی برای درمان تومورهای سرطانی وجود دارد که در درمان تطبیقی، ترکیب دینامیک تکاملی در پروتکل‌های درمانی می‌تواند کنترل بیماری را طولانی‌تر کند و در درمان انقراضی، تومور به سوی انقراض سوق داده می‌شود. این استراتژی‌ها مشابه رویکردهای موفق در درمان لوسمی کودکان هستند و می‌توانند راهی نو برای درمان انواع سرطان‌های مقاوم باشند [۷].

چالش دیگر در توسعه استراتژی کنترل برای درمان سرطان، در نظر گرفتن عدم قطعیت‌های تصادفی است که می‌تواند بر نتایج درمان تأثیر بگذارد. برای حل این مسئله، از روش‌های کنترل پیش‌بین تصادفی استفاده می‌شود. از جمله کنترل پیش‌بین مبتنی بر قیود احتمالی است که قادر به مدیریت این قیود و تبدیل آن‌ها به معادله‌های قطعی است که از تخریب سیستم ایمنی بیمار جلوگیری می‌کند و به کاهش چشم‌گیر حجم تومور و دوز داروی تجویزی منجر می‌شود [۸]. توانایی مدل‌سازی ریاضی تأثیر قابل توجهی بر درمان سرطان از طریق بهینه‌سازی برنامه‌های مدیریت دارو دارد [۹]. توسعه مدل عمدتاً بر پایه مکانیسم‌هایی نظیر رشد و افول جمعیت‌های سلولی مختلف در محیط توموری، اثرات دارو بر جمعیت‌ها، میزان رقابت بین آن‌ها و رفتار سیستم ایمنی بدن در جهت ایجاد استراتژی کنترل مناسب برای ریشه‌کن کردن جمعیت سلول‌های سرطانی می‌باشد. با توجه به افزایش کاربردهای محاسبات

کسری در دهه‌های اخیر، مدل‌سازی بر پایه مشتقات کسری با استفاده از ۱۸ معادله دیفرانسیل معمولی به دلیل ویژگی‌های وراثت و حافظه در کسب نتایج نزدیک به واقعیت می‌تواند مؤثر باشد [۱۰].

رویکرد پیشنهادی در [۱۱] استفاده از یک روش ترکیبی در درمان است. درمان اصلی شیمی‌درمانی و درمان دوم ضد‌رگ‌زایی است که به نوعی مکمل درمان اول می‌باشد و به تنهایی با توجه به علائم بالینی ناامیدکننده به عنوان یک استراتژی درمانی به حساب نمی‌آید. شیمی‌درمانی اغلب با یک داروی ضد‌رگ‌زایی همراه است. این رویکرد جالب در زمینه‌ی سرطان پروستات، اخیراً به ادبیات ریاضی معرفی شده است [۱۲]. از چالش‌های اساسی در این روش آن است که داروی ضد‌رگ‌زایی علاوه بر اینکه موجب از بین بردن عروق خونی اطراف تومور می‌شود، مانع رسیدن مواد غذایی مانند اکسیژن به سلول‌های سرطانی می‌شود. در حالی که چنین عروقی برای رساندن داروی شیمیایی در درمان اصلی تومور بسیار حیاتی هستند [۱۳]. هدف اصلی درمان‌های ضد‌رگ‌زایی معمولی، عادی‌سازی و ایجاد رگ‌های توموری با تکامل است. این پدیده، باعث افزایش دسترسی تومور به داروهای شیمی‌درمانی می‌شود و زیرسازی بهتری را هم برای ایمنی درمانی سرطان فراهم می‌کند [۱۴]. تکامل مقاومت در جمعیت‌های بزرگ و متنوع سلولی امری اجتناب‌ناپذیر است، در نظر گرفتن تکامل داروینی بر دینامیک سلول‌های مقاوم به دارو می‌تواند در افزایش احتمال درمان یا کنترل بسیار مفید باشد [۷]. در نظر گرفتن جنبه‌های اساسی همچون شاخص‌های ژنتیکی، داده‌های متابولیکی و پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌تواند تأثیر چشم‌گیری بر اثربخشی درمان‌ها داشته باشد [۸]. منابع مختلفی می‌توانند بر تکامل تومورهای ناهمگن تأثیر بگذارند. به دلیل ماهیت تصادفی تکامل سرطان، با استفاده از نظریه کنترل بهینه تصادفی، از سیاست‌های درمانی تطبیقی بهینه تحت دینامیک تصادفی تومور بهره گرفته شده است [۱۵]. کنترل پیش‌بین تصادفی با در نظر گرفتن نویز فرایندی نامحدود همراه با تضمین‌های عملکرد حلقه بسته، یک چارچوب افق کاهش‌یافته مفهومی را معرفی می‌کند که از مجموعه‌های دسترسی احتمالاتی کل بهره می‌برد و هزینه انتظاری را به حداقل می‌رساند [۱۶]. به منظور کاهش بار محاسباتی برخط، کنترل پیش‌بین تطبیقی برای سیستم‌های خطی گسسته‌زمان در مواجهه با تعداد زیاد قید استفاده شده است [۱۷]. مدل‌سازی مبتنی بر عامل می‌تواند بر درک رفتار تومور و تکامل سلول‌های مقاوم به دارو و اثر دارو مؤثر باشد. درک و کمی‌سازی این مکانیسم‌ها به طور دقیق‌تر به تصحیح مدل‌ها کمک می‌کند [۱۸].

مقاومت در برابر دارو تنها یک مانع برای درمان موفق نیست، بلکه یک دلیل عمده برای ناامیدی در تلاش‌های ما برای بهینه‌سازی توسعه دارو و روش درمان است. نظریه سلول بنیادی سرطان بیان می‌کند که هم سلول‌های بنیادی طبیعی و هم سلول‌های بنیادی سرطانی به طور مشابه دارای پمپ‌های تخلیه قوی، مکانیسم‌های ضد آپوپتوز قوی و ذخایر آنتی‌اکسیدانی فراوان هستند. نظریه سلول بنیادی سرطان، مقاومت در برابر شیمی‌درمانی را با حساسیت به شیمی‌درمانی پیوند می‌زند [۱۹]. با بهره‌گیری از قدرت محاسباتی، امکان انجام شبیه‌سازی‌های گسترده و جستجوی کارآمد در فضای پارامترها و همچنین برخورد با داده‌های نویزی وجود دارد. یک روش خودکار و داده‌محور برای حمایت از تصمیم‌گیری در مراقبت‌های بهداشتی و طراحی درمان بررسی شده است [۲۰]. استفاده از فیلتر کالمن جهت تخمین حالت‌های غیر قابل اندازه‌گیری در کنترل‌کننده پیش‌بین می‌تواند در مدل‌های تجربی که دقیق نیستند، به کار رود [۲۱]. امروزه به طور گسترده پذیرفته شده است که سرطان یک فرآیند تکاملی است و تنوع و انتخاب بر مقاومت به دارو تأثیر می‌گذارد. در حالی که این دانش جدید تحقیقات سرطان را پیش می‌برد، تاکنون تأثیر چندانی در عمل نداشته است و اکثر پروتکل‌های بالینی بر رویکردهای مبتنی بر حداکثر دوز قابل تحمل تکیه می‌کنند که قطعاً در بیشتر بیماری‌های متاستاتیک شکست می‌خورند. از این رو، با کمک نظریه تکاملی بازی‌ها، در بیشتر شرایط اولیه بیمار، درمان بهینه‌سازی و به نتایج قابل قبولی منجر شده است [۲۲].

در سال‌های اخیر، استفاده از روش‌های کنترل پیشرفته در حوزه پزشکی مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. کنترل پیش‌بین مبتنی بر مدل به عنوان یکی از قدرتمندترین ایده‌های کنترل، قابلیت منحصر به فردی در مدیریت سیستم‌های پیچیده

و غیر خطی دارد. این روش با بهره‌گیری از یک مدل ریاضی سیستم، قادر به پیش‌بینی رفتار آتی و محاسبه سیگنال‌های کنترلی بهینه با در نظرگیری قيود مختلف حاکم بر سیستم است. در این مقاله، یک چارچوب کنترل پیش‌بین برای بهینه‌سازی هم‌زمان دوز داروهای شیمی‌درمانی و ضد رگ‌زایی ارائه می‌شود. رویکرد پیشنهادی، با به کارگیری مدل لجستیک رشد تومور، به طراحی پروتکل درمانی شخصی‌سازی شده می‌پردازد که اهداف کلیدی آن کنترل مؤثر رشد تومور، بهینه‌سازی مصرف داروها و کاهش عوارض جانبی هستند.

در ادامه، به منظور دستیابی به دستورالعمل مناسب تزریق دارو بر پایه کنترل پیش‌بین، ابتدا به معادلات غیرخطی توصیف‌کننده سرطان پرداخته می‌شود. در این مطالعه، با انجام اصلاحاتی در نحوه محاسبه سیگنال کنترل، نسخه بهبودیافته‌ای برای پیاده‌سازی کنترل پیش‌بین پیشنهاد می‌شود. بنابراین با رویکرد پیش‌بین فرامین مناسب کنترلی در افق محدود محاسبه و به مدل سیستم اعمال می‌شود. در نهایت، معادلات حلقه‌بسته شبیه‌سازی می‌شوند تا مقاوم بودن و برتری رویکرد پیشنهادی نسبت به روش‌های دیگر تایید شود.

۲- مدل سازی و معادلات حاکم

در فضای حالت، مدل غیرخطی دینامیک سرطان با ۵ معادله دیفرانسیل به صورت زیر توصیف می‌شود [۲۳]:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \alpha_1 x_1 (1 - x_1) - q_1 x_1 x_2 - p_1(x_3, w) \frac{x_1 y}{a_1 + x_1} \\ \dot{x}_2 = \alpha_2 x_2 \left(1 - \frac{x_2}{1 + \gamma x_3}\right) - q_2 x_1 x_2 - p_2(x_3, w) \frac{x_2 y}{a_2 + x_2} \\ \dot{x}_3 = \beta x_2 + \alpha_3 x_3 (1 - x_3) - \frac{p_3 x_3 w}{a_3 + x_3} \\ \dot{y} = \delta - \left(\zeta + d_1 \frac{x_1}{a_1 + x_1} + d_2 \frac{x_2}{a_2 + x_2}\right) y \\ \dot{w} = \phi - \left(\eta + d_3 \frac{x_3}{a_3 + x_3}\right) w \end{cases} \quad (1)$$

در معادلات فوق، حالت‌های x_1, x_2, x_3, y و w متغیرهای بدون بعد هستند که به ترتیب بیان‌گر سلول‌های سالم (NG)، سلول‌های سرطانی (CC)، سلول‌های اندوتلیال (EC)، عامل شیمی‌درمانی (CA) و عامل ضد رگ‌زایی (AA) می‌باشند. در روابط فوق، متغیرهای δ و ϕ به ترتیب عامل‌های شیمیایی و ضد رگ‌زایی (سیگنال‌های کنترلی دینامیک) هستند. نشان داده شده است که مدل رفتاری لجستیک بیشترین تطبیق را با داده‌های سرطان سینه، کبد، ریه و فلانوما دارد [۲۴]. در این مدل، جمله $p_i(x_3, w)$ دارای ساختار زیر است:

$$p_i(x_3, w) = p_{i0} + p_{i1} + p_{i2} w \quad , \quad i = 1, 2 \quad (2)$$

مقادیر عددی پارامترهای مدل به قرار زیر می‌باشد [۲۳]:

$$\alpha_1 = 0.0068, \alpha_2 = 0.01, \alpha_3 = 0.002, q_1 = 0.00702, q_2 = 0.00072, \gamma = 0.1615, \beta = 0.00371, \\ a_1 = 1.10, a_2 = 4.6205, a_3 = 4.6666, d_1 = 0.0002, d_2 = 0.032, d_3 = 0.032, p_{10} = 1.2 \times 10^{-7}, \\ p_{11} = 4.2 \times 10^{-8}, p_{12} = 1.0 \times 10^{-7}, p_{20} = 0.2051, p_{21} = 0.00431, p_{22} = 19.4872, p_3 = 1.7143, \\ \zeta = 0.01813, \eta = 0.136.$$

از طرفی، قيود مساله (محدودیت‌های متغیرهای حالت و متغیرهای کنترل) به شرح ذیل است:

$$x_{i,min} \leq x_i(t) \leq x_{i,max} \quad , \quad i = 1, 2, 3 \quad (3)$$

$$y_{min} \leq y(t) \leq y_{max} \quad (4)$$

$$w_{min} \leq w(t) \leq w_{max} \quad (5)$$

$$0 \leq \delta(t) \leq \delta_{max} \quad (6)$$

$$0 \leq \phi(t) \leq \phi_{\max} \quad (7)$$

معمولاً کران پایین محدودیت‌ها صفر بوده و کران بالای آن‌ها مقادیر معلومی است. مدل رشد برای سلول‌های x_1 ، x_2 به صورت لجستیک انتخاب شده است. چون که شواهد تجربی نشان می‌دهد نرخ رشد در بسیاری از تومورها با گذشت زمان کاهش می‌یابد و به یک مقدار ثابت ظرفیت حمل همگرا می‌شود. در معادله (۱)، جمله $(1 - x_1)$ نشان می‌دهد که جمعیت سلولی وقتی به مقدار یک برسد، نرخ رشد تأثیری ندارد. در معادله دوم از رابطه (۲)، جمله $(1 - \frac{x_2}{1 + \gamma x_3})$ نشان می‌دهد که اگر تساوی $x_2 = 1 + \gamma x_3$ برقرار شود، به ظرفیت حمل خود (CC) همگرا می‌شود. به بیان دیگر افزایش جمعیت سلولی x_3 یا سلول‌های اندوتلیال باعث تقویت رشد سلول‌های سرطانی یا همان افزایش ظرفیت حمل (CC) سلول‌های سرطانی می‌شود. همچنین، جمله $-q_i x_1 x_2$ بیانگر اثر سمیت دارو بر میزان سلول‌های سالم می‌باشد. به این معنا که عوامل شیمی درمانی با نرخ p در تخریب و از بین بردن x_1 نقش دارند. این موضوع برای جمله $p_2(x_3, W) \frac{x_2 \gamma}{a_2 + x_2}$ هم صادق است. به بیانی دیگر، عامل مذکور تأثیر دارو را در جمعیت‌های سلولی بیان می‌کند.

۳- استراتژی کنترل پیش بین

کنترل پیش بین یک روش مبتنی بر بهینه‌سازی است که در سیستم‌های کنترل دینامیکی کارایی بالایی دارد. افزون بر آن، تضمین می‌کند که محدودیت‌های ایمنی حیاتی رعایت می‌شوند [۱۶]. گنجاندن صریح محدودیت‌های حالت به همراه سیگنال ورودی و قابلیت مدیریت سیستم‌های چند ورودی - چند خروجی از مزایای برجسته روش کنترل پیش بین است [۱۸]. بر اساس مطالعات انجام شده، تاکنون استراتژی پیش بین برای این نوع مدل از دینامیک سرطان با درمان ترکیبی پیاده‌سازی نشده است. بهینه‌سازی دوز دارویی تزریقی به بیمار علاوه بر کاهش اثرات سمیت و جانبی، باعث افزایش میزان مقاومت بیمار به دارو می‌شود [۲۵]. به منظور دستیابی به فرامین کنترل بهینه با رویکرد پیش بین، با لحاظ نمودن مدل دینامیکی مذکور، با دوره درمانی ۱۵ روزه، مقدار بهینه شاخص زیر محاسبه خواهد شد:

$$J = \int_0^{15} ((\xi(t) - \xi_{\text{ref}})^T Q (\xi(t) - \xi_{\text{ref}}) + u^T(t) R u(t)) dt \quad (8)$$

دلیل انتخاب تابع هزینه (۸) آن است که علاقه‌مندیم ضمن صفر شدن سیگنال کنترلی $u(t)$ ، حالت‌های سیستم به بردار مرجع ξ_{ref} میل نمایند. در رابطه فوق، داریم:

$$\xi = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ y \\ w \end{bmatrix}, u = \begin{bmatrix} \delta \\ \phi \end{bmatrix}$$

در این تابع هزینه مربعی، Q و R ماتریس‌های وزن هستند. ماتریس Q بایستی مثبت نیمه معین و ماتریس R بایستی مثبت معین ($R > 0$ و $Q \geq 0$) باشد تا تابع هزینه منطقی و متعاقب آن، مسئله بهینه‌سازی دارای جواب باشد. به عبارت دیگر، Q اهمیت دنبال شدن (ردیابی حالت‌ها) و R هزینه‌ی اعمال ورودی‌ها (مقدار داروی مصرفی) را تعیین می‌کنند. انتخاب وزن‌دهی متغیرها در تابع هزینه بخش بسیار مهم در طراحی سیستم‌های کنترل پیش بین است، زیرا این وزن‌ها مشخص می‌کنند که چه میزان به هر یک از اهداف مختلف بهینه‌سازی توجه گردد. برای انتخاب وزن‌ها روش‌های مختلفی وجود دارند. یکی از این روش‌ها تحلیل حساسیت است که در آن تغییرات در وزن‌ها و تأثیر آن‌ها بر عملکرد کلی سیستم بررسی می‌شود. این کار کمک می‌کند تا وزن‌های بهینه‌ای که تأثیر بیشتری بر اهداف مورد نظر دارند، شناسایی شوند. همچنین، استفاده از تجربه و دانش متخصصان در زمینه مورد نظر می‌تواند راهگشا باشد. متخصصان با توجه به تجربیات خود می‌توانند وزن‌های اولیه‌ای پیشنهاد دهند که پس از شبیه‌سازی و آزمایش نتایج، این وزن‌ها تنظیم گردند. شبیه‌سازی‌های متعدد و بررسی نتایج آن‌ها نیز کمک می‌کند تا بهترین مقادیر برای وزن‌ها پیدا شود. این

فرآیند شامل تنظیم وزن‌ها بر اساس نتایج شبیه‌سازی‌های قبلی است که به نتایج مطلوبی منجر می‌شود. گاهی اوقات، استفاده از روش‌های بهینه‌سازی چند هدفه نیز می‌تواند مفید باشد، چرا که در این روش وزن‌ها به عنوان متغیرهای تصمیم‌گیری در نظر گرفته می‌شوند و بهینه‌سازی به گونه‌ای انجام می‌شود که تعادل مناسبی بین اهداف مختلف برقرار شود. در نهایت، تحلیل هزینه-فایده یکی دیگر از روش‌های موثر است که در آن وزن‌ها طوری تعیین می‌شوند که تعادل مناسبی بین هزینه‌ها و فواید به وجود آید. این روش به خصوص در مسائلی که در آن‌ها نیاز به تعادل میان هزینه‌ها و فواید وجود دارد، مانند انتخاب داروها یا روش‌های درمانی، کاربرد زیادی خواهد داشت. بنا به آنچه بیان شد در این مطالعه، ماتریس‌های وزن Q و R به قرار زیر انتخاب شده‌اند:

$$Q = \begin{bmatrix} 5 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 20 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, R = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

شرایط اولیه مدل $\xi(0)$ و بردار مرجع ξ_{ref} به صورت زیر می‌باشد:

$$\xi(0) = \begin{bmatrix} 0.6 \\ 0.6 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \xi_{ref} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

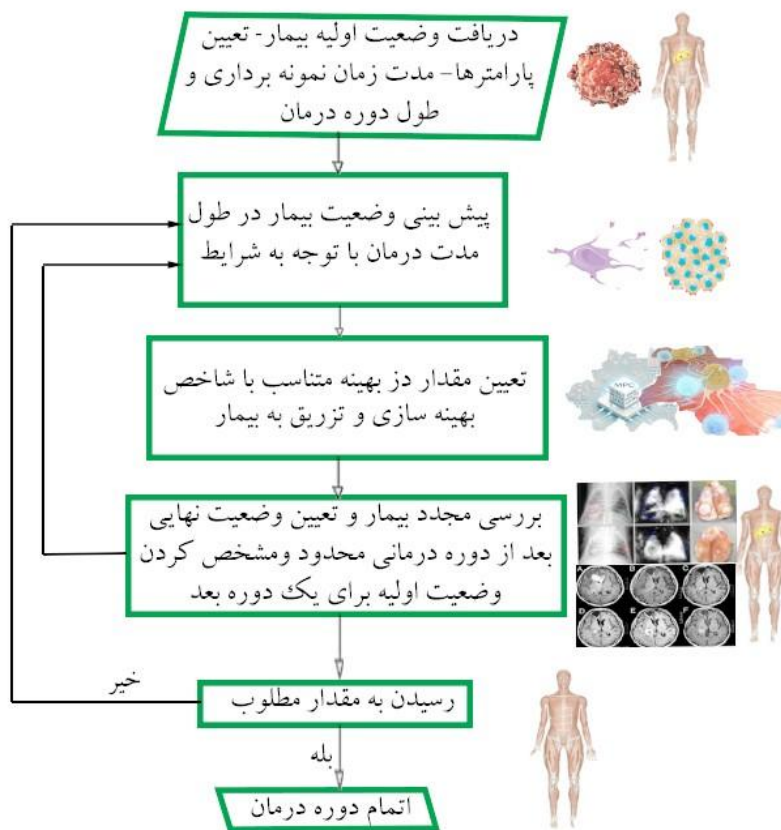
قیود بر روی حالت‌ها و ورودی‌ها توسط پزشک انتخاب می‌شود. انعطاف‌پذیری در این مورد برای پزشک می‌تواند به تنظیم کارآمد دوره درمانی کمک کند. از طرفی، با توجه به عوامل بالینی در بیمار می‌تواند فرد به فرد متغیر باشد. در این مطالعه، کران مقادیر برای حالت‌ها و ورودی‌های کنترل به صورت زیر انتخاب شده است:

$$x_{1,min} = 0.5, x_{2,min} = 0, x_{3,min} = 0, y_{min} = 0, w_{min} = 0$$

$$x_{1,max} = 1, x_{2,max} = 1, x_{3,max} = 1, y_{max} = 1, w_{max} = 1$$

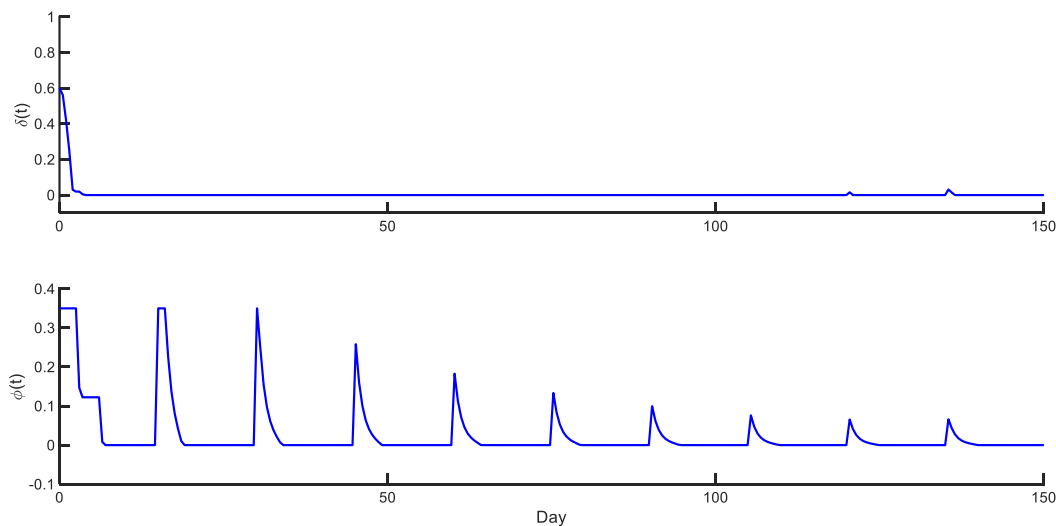
$$\delta_{max} = 0.6, \phi_{max} = 0.35$$

با یافتن مقدار بهینه تابع هزینه (۸) با مدل دینامیکی (۱) به همراه قیود (۳) تا (۷) در نرم‌افزار بهینه‌ساز به سیگنال کنترل بهینه (میزان دوز تزریق دارو) دست خواهیم یافت. شایان ذکر است برای حل مساله بهینه‌یابی از بهینه‌ساز CasADi استفاده شده است. در این دوره ۱۵ روزه برنامه بهینه درمانی به بیمار اعمال می‌شود، پس از ۱۵ روز مجدداً با کمک تصویربرداری، علائم بالینی و روش‌های دیگر، وضعیت نهایی بیمار به عنوان شرایط اولیه برای یافتن دوره درمانی ۱۵ روزه بعدی با شاخص بهینه‌سازی (۸) در نظر گرفته می‌شود. این رویکرد عملاً باعث می‌شود دوره درمانی بعدی در برابر نویز، اغتشاش و عدم قطعیت مقاوم باشد. شکل ۱ شماتیک الگوریتم کنترل‌کننده را نشان می‌دهد. طراح می‌تواند مقادیر زمان نمونه‌برداری و مدت دوره درمان و افق کنترلی را انتخاب کند.

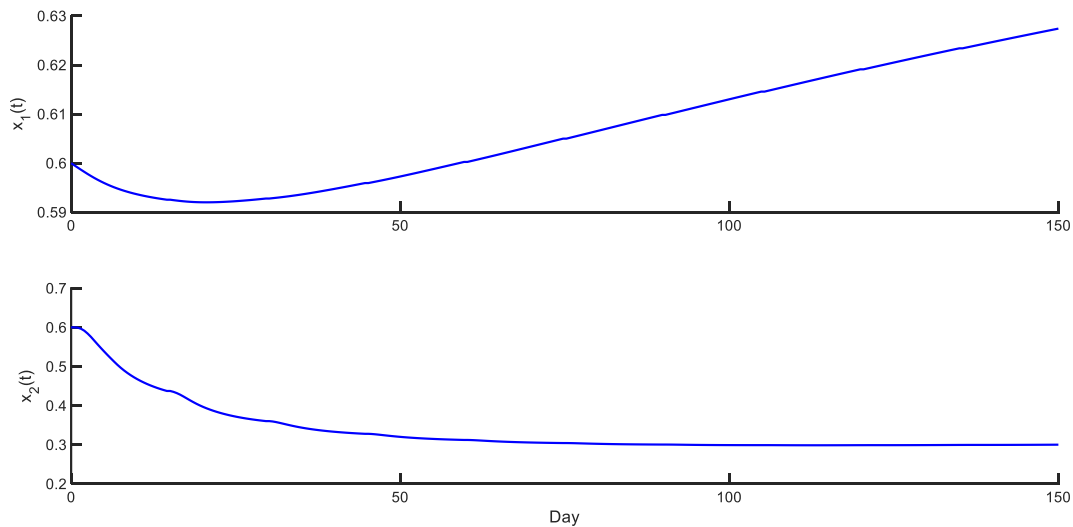


شکل ۱: شماتیک الگوریتم کنترل کننده

در شکل های ۲ و ۳ نتایج با رویکرد کنترل پیش بین برای دوره ۱۵ روزه (که حاصل پاسخ بهینه در افق پیش بین ۱۵ روزه می باشد) مشاهده می گردد. توجه گردد محور افقی نمودارها در این شبیه سازی بر حسب روز بیان شده است.



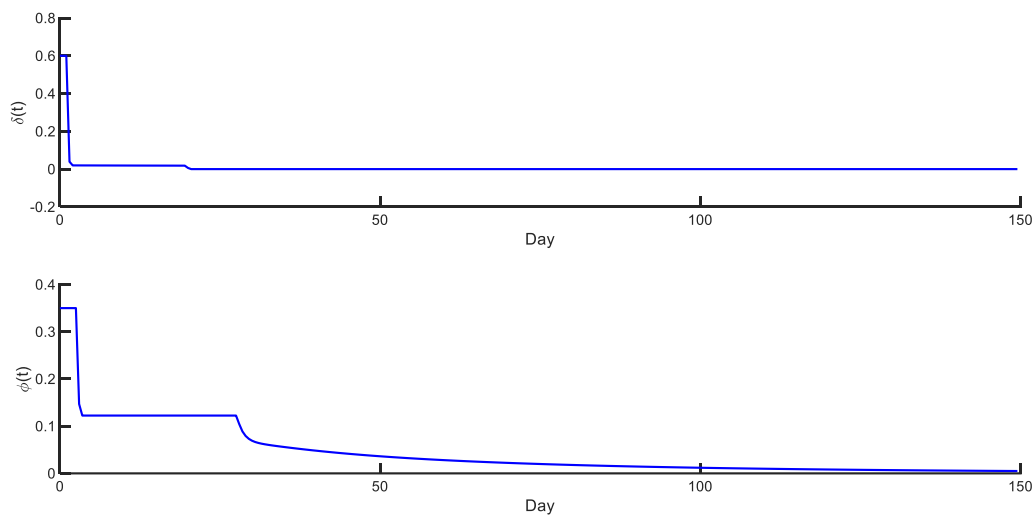
شکل ۲: نرخ دوز داروی شیمی درمانی و ضد رگ زایی با درمان پیش بین



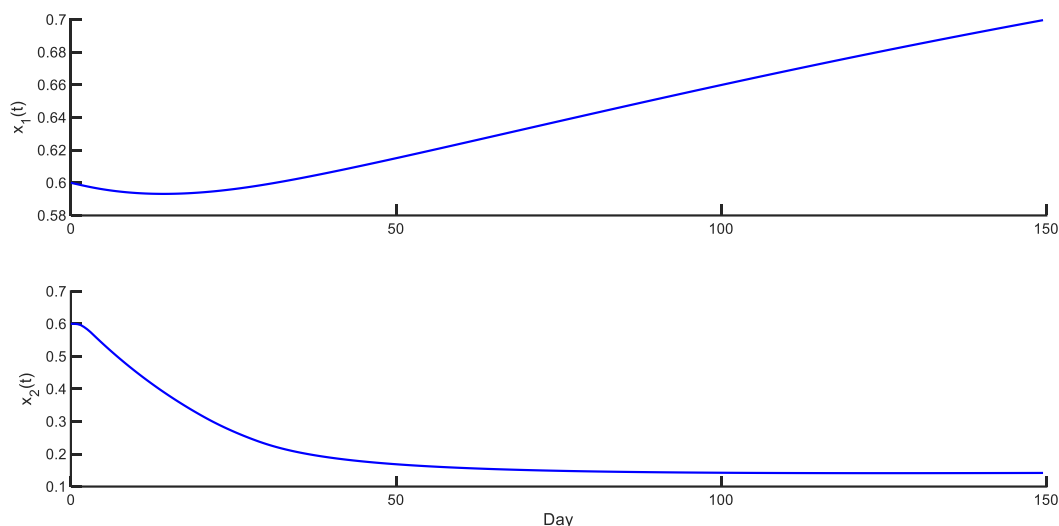
شکل ۳: رشد و افول سلول‌های سالم و سرطانی با درمان پیش‌بین

با انجام شبیه‌سازی، از خروجی نتایج (شکل ۲) مشاهده می‌شود که مقدار جهش ایجاد شده در ابتدای هر دوره ۱۵ روزه از نقاط ضعف طرح درمانی پیش‌بین ارائه شده است. لذا تزریق دوز محاسبه شده (در شکل ۲) به بیمار به صورت عملی امکان‌پذیر نیست. پیشنهاد می‌شود راه‌حل درمانی مبتنی بر کنترل پیش‌بین به شرح ذیل اصلاح گردد:

پس از پایان یافتن یک دوره درمانی بهینه ۱۵ روزه، نمونه اول این دوره به عنوان اولین نمونه از دوره ۱۵ روز اصلی در حافظه ذخیره شود. سپس با اعمال این نمونه به مدل (۱)، حالت‌های سیستم به عنوان شرایط اولیه برای دوره بعدی در نظر گرفته شود. این فرآیند با توجه به زمان نمونه‌برداری تکرار می‌شود تا یک دوره ۱۵ روزه ساخته شود. این الگوریتم متناسب با طول دوره درمان تکرار خواهد شد. با راه‌کار ارائه شده فوق، بهینه‌ساز مجدداً اجرا می‌شود و معادلات سیستم حلقه‌بسته (۱) شبیه‌سازی می‌شود. شکل‌های ۴ و ۵ نتایج الگوریتم راه‌حل اصلاح شده را نشان می‌دهند.



شکل ۴: نرخ دوز داروی شیمی‌درمانی و ضد رگ‌زایی برای طرح درمانی پیش‌بین اصلاح شده



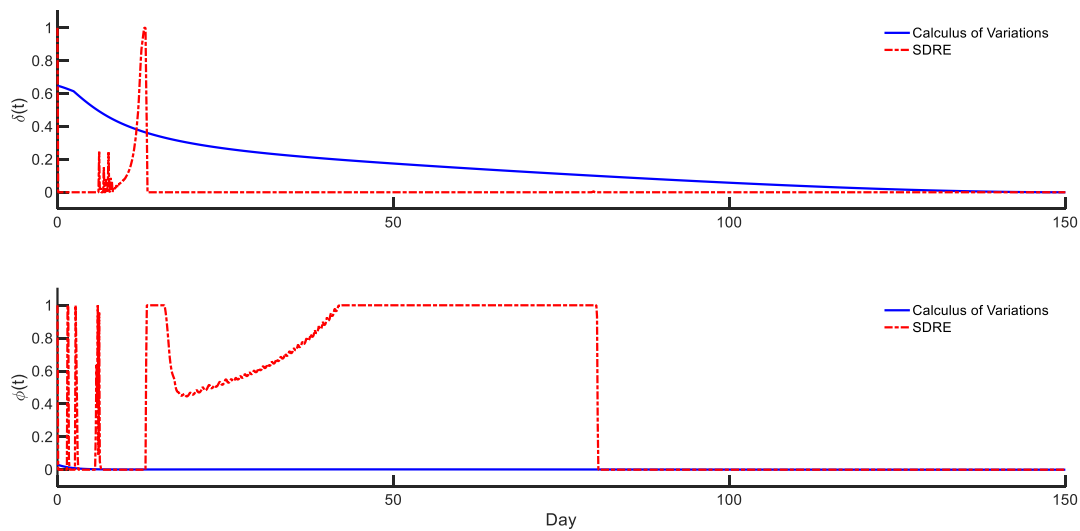
شکل ۵: رشد و افول سلول‌های سالم و سرطانی در طرح درمانی پیش بین اصلاح شده

به منظور ارزیابی نتایج در قیاس با دیگر روش‌های کنترلی پیاده‌سازی شده برای این مدل، نتایج با روش‌های مبتنی بر معادله ریگاتی وابسته به حالت (SDRE) و کاهش گرادیان (ناشی از رهیافت حساب تغییرات [۲۶]) مقایسه شده‌اند. شاخص‌های ارزیابی از قبیل مجموع دوز تزریق شده، زمان رسیدن به نصف حجم تومور و مقدار نهایی سلول‌های سرطانی محاسبه گردیده و در جدول ۱ آورده شده است.

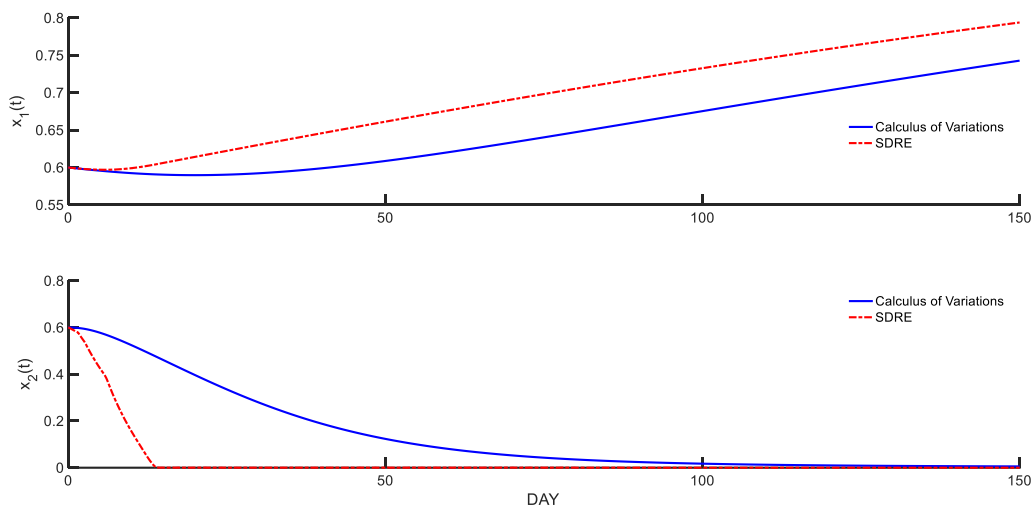
جدول ۱: مقایسه روش پیشنهادی با سایر روش‌ها

روش حساب تغییرات	روش SDRE	روش پیشنهادی	
22.5	60.5	8.6	مجموع دوز تزریق شده
28.1	7.3	22.0	زمان رسیدن به نصف حجم تومور
0.01	0.00	0.15	مقدار نهایی سلول‌های سرطانی

جدول ۱ مویده آن است مجموع دوز تزریق شده با تکنیک پیشنهادی در قیاس با دو روش دیگر به نحو قابل توجهی کاهش داشته است. از طرفی، زمان لازم برای رسیدن به نصف حجم تومور از روش حساب تغییرات کمتر شده، اما از روش SDRE بیشتر شده است. همان گونه که انتظار می‌رفت مقدار نهایی سلول‌های سرطانی در هر سه روش به عددی نزدیک به صفر همگرا شده است. شکل ۶ ورودی کنترل و شکل ۷ مقادیر حالت اول و دوم برای کنترل SDRE و حساب تغییرات [۲۶] را نشان می‌دهد. روش درمانی پیشنهادی برای مدل نامی (۱) بدون وجود اغتشاش و نویز طراحی شده است. مشاهده می‌شود ورودی کنترلی با روش اصلاح شده هموارتر و با گذشت زمان نیز مقدار دوز تزریقی کاهش می‌یابد. در حالی که در SDRE در میانه درمان دوز کنترلی به مقدار بیشینه خود همگرا می‌شود. این در حالی است که رهیافت حساب تغییرات، یک کنترل حلقه باز و فاقد مزایای کنترل حلقه بسته می‌باشد.

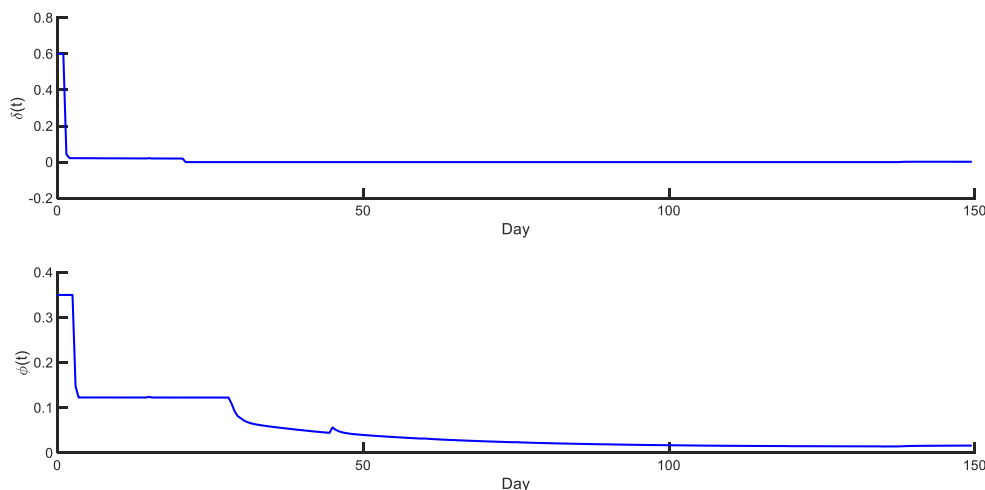


شکل ۶: نرخ دوز داروی شیمی‌درمانی و ضد رگ‌زایی در قوانین کنترل مبتنی بر SDRE و حساب تغییرات

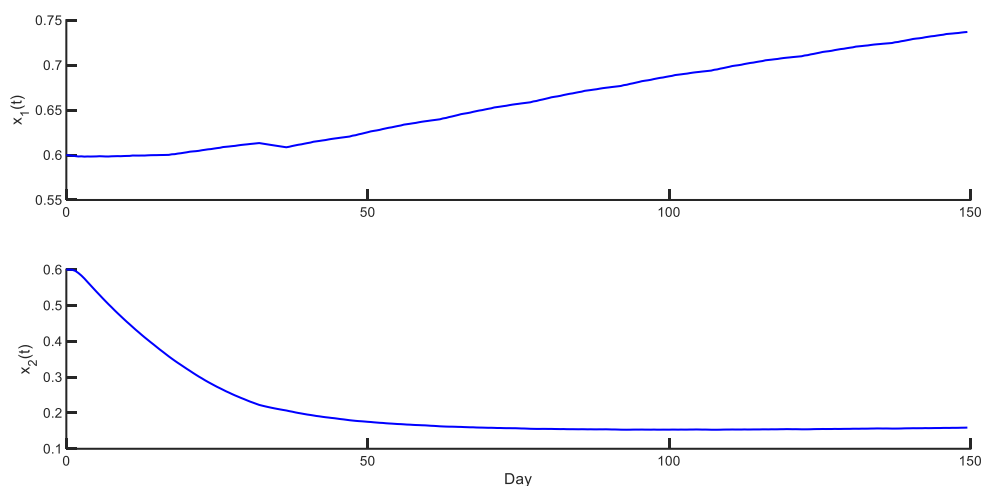


شکل ۷: رشد و افول سلول‌های سالم و سرطانی در قوانین کنترل مبتنی بر SDRE و حساب تغییرات

به منظور نشان دادن مقاومت روش کنترل، مواردی از قبیل نوز، اغتشاش و عدم قطعیت پارامتری در شبیه‌سازی لحاظ شده است. از نظر پزشکی، برای هر کدام از آنها منشأ واقعی وجود دارد. تغییراتی مانند جهش‌های سلولی یا تغییر در نرخ رشد آن، پاسخ غیر خطی سلول به دارو، تغییرات متابولسمی بدن، نوز اندازه‌گیری و خطای آن، میزان و نوع تغذیه یا خارج شدن بیمار از رژیم تغذیه خود می‌تواند با نوز مدل شوند. مواردی از قبیل تغییر در رژیم دارویی یا قطع آن توسط خود بیمار، خطای میزان تزریق دارو، بیماری‌های جانبی یا آلرژیک و تغییر در پارامترهای فیزیولوژیک کلی بدن رفتاری مشابه اغتشاش خواهند داشت. همچنین تفاوت بین مدل واقعی تومور و مدل ریاضی رشد آن و متغیر بودن فنوتیپ و فنوتیک بیمار از محیط و سبک زندگی به عنوان عدم قطعیت مدل در نظر گرفته می‌شوند.



شکل ۸: نرخ دوز دارویی طرح درمانی پیش بین اصلاح شده در حضور نوز، عدم قطعیت و اغتشاش



شکل ۹: رشد و افول سلول های سالم و سرطانی در حضور نوز، عدم قطعیت و اغتشاش با راه حل درمانی پیش بین اصلاح شده

در ادامه، برای نمایش مقاوم بودن این تکنیک در برابر نوز، اغتشاش و عدم قطعیت با ایجاد عدم قطعیت در پارامترهای مدل به همراه وجود نوز دائم و اغتشاش در روزهای ۳۲ الی ۳۷، خروجی شبیه سازی در شکل های ۸ و ۹ ارائه می گردد. نتایج شبیه سازی مؤید آن است روش درمانی مبتنی بر کنترل پیش بین اصلاح شده نتایج مورد انتظار از روند درمان را بر آورده کرده و تا حد مطلوبی نسبت به انواع عدم قطعیت ها و اغتشاش مقاوم می باشد.

۴- نتیجه گیری

در این مقاله، یک روش کنترل پیش بین مبتنی بر مدل برای بهینه سازی هم زمان دوز داروهای شیمی درمانی و ضد رگ زایی ارائه شد. نتایج شبیه سازی ها نشان داد که روش پیشنهادی با وجود غیر خطی بودن مدل و وجود قیود مختلف، قادر به دستیابی به اهداف درمانی شامل کنترل مؤثر رشد تومور به همراه کاهش معنادار حجم سلول های سرطانی، بهینه سازی مصرف دارو با حداقل سازی عوارض جانبی و حفظ پایداری و قابلیت اطمینان در شرایط عدم قطعیت پارامتری و اغتشاشات محیطی می باشد. روش پیشنهادی با ارائه پروتکل های درمانی شخصی سازی شده، قابلیت تطبیق با شرایط مختلف بیماران را دارد. همچنین، با بهره گیری از مدل لجستیک و الگوریتم های بهینه سازی پیشرفته، دقت بالایی در پیش بینی رفتار سیستم و محاسبه دوز بهینه دارو ارائه می کند. در

مقایسه با روش‌های مرسوم، رویکرد پیشنهادی از مزایای قابل توجهی در زمینه کارآیی درمانی و کاهش هزینه‌های جانبی برخوردار است.

مراجع

- [1] F. Biemar, M. Foti, Global progress against cancer-challenges and opportunities, *Cancer Biology and Medicine*, vol. 10, no. 4, pp. 183–186, 2013.
- [2] R. P. Araujo, D. L. S. McElwain, A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling, *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 66, pp. 1039–1091, 2004.
- [3] J. Poleszczuk, P. Hahnfeldt, H. Enderling, Therapeutic implications from sensitivity analysis of tumor angiogenesis models, *PLoS One*, vol. 10, no. 3, p. 0120007, 2015.
- [4] U. Ledzewicz, H. Schättler, A. Friedman, E. Kashdan, *Mathematical methods and models in biomedicine*, Springer, 2012.
- [5] J. C. Doloff, D. J. Waxman, Transcriptional profiling provides insights into metronomic cyclophosphamide activated innate immune-dependent regression of brain tumor xenografts, *BMC Cancer*, vol. 15, p. 375, 2015.
- [6] F. F. Teles, J. M. Lemos, Cancer therapy optimization based on multiple model adaptive control, *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 48, pp. 255–264, 2019.
- [7] R. A. Gatenby, J. S. Brown, Integrating evolutionary dynamics into cancer therapy, *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 17, no. 11, pp. 675–686, 2020.
- [8] A. Hernandez-Rivera, P. Velarde, A. Zafra-Cabeza, J. M. Maestre, Optimal drug administration in cancer therapy using stochastic non-linear model predictive control, *European Control Conference*, Stockholm, 2024.
- [9] A. Bukkuri, Optimal control analysis of combined chemotherapy-immunotherapy treatment regimens in a PKPD cancer evolution model, *Biomath*, vol. 9, no. 1, p. 2002137, 2020.
- [10] N. H. Sweilam, S. M. Al-Mekhlafi, T. Assiri, A. Atangana, Optimal control for cancer treatment mathematical model using Atangana–Baleanu–Caputo fractional derivative, *Advances in Difference Equations*, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1186/s13662-020-02793-9>.
- [11] E. Ioannidou, M. Moschetta, S. Shah, et al., Angiogenesis and anti-angiogenic treatment in prostate cancer: Mechanisms of action and molecular targets, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, p. 9926, 2021.
- [12] M. Conti, S. Gatti, A. Miranville, Mathematical analysis of a phase-field model of brain cancers with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects, *AIMS Mathematics*, vol. 7, no. 1, pp. 1536–1561, 2021.
- [13] F. Lopes-Coelho, F. Martins, S. A. Pereira, J. Serpa, Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, p. 3765, 2021.
- [14] M. J. Ansari, D. Bokov, A. Markov, et al., Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors: a comprehensive review, *Cell Communication and Signaling*, vol. 20, no. 1, 2022.
- [15] M. Y. Wang, J. G. Scott, A. Vladimirov, Stochastic optimal control to guide adaptive cancer therapy, *BioRxiv*, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.06.17.496649>.
- [16] J. Kohler, M. N. Zeilinger, Predictive control for nonlinear stochastic systems: closed-loop guarantees with unbounded noise, *IEEE Transactions on Automatic Control*, 2024, DOI: 10.1109/TAC.2025.3571575.
- [17] S. A. N. Nouwens, B. de Jager, M. M. Paulides, W. P. M. H. Heemels, Constraint removal for MPC with performance preservation and a hyperthermia cancer treatment case study, *IEEE Conference on Decision and Control*, Austin, 2021.
- [18] S. Belkhir, F. Thomas, B. Roche, Darwinian approaches for cancer treatment: benefits of mathematical modeling, *Cancers*, vol. 13, no. 17, p. 4448, 2021.
- [19] S. M. Tu, C. C. Guo, D. S. L. Chow, N. M. Zacharias, Stem cell theory of cancer: implications for drug resistance and chemosensitivity in cancer care, *Cancers*, vol. 14, no. 6, p. 1548, 2022.
- [20] F. Angaroni, A. Graudenzi, M. Rossignolo, D. Maspero, T. Calarco, An optimal control framework for the automated design of personalized cancer treatments, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020.

- [21] B. Smart, I. D. Cesare, L. Renson, L. Marucci, Model predictive control of cancer cellular dynamics: a new strategy for therapy design, *Frontiers in Control Engineering*, vol. 3, 2022.
- [22] M. Gluzman, J. G. Scott, A. Vladimirov, Optimizing adaptive cancer therapy: dynamic programming and evolutionary game theory, *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 287, no. 1925, p. 20192454, 2020.
- [23] S. T. R. Pinho, F. S. Bacelar, R. F. S. Andrade, H. I. Freedman, A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumors by chemotherapy, *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 14, no. 1, pp. 815–828, 2013.
- [24] E. A. Sarapata, L. G. De Pillis, A comparison and catalog of intrinsic tumor growth models, *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 76, no. 8, pp. 2010–2024, 2014.
- [25] S. Ragusa, B. Prat-Luri, A. González-Loyola, et al., Antiangiogenic immunotherapy suppresses desmoplastic and chemo resistant intestinal tumors in mice, *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, pp. 1199-1216, 2020.
- [26] P. Khalili, S. Zolatash, R. Vatankhah, S. Taghvaei, Optimal control methods for drug delivery in cancerous tumour by anti-angiogenic therapy and chemotherapy, *IET Systems Biology*, vol. 15, no. 1, pp. 14-25, 2021.