DOI: 10.22041/ijbme.2008.13551

The Optimal Dose of Drug in Neoadjuvant Chemotherapy before Surgery for the Patients Suffering from Breast Cancer Stage III

H. Khaloozadeh[1★], P. Yazdanbakhsh [2], F. Homaei- Shandiz[3]

[1] Associate Professor, Control Engineering School, K.N.Toosi University of Technology, Tehran, Iran
[2] M.Sc. Graduate in Control Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran, p_yazdanbakhsh@yahoo.com
[3] Associate Professor, Department of Radiation-Oncology, Medical School, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, homaeif@yahoo.com

Abstract

The optimal doses of Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) regimen in pre-operation Neoadjuvant chemotherapy for the patients suffering from stage III breast cancer were investigated. The major benefit of Neoadjuvant chemotherapy is that it can shrink large cancers so that they are small enough to be removed by lumpectomy instead of mastectomy. The optimal regimen designed in this paper was based on the special conditions that every patient had been treated by her/his own physician and the resistance of tumor cells. With respect to these regimen that can achieve non equivalent doses of drug in treatment times for neoadjuvant chemotherapy. The purpose of treating the patients with cancer in neoadjuvant chemotherapy could be either destroying the cancer cells or preserving the normal cell populations in the best way, or different cases between these two situations. In this article , by solving a cost function involved with the dynamics of both cancer cells and normal cells – using the appropriate weighting coefficients suggested by the treating physician- the optimal doses of AC drugs for the patients suffering from breast cancer at stage III were computed by the proposed optimal controller.

Keywords: **Chemotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Stage III breast cancer; Growth models; Optimal drug programming**

* **Corresponding author**
Address: *Hamid Khaloozadeh, Control Engineering School, K.N.Toosi University of Technology, Tehran, Iran*
Tel: *+98 21 88462026*
Fax: *+98 21 88462066*
E-mail: *h_khaloozadeh@kntu.ac.ir*

DOI: 10.22041/ijbme.2008.13551

رژيم دارويي بهينه در شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحلهIII

حميد خالوزاده [۱*]، پدرام يزدانبخش [۲]، فاطمه همايي شانديز [۳]

[۱] دانشيار گروه كنترل, دانشكده مهندسي برق, دانشگاه صنعتي خواجه نصيرالدين طوسي, تهران

[۲] كارشناس ارشد مهندسي برق-كنترل دانشگاه فردوسي، مشهد p_yazdanbakhsh@yahoo.com

[۳] دانشيار دانشكده پزشكي, گروه راديوتراپي- انكولوژي, دانشگاه علوم پزشكي مشهد, مشهد homaeif@yahoo.com

چكيده

در اين مقاله براي بيماران مبتلا به سرطان پستان كه در مرحلهIII قرار دارند, براي رژيم تركيبي دوكسوروبيسين و سيكلوفسفاميد (AC) در شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي ،"دز" دارويي بهينه‌اي طراحي مي‌شود. مهمترين هدف پزشك معالج از اجراي اين شيمي‌درماني براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحلهIII, رساندن اندازه تومور به اندازه اي مطلوب براي انجام عمل جراحي و برداشتن تومور, بدون آسيب رساندن به پستان بيمار است. رژيم‌هاي دارويي بهينه طراحي شده در اين مقاله براساس شرايط خاص هر بيمار كه پزشك معالج برآن واقف است و با در نظر گرفتن مقاومت سلول‌هاي سرطاني بيمار نسبت به رژيم دارويي اعمال شده، حاصل شده است. اين امر به شكستن سناريوي تجويز مقدار داروي مساوي در مراحل مختلف شيمي‌درماني نيز منجر مي‌شود. با توجه به اين امر در مقاله حاضر شيمي‌درماني كمكي پيش از عمل جراحي به‌گونه‌اي فرمولبندي رياضي مي‌شود كه علاوه بر از بين بردن سلول‌هاي سرطاني در پايان درمان به بهترين نحو ممكن, سلول‌هاي سالم بدن در پايان درمان به بهترين شكل ممكن حفظ شوند يا حالات مختلف قرار گرفته بين اين دو مورد از نظر اهميت را در بر گيرد. در اين مقاله با كمينه كردن تابع هزينه‌اي كه شامل ديناميک رشد سلول‌هاي سالم و سلول‌هاي سرطاني و نيز ضرايب وزني پيشنهادي پزشک معالج است, رژيم دارويي AC بهينه براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله III, به وسيله كنترل كننده بهينه طراحي و محاسبه مي‌شود.

واژه‌هاي كليدي: شيمي‌درماني؛ شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي؛ سرطان پستان مرحله III؛ مدل‌هاي رشد سلول‌هاي سرطاني و سلول‌هاي سالم؛ برنامه‌ريزي بهينه دارويي؛ كنترل كننده بهينه

* عهده‌دار مكاتبات

نشاني: تهران, پل سيد خندان, دانشگاه خواجه نصيرالدين طوسي, دانشكده مهندسي برق, گروه كنترل

تلفن: ۸۸۴۶۲۰۲۶، **دورنگار**: ۸۸۴۶۲۰۶۶، **پيام نگار**: h_khaloozadeh@kntu.ac.ir

۱- مقدمه

سرطان پستان[1] شايع ترين سرطان در ميان زنان است که پس از سرطان ريه دومين دليل مرگ ناشي از سرطان در زنان محسوب مي‌شود. احتمال بروز سرطان پستان با افزايش سن، افزايش پيدا مي‌کند به گونه‌اي که ميانگين سن در زنان مبتلا به اين سرطان در جهان بين ۶۰ تا ۶۱ سال و در کشور ايران ۴۸ سال است [۱]. اين سرطان در بر گيرنده ۳۰% از سرطان‌هاي زنان و بيش از ۴۰۰۰۰ مرگ در سال محسوب مي‌شود. ۱۵% از سرطان‌هاي پستان نيز در زنان کمتر از ۴۰ سال ديده شده است[۲].

شيمي‌درماني يکي از روش‌هاي کيفي مؤثر براي درمان اين سرطان است که پس از ۳۰ سال هنوز اثر زيادي در مقابله با مرگ و مير و کاهش اين بيماري دارد.

امروزه در يافتن رژيم‌هاي دارويي بهينه براي بيماران مبتلا به اين سرطان پيشرفت‌هاي بسياري حاصل شده است؛ نتايج اين درمان‌ها نيز در آزمايشگاه‌هاي مجهزي آزمايش مي‌شود. اين رژيم‌هاي بهينه دارويي تاکنون به روش‌هاي گوناگوني به وسيله محققان مختلف حاصل شده است.

برخي از محققان به کمک برنامه‌ريزي غيرخطي [۳] رژيم‌هاي دارويي بهينه‌اي را براي شيمي‌درماني به‌دست آورده‌اند. برخي ديگر از محققان نتايج آنها را بهبود بخشيده‌اند [۴]. اين محققان از يک روش مستقيم با فرايند جستجوي مستقيم معرفي شده در مطالعه ديگري [۵] استفاده کرده اند. فرايند جستجوي مستقيم از اعداد اتفاقي و روش‌هاي جستجو در نواحي محدود شده تشکيل مي‌شود [۶].

روش‌هاي هوش مصنوعي براي يافتن رژيم‌هاي بهينه دارويي به وسيله تعداد ديگري از محققان مورد استفاده قرار گرفته است [۷]. آنها از روش‌هاي محاسباتي تکاملي پخش شده[2] در تحقيقات خود استفاده نموده اند.

فلوآرز[3] و همکارانش [۸] در سال ۲۰۰۳ توانستند با معرفي يک کنترل کننده تطبيقي شبکه عصبي که بر پايه خطي سازي فيدبک[4] استوار بود يک رژيم دارويي بهينه براي بيماران مبتلا به هر نوع سرطاني را بيابند. اين رژيم دارويي فقط با در نظر گرفتن سلول‌هاي سرطاني و رسيدن به اين هدف که اندازه نهايي اين سلول‌ها در پايان درمان به کمترين مقدار ممکن برسد، حاصل شد. در رژيم مذکور به سلول‌هاي سالم اشاره‌اي نشده بود.

در مطالعه حاضر برخلاف بيشتر مطالعات نظير تحقيق فلوآرز, با کمينه نمودن تابع هزينه‌اي (شامل دوجمله) رژيم دارويي مناسب براي بيماران مبتلا به سرطان پستان که در مرحله III قرار دارند و تحت سه مرحله شيمي‌درماني کمکي قبل از عمل جراحي (به وسيله رژيم دارويي متشکل از داروهاي آدريامايسين و سيکلوفسفاميد AC[6]) قرار مي‌گيرند, طراحي مي‌شود. جمله اول در تابع هزينه شامل حاصل ضرب ضريب وزني W_1 در يک تابع از سلول‌هاي سرطاني و جمله دوم شامل حاصل ضرب ضريب وزني W_2 در تابعي ديگر (بر حسب سلول‌هاي سالم) است. با کمينه کردن جمله اول, هدف کم کردن اندازه سلول‌هاي سرطاني در پايان شيمي‌درماني و با کمينه کردن جمله دوم, هدف حفظ سلول‌هاي سالم بيمار در پايان شيمي‌درماني محقق مي‌شود.

بر اساس ضرايب وزني W_1 و $W_2=0$ که پزشک معالج براي هر بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحلهIII انتخاب مي‌کند, ۳ شبيه‌سازي زير به وسيله کنترل کننده بهينه طراحي شده در اين تحقيق به پزشک ارائه مي‌گردد:

الف) رژيم دارويي بهينه براي داروي ترکيبيAC در سه دوره[7] شيمي‌درماني کمکي قبل از عمل با فاصله ۲۱ روز؛

ب) نحوه تغيير اندازه سلول‌هاي سرطاني از آغاز شيمي‌درماني تا ۲۱ روز پس از پايان شيمي‌درماني؛

ج) نحوه تغيير اندازه سلول‌هاي سالم از آغاز شيمي‌درماني تا ۲۱ روز پس از پايان شيمي‌درماني.

در نهايت پزشک معالج با بررسي شبيه‌سازي‌هاي (ب) و (ج) مي‌تواند اقدامات زير را انجام دهد:

۱. رژيم دارويي (الف) را به بيمار تجويز نمايد؛

۲. با تغيير وزنهاي اوليه, شبيه‌سازي‌هاي ديگري را به منظور بررسي امکان عمل جراحي در پايان درمان از کنترل کننده درخواست کند؛

۳. با مشاهده نحوه تغييرات سلول‌ها تا ۲۱ روز پس از پايان شيمي‌درماني, تعداد مراحل شيمي‌درماني کمکي قبل از

[1] Breast cancer
[2] Distributed evolutionary computing methods
[3] Floares
[4] Feedback Linearization
[5] Neo-adjuvant chemotherapy
[6] Adriamycin & Cyclophosphamide
[7] Cycle

عمل را افزايش يا كاهش (افزودن يا كاستن به سه مرحله) دهد.

۲- سرطان پستان مرحله III

بيماران مبتلا به سرطان پستان با توجه به ميزان پيشرفت سلول‌هاي سرطاني و اندازه تومور به وجود آمده در ناحيه پستان، به بيماران سرطاني مرحله T_{is}[۸]، مرحله I, مرحله II (IIA&IIB)، مرحله III (IIIA ,IIIB&IIIC) و مرحله IV تقسيم‌بندي مي‌شوند [۹]. بيماران سرطاني مرحله T_{is} و مرحله I، كمترين اندازه تومور (كمتر از ۲Cm) و كمترين ميزان سلول‌هاي سرطاني و بيماران سرطاني مرحلهIV بيشترين ميزان سلول‌هاي سرطاني و پديده متاستاز[۹] (جدا شدن چند سلول از بافت سرطاني و تشكيل منبعي جديد براي سرطاني شدن در قسمتهاي ديگر بدن) را دارند [۹] .

بيماري كه سرطان پستان دارد و در مرحله III واقع است، حالات زير را مي‌تواند داشته باشد [۹] .

۲-۱- مرحلهIIIA

۲-۱-۱- هيچ‌گونه شواهدي مبني بر وجود تومور اوليه به چشم نمي‌خورد (T_0)، متاستاز به غدد لنفاوي زيربغل در همان طرف كه به يكديگر يا به ساختارهاي ديگر چسبندگي دارند[۱۰] مشاهده مي‌شود (N_2) و متاستاز دور دست[۱۱] نيز مشاهده نمي‌شود (M_0). اين حالت $T_0N_2M_0$ ناميده مي‌شود؛

۲-۱-۲- اندازه تومور ۲Cm يا كمتر است (T_1)، متاستاز در غدد لنفاوي زيربغل در همان طرف كه به يكديگر يا به ساختارهاي ديگر چسبندگي دارند، مشاهده مي‌شود (N_2) و متاستاز دور دست مشاهده نمي‌شود (M_0). اين حالت $T_1N_2M_0$ ناميده مي‌شود؛

۲-۱-۳- اندازه تومور بين ۲ تا ۵Cm است (T_2)، متاستاز به غدد لنفاوي زيربغل در همان طرف كه به يكديگر يا به ساختارهاي ديگر چسبندگي دارند، مشاهده مي‌شود (N_2) و متاستاز دوردست نيز مشاهده نمي‌شود (M_0). اين حالت $T_2N_2M_0$ ناميده مي‌شود؛

۲-۱-۴- اندازه تومور بيش از۵ Cm بوده (T_3)، متاستاز به غدد لنفاوي متحرک در همان طرف[۱۲] منتقل شده است (N_1) اما متاستاز دور دست مشاهده نمي‌گردد (M_0). اين حالت $T_3N_1M_0$ ناميده مي شود؛

۲-۱-۵- اندازه تومور بيش از ۵ Cm است (T_3)، متاستاز به غدد لنفاوي زيربغل در همان طرف كه به يكديگر يا به ساختارهاي ديگر چسبندگي دارند، مشاهده مي‌شود (N_2), متاستاز دوردست نيز وجود ندارد (M_0). اين حالت $T_3N_2M_0$ ناميده مي‌شود.

۲-۲- مرحلهIIIB

۲-۲-۱- تومور (با هر اندازه‌اي) به طور مستقيم به ديواره قفسه سينه[۱۳] يا پوست گسترش پيدا كرده است (T_4)، غدد لنفاوي به سلول‌هاي سرطاني آلوده نشده اند (N_0) و متاستاز دوردست نيز مشاهده نمي‌شود (M_0). اين حالت $T_4N_0M_0$ ناميده مي‌شود؛

۲-۲-۲- تومور (با هر اندازه‌اي) مستقيماً به ديواره قفسه غدد لنفاوي متحرک در همان طرف مشاهده مي‌شود (N_1) اما متاستاز دوردست مشاهده نمي‌گردد (M_0). اين حالت $T_4N_1M_0$ ناميده مي‌شود؛

۲-۲-۳- تومور (با هر اندازه‌اي) به طور مستقيم به ديواره قفسه سينه يا پوست گسترش پيدا كرده است (T_4), متاستاز در غدد لنفاوي زيربغل در همان طرف كه به يكديگر يا به ساختارهاي ديگر چسبندگي دارند مشاهده مي‌شود (N_2), متاستاز دوردست نيز وجود ندارد (M_0). اين حالت $T_4N_2M_0$ ناميده مي‌شود.

---

[8] Carcinoma in situ
[9] Metastasis
[10] Metastasis to matted or fixed ipsilateral nodes
[11] Distant metastasis
[12] Metastasis to movable ipsilateral nodes
[13] Chest wall

۲-۳- مرحله IIIC

تومور هر یک از حالات T_0 تا T_4 را مي‌تواند داشته باشد (any T), متاستاز به غدد لنفاوي پستاني داخلي در همان طرف مشاهده مي‌شود (N_3) و متاستاز دوردست وجود ندارد (M_0). اين حالت $T\,N_3M_0$ ناميده مي‌شود.

در کشور ایران ۹۶% بیماران پس از مشخص شدن ابتلا به این سرطان, در مراحل II به بعد قرار مي‌گیرند [۱۰].

در جدول۱ آخرین آمارها (مربوط به سال ۲۰۰۴) در مورد سن زنان مبتلا به این سرطان, در جدول ۲ آخرین آمارها در مورد اندازه تومور زنان مبتلا به این سرطان و در جدول ۳ آخرین آمارها در مورد مرحله سرطان زنان مبتلا به این نوع سرطان را در کشور ایران و بر اساس آمارگیري از میان ۷۵۲ بیمار, مي‌توان مشاهده کرد [۱۰]. بنابراین یافتن روش‌هاي درمان مناسب براي بیماران مبتلا به سرطان پستان مراحل II به بعد در کشور ایران امري مهم و ضروري تلقي مي‌شود.

جدول ۱- آخرین آمار (سال ۲۰۰۴) در مورد سن زنان مبتلا به سرطان پستان در ایران

سن زنان مبتلا به سرطان پستان	تعداد بیماران	درصد بیماران
کمتر از۲۰سال	۰	۰
بین۲۰تا ۲۹سال	۳۵	۴/۸
بین۳۰تا ۳۹سال	۱۳۴	۱۸/۲
بین ۴۰ تا ۴۹ سال	۲۳۴	۳۱/۸
بین ۵۰ تا ۵۹ سال	۱۸۷	۲۵/۴
بیشتر از ۶۰ سال	۱۴۵	۱۹/۷

جدول ۲-آخرین آمار (سال ۲۰۰۴) در مورد اندازه تومور زنان مبتلا به سرطان پستان در ایران

اندازه تومور	تعداد بیماران	درصد بیماران
≤۲	۱۴۲	۱۸/۹
بین ۲ تا ۵cm	۴۶۳	۶۱/۶
۵ ≥	۱۴۷	۱۹/۵

جدول ۳- آخرین آمار (سال ۲۰۰۴) در مورد مرحله سرطان پستان زنان مبتلا به سرطان پستان در ایران

مرحله سرطان پستان	تعداد بیماران	درصد بیماران
Tis	۲	۳۶/۰
I	۲۱	۳/۸۱
IIA	۱۶۰	۲۹/۰۴
IIB	۲۳۲	۴۲/۱
IIIA	۷۴	۱۳/۴۳
IIIB	۶۲	۱۱/۲۵

۳- روش‌هاي درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان مرحله III

براي بيماران مبتلا به اين سرطان، در اين مرحله درمان‌هاي زير متداول است:

۳-۱- جراحي

روش درماني انتخابي در بيشتر تومورهاي توپر و محدود مانند اين سرطان با توجه به اندازه تومور، بريدن و برداشتن تومور سرطاني است. اما از آنجا كه احتمال درگير بودن غدد لنفاوي نيز در اين مراحل وجود دارد، معمولاً عمل جراحي وسيع‌تر انجام مي‌شود و برداشتن غدد لنفاوي مذكور را نيز شامل مي‌گردد[14]. پس از عمل جراحي به طور معمول یک يا چند مورد از روش‌هاي درماني ۳-۲, ۳-۳, ۳-۴ يا ۳-۵ براي از بين بردن ساير سلول‌هاي سرطاني موجود در بدن بيمار انتخاب مي‌شود (بايد توجه داشت كه روش درماني ۳-۶ قبل از عمل جراحي انجام مي‌شود).

۳-۲- پرتو درماني[15]

پرتودرماني به يكي از صورتهاي زير انجام مي‌شود [۱۱، ۱۲].

۳-۲-۱- پرتو درماني به كمك امواج الكترومغناطيسي مانند اشعه x يا اشعه γ؛

۳-۲-۲- پرتودرماني به كمك بخارات ذره‌اي مانند الكترون‌ها.

[14] Auxiliary dissection

[15] Radiotherapy

۳-۳- هورمون درماني[16]

اين روش براي بيماران خاصي كه مبتلا به سرطان پستان مي‌شوند و داراي گيرنده[17] هورمون‌هاي جنسي در نمونه تومورشان هستند، به كار مي‌رود.

۳-۴- ايمونو تراپي[18]

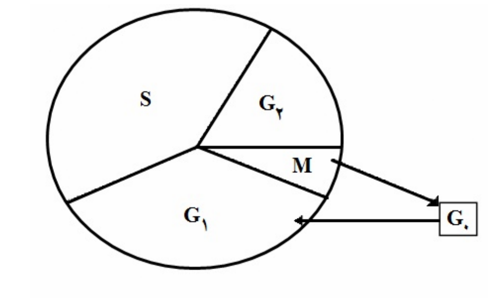
در اين روش با تحريک سيستم ايمني بدن بر عليه سلول‌هاي سرطاني و با تجويز منوكلونال آنتي‌بادي[19] مانند هرسپتين[20] (به شرط مثبت بودن گيرنده‌هاي Her-2) به مقابله با اين سلول‌ها پرداخته مي‌شود.

۳-۵- شيمي‌درماني

سلول‌هاي بدن در دوران رشد خود يك چرخه سلولي مطابق شكل۱ را طي مي‌كنند، منظور از اين چرخه روندي است كه يك سلول طي مي‌كند تا سلول جديدي را به وجود آورد .اين روند به‌ترتيب شامل فاز G_1، فاز S، فاز G_2 و فاز M است.

در فاز G_1 زندگي سلول شروع مي‌شود و سلول شروع به توليد پروتئين و نوعي اسيد به نام ريبونوكلئيک مي‌كند. در فاز S, دزوكسي ريبونوكلئيک[21] اسيد جديد به وجود مي‌آيد. در فاز G_2 پروتئين‌ها و كروموزوم‌هاي توليد شده براي مرحله ميتوز[22] يا M كه تقسيم سلولي انجام مي‌شود, آماده مي‌شوند. در مرحله M از يك سلول مادر, دو سلول دختر همسان به‌وجود مي‌آيد.

يک سلول پس از آنکه مرحله M را سپري مي‌كند و به دو سلول تقسيم مي‌شود، دوباره به چرخه تكثير يعني فاز G_1 برمي‌گردد. اما در برخي موارد سلول وارد فازي به نام فاز G_0 مي شود و با آمدن به اين فاز، رشد و تكثير سلول متوقف مي‌گردد كه در اصطلاح گفته مي‌شود سلول از جمعيت تكثير شونده[23] خارج و به جمعيت غيرفعال[24] وارد شده است [۱۳].



شكل۱- مراحل رشد سلول

از اين نظر داروهاي شيمي‌درماني به دو دسته اصلي تقسيم‌بندي مي‌شوند:

۱. داروهاي وابسته به سيكل سلولي؛

۲. داروهاي غيروابسته به سيكل سلولي.

تمام داروهاي شيميايي كه در روش شيمي‌درماني استفاده مي‌شوند، دو خاصيت بسيار مهم دارند:

الف) از بين بردن سلول‌هايي از بدن كه سرعت رشد بالايي دارند. بنابراين اين داروها علاوه برآنكه سلول‌هاي توموري را از بين مي‌برند، بر روي سلول‌هايي مانند سلول‌هاي رشد مو كه رشد سريع دارند؛ نيز مي‌توانند اثر بگذارند؛

ب) اگر تعدادي از سلول‌هاي سرطاني به صورت غير فعال در آمده باشند و ديگر به تكثير خود ادامه ندهند, بخش عمده‌اي از داروهاي مورد استفاده در شيمي‌درماني وابسته به سيكل سلولي نمي‌توانند برآنها اثر كنند، اما به عنوان نوعي محرك اين سلول‌ها را از فاز G_0 به چرخه تكثير برمي‌گردانند و سپس آنها را از بين مي‌برند **[۱۴]**.

داروهاي تجويز شده به وسيله پزشكان به بيماران مبتلا به سرطان پستان متفاوت است. اين داروها به طور معمول به دو صورت زير با توجه به نظر پزشک به بيمار تجويز مي‌شود:

۱. به صورت داروي تكي (منفرد).

۲. به صورت داروي تركيبي (مجموعه‌اي از چندين دارو).

مفيدترين داروي منفرد شيمي‌درماني براي بيماران مبتلا به سرطان پستان كه تا به امروز به پزشكان ثابت شده است، دوكسوروبيسين[25] (آدرياما‌يسين) با ميزان پاسخ آن حدود ۴۰% تا ۵۰% است [۱].

---
16 Hormonotherapy
17 Receptor
18 Immunotherapy
19 Monoclonal antibodies
20 Herceptin
21 Desoxi-Ribonucleic Acid
22 Mitosis
23 Proliferating cells
24 Colonogenic cells
25 Doxorubicin

از سوي ديگر ثابت شده است شيمي‌درماني تركيبي با استفاده از داروهاي متعدد كارايي بيشتري دارد و در ۶۰% تا ۸۰% از بيماران مبتلا به اين سرطان پاسخ، مطلوب بوده است. مفيدترين داروي تركيبي شيمي‌درماني براي بيماران مبتلا به سرطان پستان كه تا به امروز مؤثر بودن آنها براي پزشكان اثبات شده است رژيم‌هاي حاوي آدريامايسين است [۹]. از طرفي بدن بيمار مبتلا به سرطان، نسبت به يك يا چند داروي ضد سرطان حساس است و در برابر بعضي از داروها نيز مقاومت نشان مي‌دهد [۹]. در افراد مختلف با توجه به دوره‌هاي زماني شيمي‌درماني، اين مقاومت متغير است.

بحث درخصوص مشخصات و عوامل مختلف مؤثر در مقاومت سلول‌ها در زير شاخه‌هاي علم تومورشناسي مورد بحث قرار مي‌گيرد. سازوكارهاي متفاوتي براي اين امر شناسايي شده است كه اغلب به بيولوژي ساختار و محل تومور بستگي دارد. علاوه برآن، خواص دارويي, توانايي سلول‌هاي توموري (در جذب يا دفع دارو) و وجود جهش‌هاي[26] مختلف مانند جهش MDR نيز در ميزان اين مقاومت تأثير بسزايي دارد [۹].

۳-۶- شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي

اين نوع شيمي‌درماني كمكي, درماني است كه پيش از عمل جراحي (عمل, براي برداشتن تومور) براي بيمار تجويز مي‌شود. هدف از اجراي اين درمان كم كردن اندازه تومور به منظور افزايش احتمال برداشتن تمام تومور هنگام عمل جراحي و حفظ نمودن سينه بيمار است.

اين شيمي‌درماني براي اكثر بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله III و تعدادي از بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله II تجويز مي‌شود [۱۵]. در اين شيمي‌درماني با كوچک كردن اندازه تومور در درجه اول تومورهاي غير قابل عمل جراحي, قابل عمل شده و در درجه دوم اين فرصت براي پزشک مهيا مي‌شود تا كه تومور را با عمل جراحي به طور كامل از پستان بيمار مبتلا به سرطان پستان جدا كند. حال آنكه بدون انجام اين شيمي‌درماني پزشک, پستان يا قسمتي از آن را به همراه تومور نيز بايد از بدن بيمار جدا كند[27] [۱۶].

نتيجه‌اي كه با مطالعه روي ۲۰۰۰ بيمار مبتلا به اين سرطان كه تحت شيمي‌درماني كمكي قبل از جراحي قرار گرفته اند, حاصل شده است، نشان مي‌دهد سه داروي زير بيشترين تأثير را در اين بيماران دارد [۱۷]:

۱. رژيم AC كه از تركيب دو داروي آدريامايسين و سيكلوفسفاميد حاصل مي‌شود؛

۲. رژيم AC همراه با تركيبات تاكسان[28]ها.

۳. تجويز رژيم AC تا قبل از عمل جراحي و تجويز تركيبات تاكسان‌ها بعد از عمل جراحي.

۴- فرمولبندي كردن مسأله برنامه ريزي دارويي

۴-۱- سلول‌هاي سرطاني و تأثير شيمي‌درماني بر اين سلول‌ها

اگر $N(t)$ تعداد سلول‌هاي توموري در زمان t باشد, بر اساس مدل گمپرتزين[29]، رشد تومور به صورت رابطه (۱) قابل بيان است [۸]:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N(t)\ln\left(\frac{\theta}{N(t)}\right) \quad , \quad N(0) = N_0 \qquad (۱)$$

در عبارت فوق λ يک ثابت مثبت است كه ضريب رشد تومور ناميده مي‌شود؛ θ نيز بيشترين تعداد ممكن براي سلول‌هاي سرطاني در تومور است.

با اختيار نمودن تبديل غيرخطي $y(t) = \ln\left(\frac{N(t)}{\theta}\right)$ يک حل رياضي براي اين معادله به صورت زير قابل بيان است.

$$N(t) = \theta \exp\left(\ln(\frac{N_0}{\theta})\exp(-\lambda t)\right) \qquad (۲)$$

رابطه (۲) به دليل شباهت بسيار به حالت اصلي رشد تومور كاربرد بسياري در شبيه‌سازي رشد تومور دارد. از اين رابطه مي‌توان استنباط نمود, زماني كه $t \to \infty$ آنگاه $N \to \theta$.

براي بيان تأثير شيمي‌درماني بر سلول‌هاي سرطاني و يافتن رابطه ميان مقدار دز داروي اعمال شده و تعداد نهايي سلول‌هاي سرطاني، از روابط زير استفاده مي‌كنيم [۸].

$$\frac{dN(t)}{dt} = N(t)\left(\lambda \ln(\frac{\theta}{N(t)}) - k(c-\beta)H(c-\beta)\right) \qquad (۳)$$

[26] Mutations [27] Mastectomy [28] Taxanes [29] Gompertzian

$$\frac{dc}{dt}=u-\gamma c \qquad (۴)$$

$$\frac{d(AUC)}{dt}=c \qquad (۵)$$

در رابطه (۳), $c(t)$ غلظت داروي شيمي‌درماني در لحظه t، β سطح آستانه غلظت دارو, k ثابت مربوط به رابطه فوق و $H(c-\beta)$ تابع پله هوي سايد[۳۰] است که به صورت زير تعريف مي‌شود:

$$H(c-\beta)=\begin{cases}1 & c\ge\beta\\ 0 & c<\beta\end{cases} \qquad (۶)$$

براي حل معادله ۳ به شرايط اوليه يا تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني ($N(0)=N_0$) نياز است.

با توجه به مطالب بيان شده در ۲-۱, ۲-۲ و ۲-۳ اين شرط اوليه يا تعداد کل سلول‌هاي سرطاني ، شامل سلول‌هاي سرطاني درون تومور (در صورت وجود), سلول‌هاي سرطاني درون غدد لنفاوي (در صورت وجود) و سلول‌هاي سرطاني پخش شده در بدن بيمار (در صورت وجود متاستاز غير دور دست), براي بيماران مبتلا به سرطان پستان (مرحله IIIA)،قرار دارند پنج مقدار زير را مي‌تواند داشته باشد.

الف) براي حالت $T_0N_2M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{01} است؛

ب) براي حالت $T_1N_2M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{02} است؛

ج) براي حالت $T_2N_2M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{03} است؛

د) براي حالت $T_3N_1M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{04} است؛

ه) براي حالت $T_3N_2M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{05} است.

و براي بيماران مبتلا به سرطان پستان که در مرحله IIIB قرار دارند, اين شرط اوليه سه مقدار زير را مي‌تواند داشته باشد.

الف) براي حالت $T_4N_0M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{06} است؛

ب) براي حالت $T_4N_1M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{07} است؛

ج) براي حالت $T_4N_2M_0$ تعداد سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{08} است.

براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIC نيز تعداد کل سلول‌هاي سرطاني در بدن بيمار برابر N_{09} است.

از آنجا که از کل داروي تجويزشده به بيمار قسمتي از آن در بدن بيمار پخش, قسمتي در متابوليسم بدن شرکت و قسمتي ديگر جذب بدن مي‌شود, بنابراين در رابطه (۴), $\frac{dc}{dt}$ به عنوان نرخ حذف غلظت دارو تعريف مي‌شود. $u(t)$ مقدار داروي تحويل شده به بدن بيمار در زمان t و γ نيز ثابت معادله ۴ است که به کمک رابطه (۷) تعريف مي‌شود.

$$\gamma=\frac{\ln(2)}{HLD} \qquad (۷)$$

در رابطه (۷), HLD نيمه عمر[۳۱] داروي ترکيبي AC است[۳۲]. در رابطه (۵) نيزAUC[۳۳] ميزان تأثير رژيم AC بر سلول‌هاي سرطاني و سالم است.

فلوآرز و همکارانش بيان کردند که اگر داروي اعمال شده به بيمار بيشترين تأثير را بر سلول‌هاي سرطاني (با توجه به خاصيت مهم و غيرقابل‌انکار مقاومت سلول‌هاي سرطاني نسبت به داروي اعمال شده) داشته باشد, سلول‌هاي سرطاني(y_r) بايد طبق رابطه (۸) در طول درمان تغيير نمايد [۸].

$$y_r(t)=\frac{1}{2}\left\{\left[y(t_f)-y(t_0)\right]\tanh\left(\frac{t}{T}-K\right)+\left[y(t_f)+y(t_0)\right]\right\} \qquad (۸)$$

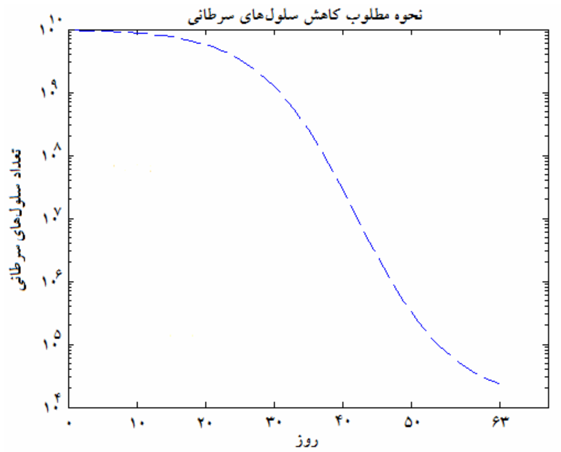
در اين رابطه T و K ثوابت مثبت, t_f آخرين روز شيمي‌درماني و t_0 زمان شروع شيمي‌درماني است.

فلوآرز و همکارانش با معرفي يک کنترل کننده تطبيقي شبکه عصبي که بر پايه خطي‌سازي فيدبک[۳۴] استوار بود، يک رژيم دارويي بهينه ($u(t)$) براي بيماران مبتلا به هر نوع سرطاني را يافتند [۸]. اين رژيم دارويي $y(t)$ حاصل از روابط ۳, ۴ و ۵, $y_r(t)$ حاصل از رابطه (۸) را به بهترين

---
[30] Heaviside Unit Function
[31] Half Life
[۳۲] نيمه عمر داروي ترکيبي AC به کمک بررسي نيمه عمر داروهاي دوکسوروبيسين و سيکلوفسفاميد [۱۸] و بررسي تأثير متقابل داروهاي اين داروها بر هم [۱۹] و بررسي تجربيات عملي متخصصان سرطان شناسي از مقايسه تأثير جداگانه هر يک از اين داروها و داروي ترکيبيAC برسلولهاي بدن بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III (با توجه به نسبت ۱۰ به ۱ داروي سيکلوفسفاميد نسبت به دوکسوروبيسين در رژيمAC) به طور تقريبي حاصل مي شود.
[33] **A**rea **U**nder the **C**oncentration curve
[34] Feedback Linearization

نحو ممکن تعقیب[۳۵] مي‌کرد. اين رژيم دارويي فقط با در نظر گرفتن سلول‌هاي سرطاني و رسيدن به اين هدف که اندازه نهايي سلول‌هاي سرطاني در پايان درمان به کمترين مقدار ممکن برسد، طراحي شده بود. در آن تحقيق به سلول‌هاي سالم هيچ اشاره اي نشده بود و اين سلول‌ها را در نظر نمي‌گرفت.

اکنون با در نظر گرفتن تبديل غيرخطي $N=\theta\exp(-y)$, به کمک مقادير جدول ۴ به وسيله رابطه (۸), $N_r(t)$ يا تعداد سلول‌هاي سرطاني مطلوب بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله III در طول شيمي‌درماني کمکي و براي سه مرحله شيمي‌درماني در زمان‌هاي $t_0=0$, $t_1=21$, $t_2=42$ با توجه به مسأله مقاومت سلول‌هاي سرطاني نسبت به داروي AC به دست مي‌آيد؛ به طور مثال $N_r(t)$ يا تعداد سلول‌هاي سرطاني مطلوب بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_3N_1M_0$ از ابتداي شروع شيمي‌درماني کمکي تا ۲۱ روز پس از مرحله سوم شيمي‌درماني کمکي (قبل از عمل), با توجه به مسأله مقاومت سلول‌هاي سرطاني نسبت به داروي AC (به کمک مقادير جدول ۴ و $N(0)=N_{04}=10^{10}$) مطابق شکل ۲ است.



شکل۲- تعداد مطلوب سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA براي حالت $T_3N_1M_0$, با در نظر گرفتن مسأله مقاومت سلول‌هاي سرطاني نسبت به داروي AC

جدول ۴- متغيرهاي مورد نياز[۳۶] در درمان بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III

متغير	توضيح	مقدار
λ	ثابت رابطه۳	$9/9*10^{-4}$
k	ثابت رابطه ۳	$8/4*10^{-3}$
β	ثابت رابطه ۳	۱۰
θ	ثابت رابطه ۳	10^{12}
HLD	نيمه عمر داروي AC	۴
K	ثابت رابطه ۸	۳
T	ثابت رابطه ۸	۱۴
$c(0)$	مقدار اوليه غلظت داروي AC	۰
$AUC(0)$	مقدار اوليه ميزان تأثيرداروي AC برسلول‌هاي سرطاني و سالم	۰
n	تعداد مراحل شيمي‌درماني	۳
$t_{j+1}-t_j \quad j=0,1,2$	فواصل بين شيمي‌درماني	۲۱
N_{01}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_0N_2M_0$	$25*10^{8}$
N_{02}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_1N_2M_0$	$5*10^{9}$
N_{03}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_2N_2M_0$	$8*10^{9}$
N_{04}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_3N_1M_0$	10^{10}
N_{05}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_3N_2M_0$	$2*10^{10}$
N_{06}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIB در حالت $T_4N_0M_0$	$4*10^{10}$
N_{07}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIB در حالت $T_4N_1M_0$	$8*10^{10}$
N_{08}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIB در حالت $T_4N_2M_0$	10^{11}
N_{09}	تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIC	$5*10^{11}$
$N_r(t=63)$	تعداد نهايي مطلوب سلول‌هاي سرطاني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III پس از ۶۳ روز از ابتداي شيمي‌درماني کمکي	$2/3315*10^{4}$

[35] Track

[۳۶] ثابت‌هاي مربوط به روابط ۳ و ۸ از مرجع [۸], HLD, $c(0)$ و $AUC(0)$ از مراجع [۹- ۱۸ ،۱۹], $N_{0i}(i=1,...,9)$ از [۹] و نظريه متخصصان سرطان‌شناسي در درمان بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله III و $N_r(t=63)$ نيز بر اساس مرجع ۹ و نظريه متخصصان سرطان‌شناسي در اندازه مناسب تومور و غدد لنفاوي (در صورت آلوده شدن به سلول‌هاي سرطاني) براي عمل جراحي, به دست آمده اند.

هدف اصلي در معالجه بيمار مبتلا به سرطان پستان واقع در مرحله III و درمان با شيمي‌درماني كمكي، مي‌تواند چنين باشد كه رژيم دارويي بهينه ($u(t)$) به گونه‌اي يافت شود كه $N(t)$ حاصل از اين $u(t)$ ($0 \le t \le 63$) به كمک روابط (۳-۵) به بهترين نحو ممكن $N_r(t)$ (مثلاً شكل ۲ براي بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_3N_1M_0$) را تعقيب كند. به بياني ديگر تابع هزينه رابطه (۹) كمينه شود.

$$J_1 = \sum_{i=1}^{63} \left[N(i) - N_r(i)\right]^2 \qquad (۹)$$

۴-۲- سلول‌هاي سالم و تأثير شيمي‌درماني بر اين سلول‌ها

فرض مي‌شود سلول‌هاي سالم براي تجديد نسل خود از مدل گومپرتز[37] تبعيت مي‌كنند [۲۰، ۲۱]. اين مدل را با رابطه (۱۰) مي‌توان نمايش داد.

$$x(t) = x_\infty - (x_\infty - x_s)e^{-k_1 t} \qquad (۱۰)$$

x_∞ اندازه اوليه و اندازه نهايي مطلوب سلول‌هاي سالم بدن بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III, ۶۳ روز پس از شروع شيمي‌درماني كمكي و x_s تعداد سلول‌هاي سالمي است كه لحظه‌اي پس از هر مرحله شيمي‌درماني محاسبه مي شود. k_1 نيز متغير رشد گومپرتز و متفاوت براي هر بيمار است اما مي‌توان يک مقدار متوسط را براي تمام بيماران در نظر گرفت. اگر داروي ضد سرطانAC عاملي براي وقفه در رشد سيستم سالم باشد كه با Δx نشان داده مي‌شود، اين عامل از قانون مرگ لگاريتمي تبعيت مي‌كند [۲۰،۲۱]. با به كار بردن اين قانون, Δx را به كمک رابطه (۱۱) مي‌توان محاسبه كرد.

$$\Delta x = -\rho_x d \qquad (۱۱)$$

در اين رابطه ρ_x پارامتري براي اثر داروي AC بر سلول‌هاي سالم و d بردار مربوط به رژيم‌هاي دارويي است, كه به وسيله رابطه (۱۲) تعريف مي‌شود.

$$d = [u(t=0) \quad u(t=21) \quad u(t=42)] \qquad (۱۲)$$

بنابراين لحظه‌اي پس از شيمي‌درماني, x_s به صورت $x_s = x_\infty - \Delta x$ به دست مي‌آيد.

جدول۵- متغيرهاي مورد نياز[38] در درمان بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III

مقدار	توضيح	پارامتر
۱۰^۱۲	اندازه اوليه و اندازه نهايي مطلوب سلول‌هاي سالم بدن بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III پس از ۶۳ روز از شروع درمان	x_∞
$x_S = x_\infty - \Delta x$	تعداد سلول‌هاي سالمي كه لحظه اي پس از هر مرحله شيمي‌درماني محاسبه مي شود	x_S
۰/۷۸	اثرداروي AC بر سلول‌هاي سالم	ρ_X
$-\ln\frac{(1-\log(2)/2)}{2}$	نرخ رشد گومپرتز	k_1

هدف دوم در فرايند درمان بيمار مبتلا به سرطان پستان كه در مرحله III قرار دارد، نيز مي‌تواند اين باشد كه رژيم دارويي بهينه (d) به گونه‌اي يافت شود كه تعداد سلول‌هاي سالم اين بيمار در پايان شيمي‌درماني كمكي($x(t=63)$) به كمک مقادير جدول ۵ و به وسيله روابط(۱۰) و (۱۱) تا حد امكان به x_∞ (اندازه نهايي مطلوب سلول‌هاي سالم بدن بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III , ۶۳ روز پس از شروع شيمي‌درماني) نزديک باشد. به بياني ديگر تابع هزينه رابطه (۱۳) كمينه شود.

$$J_2 = [x(0^-) - x_\infty]^2 + [x(21^-) - x_\infty]^2 + [x(42^-) - x_\infty]^2 \qquad (۱۳)$$

$x(i^-)$ تعداد سلول‌هاي سالم بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III لحظه‌اي قبل از اعمال دارو در هر مرحله شيمي‌درماني كمكي است ($i= 0, 21, 42$).

۴-۳- فرمولبندي نهايي مسأله برنامه‌ريزي دارويي

همان گونه كه بيان شد، هدف از شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي براي بيمار مبتلا به سرطان پستان واقع در مرحلهIII, مي‌تواند موارد زير باشد:

- كم كردن تعداد سلول‌هاي سرطاني به بهترين نحو ممكن (قبل از عمل) يا كمينه نمودن تابع هزينه رابطه (۹)؛
- حفظ سلول‌هاي سالم بدن (قبل از عمل) يا كمينه نمودن تابع هزينه رابطه (۱۳)؛
- حالت‌هاي مختلف ديگر (شامل هر دو هدف بيان شده), كه از نظر اهميت بين اين دو قرار دارد و اين حالات به كمک ضريب وزني كه براي هر يک از اين دو اصل به

---

[37] Gompertz model

[38] متغيرهاي مربوط به سلول‌هاي سالم از مرجع [۲۰، ۲۱] و برخي نتايج آزمايشگاهي(غير باليني) محققان كسب شده اند.

وسيله پزشک معالج تشخيص داده مي‌شود يا کمينه نمودن تابع هزينه رابطه (۱۴) حاصل مي‌شود.

$$J = [W_1 \times J_1] + [W_2 \times J_2] \quad (۱۴)$$

در اين رابطه، J_1 از رابطه (۹) و J_2 از رابطه (۱۳) محاسبه مي‌شود. بااستفاده از روابط(۳, ۴, ۵, ۱۰, ۱۱ و ۱۲) تابع هزينه بيان شده به وسيله رابطه (۱۴) به تابعي برحسب u (دز داروي اعمال شده)، W_1 و W_2 تبديل مي‌شود که با کمينه کردن رابطه (۱۴) به روش‌هاي متداول کمينه سازي مي‌توان مقدار دز داروي بهينه را به ازاي مقادير گوناگون W_1 و W_2 به‌دست آورد.

W_1 و W_2 ضرايبي هستند که با توجه به شرايط خاص هر بيمار مبتلا به سرطان پستان واقع در مرحله III؛ به وسيله پزشک معالج و بر اساس تشخيص وي در زمينه کم کردن سلول‌هاي سرطاني يا حفظ سلول‌هاي سالم بيمار، تعيين مي‌شوند. شروط $0 \le W_1 \le 1$ و $0 \le W_2 \le 1$ درباره اين ضرايب صدق مي‌کنند. برخي از مهمترين متغيرهايي که پزشک معالج با توجه به آنها اين ضرايب را براي بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III مي‌تواند تعيين کند، در جدول ۶ ملاحظه مي‌شود.

جدول۶- متغيرهاي موجود در تعيين W_1 و W_2 و نحوه تعيين آنها به وسيله پزشک معالج[۳۹] در درمان بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله

برخي متغيرهاي موجود در تعيين W_1 و W_2 به وسيله پزشک معالج	نحوه تعيين W_1 و W_2 توسط پزشک معالج بر اساس متغير موجود
سن بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III که تحت شيمي‌درماني کمکي قبل از عمل قرار مي‌گيرد	توانايي رشد سلول‌هاي سالم براي بيماران جوان بيشتر از بيماران مسن است. بنابراين براي بيمار جوان تلاش در جهت کم کردن تعداد سلول‌هاي سرطاني بيشتر از تلاش در جهت حفظ تعداد سلول‌هاي سالم است ($W_1 > W_2$) و براي بيمار مسن‌تر, بلعکس يعني $W_2 \ge W_1$ در نظر گرفته مي‌شود.
پنج حالت $T_3N_1M_0$، $T_2N_2M_0$، $T_1N_2M_0$، $T_0N_2M_0$ و $T_3N_2M_0$ براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA، سه حالت $T_4N_0M_0$، $T_4N_1M_0$ و $T_4N_2M_0$ براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIB و حالت TN_3M_0 براي بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIC .	هر يک از اين ۹ حالت, تعداد اوليه سلول‌هاي سرطاني متفاوتي را براي بيمار رقم مي‌زند (N_{01} تا N_{09}) و پزشک با توجه به هريک از اين N_{0i} ها ($i = 1,...,9$) مقادير مختلفي براي W_1 مي‌تواند انتخاب نمايد.
باردار بودن بيمار*	اگر بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III؛ هنگام تشخيص ابتلا به سرطان, باردار باشد پزشک معالج با در نظر گرفتن شرايطي از قبيل اهميت حفظ سلول‌هاي سالم بيمار با توجه به عمل جراحي که براي برداشتن تومور قبل از تولد نوزاد صورت مي‌گيرد, مي‌تواند مقادير مناسبي را براي W_1 و W_2 ($W_2 \ge W_1$) انتخاب کند و پس از مشاهده رژيم دارويي که کنترل کننده بهينه طراحي شده در اين مقاله به او پيشنهاد مي‌نمايد, با توجه به اين نکته که دز داروي اعمالي به بيمار حامله بايد به اندازه اي باشد که دارو جذب خون جنين نشود و يا اگر از سد جفت عبور کند اثر سوء بر جنين نداشته باشد, مي‌تواند با تغيير وزنهاي W_1 و W_2 رژيم دارويي ديگري را از کنترل کننده درخواست نمايد يا تعداد مراحل شيمي‌درماني را تغيير بدهد.
ابتلاي بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III به بيماري صعب العلاج ديگري, مثلاً بيماري قلبي با EF[1] کمتر از ٦٠% يا داشتن تعداد گلبولهاي سفيد (WBC) کمتر از ۳۰۰۰ يا ساپرسيون مغز استخوان.	در بسياري از موارد ديده مي‌شود که بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III دچار بيماري ديگري (مانند بيماري قلبي با EF کمتر از ۶۰%) نيز است. در اين موارد از بين رفتن سلول‌هاي سالم بيمار به دليل شيمي‌درماني کمکي (به وسيله داروي AC) مي‌تواند مرگ بيمار را به وسيله آن بيماري صعب العلاج زودتر رقم بزند. بنابراين در چنين مواردي $W_2 > W_1$ در نظر گرفته مي‌شود. در حالتي که WBC بيمار نيز کمتر از ۳۰۰۰ باشد يا احتمال ساپرسيون مغز استخوان به وسيله پزشک داده شود، نيز $W_2 > W_1$ در نظر گرفته مي‌شود.
ابتلاي بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III به بيماري که پس از طي دوره مشخصي اين بيماري بهبود مي‌يابد.	در اين موارد تا زمان سپري شدن دوره به منظور حفظ سلول‌هاي سالم براي مقابله با اين بيماري, پزشک $W_2 > W_1$ و پس از آن $W_1 > W_2$ را مي‌تواند انتخاب کند.
وضعيت گيرنده هورموني بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III	سلول‌هاي پستان حاوي گيرنده‌هاي استروژن و پروژسترون اند (هورمون‌هاي زنانه). اين گيرنده‌ها به بافت پستان اجازه مي‌دهند تا در برابر تغييرات سطح هورمون رشد يافته يا تغيير کنند. تحقيقات نشان داده است که تقريبا ۶۶% تمام موارد سرطان پستان حاوي مقادير قابل توجهي گيرنده‌هاي استروژن‌اند، به همين دليل اين توده‌ها را در اصطلاح گيرنده استروژن مثبت (ER^+) مي‌نامند. توده‌هاي ER^+ رشد تهاجمي کمتري نسبت به توده‌هاي ER^- دارند. بنابراين مقدار W_1 براي بيماراني که داراي گيرنده استروژن مثبت اند کمتر از ساير بيماران انتخاب مي‌شود.
ظرفيت تزايد سلولي سرطان	اين مطلب به ظرفيت تقسيم سلولي سلول‌هاي سرطاني براي تشکيل سلول‌هاي بيشتر را اشاره دارد. سلول‌هايي که داراي چنين ظرفيت بالايي اند، اغلب تهاجمي تر بوده و رشد سريع‌تري نسبت به توده هاي باظرفيت تزايد سلولي کم دارند. دانشمندان با استفاده از آزمايش‌هاي سنجش سلولي[2] (شامل اندازه گيري قطعه فاز S[3]), ظرفيت تزايد سلولي را تخمين مي‌زنند. فاز S عبارت از درصدي از سلول‌هاي سرطاني است که در حال تقسيم اند. بنابر اين در سرطان‌هايي که داراي ميزان بالاتري قطعه فاز S اند مقدار W_1 بيشتر در نظر گرفته مي‌شود.

*براي بيمار مبتلا به سرطان پستان که حامله است، به هيچ عنوان از رژيم‌هاي حاوي متوتروکسات استفاده نمي‌شود و بهترين رژيم همان AC است. از طرفي ديگر اجراى شيمي‌درماني در سه ماهه اول حاملگي و دوران شيردهي اجازه داده نمي‌شود.

[1] Ejection Fraction [2] Flow Cytometry [3] S-phase fragment measurement

[۳۹] مقادير اين جدول از مرجع [۹] و اطلاعات پزشک متخصص سرطان‌شناسى حاصل شده است.

۵- بررسي چند مثال و نتايج شبيه‌سازي‌ها

در اين قسمت با ذكر چهار مثال و شبيه‌سازي براي آنها به بررسي نتايج اين مقاله پرداخته مي‌شود. براي بررسي نتايج شبيه‌سازي‌ها ذكر سه نكته ضروري است:

الف) مقدار دز استاندارد براي داروي AC كه به بيماران مبتلا به سرطان پستان مرحله III براي شيمي‌درماني كمكي تجويز مي‌شود، به صورت زير است [۹]:

- آدریامایسین: ۶۰mg/m²
- سیکلوفسفامید: ۶۰۰mg/m²

در اين شبيه‌سازي‌ها براي مقادير استاندارد فوق مقدار ۵۰ درنظر گرفته مي‌شود.

ب) براي x_∞=۱۰^۱۲ يا اندازه اوليه و اندازه نهايي مطلوب سلول‌هاي سالم بدن بيمار مبتلا به سرطان پستان مرحله III, مقدار ۰ در نظر گرفته مي‌شود.

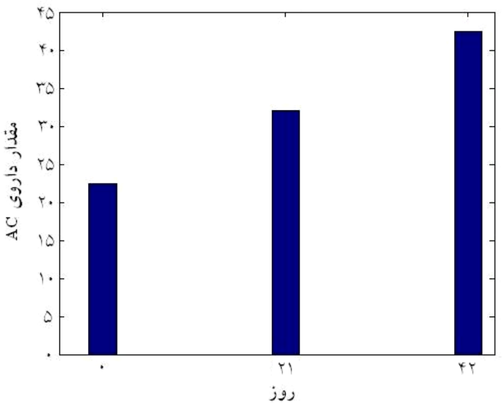
ج) روش به كار رفته در بهينه‌سازي تابع هزينه رابطه (۱۴) روش نلدر[۴۰] و ميد[۴۱] است كه به كمک تابع fminsearch در نرم‌افزار MATLAB[۴۲], مقدار بهينه تابع هزينه رابطه (۱۴) يا J_{op} به ازاي دز داروي بهينه محاسبه مي‌شود.

د) شبيه‌سازي‌ها براي تعداد سلول‌هاي سرطاني و سلول‌هاي سالم به اين دليل تا t=۶۳ رسم مي‌شوند تا پزشک معالج در صورت لزوم بتواند بدون تغيير در فاصله ۲۱ روزه ميان مراحل شيمي‌درماني, تعداد اين مراحل را افزايش دهد.

مثال ۵-۱

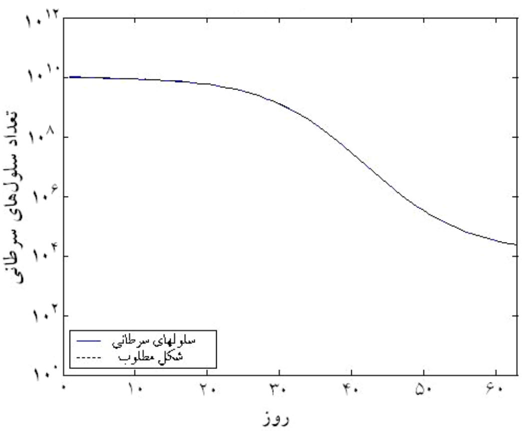
شخصي در سن ۲۱ سالگي مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA شده است و درحالت $T_3N_1M_0$ قرار دارد. پزشک معالج براي يک دوره سه مرحله‌اي شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي, به كنترل كننده بهينه مقادير W_1=۱ و W_2=۰ را پيشنهاد مي‌كند.

شكل۳ رژيم داروي بهينه براي اين بيمار را كه با كمينه نمودن تابع هزينه (رابطه ۱۴) حاصل شده است, نشان مي‌دهد.

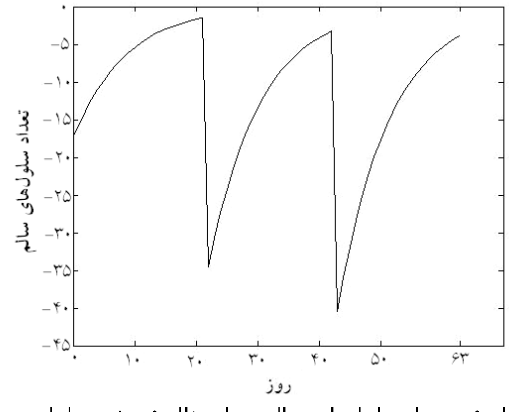


شکل۳- رژيم داروي مناسب براي بيمار مثال ۵-۱

شكل ۴ نشان مي‌دهد $N(t)$ به بهترين نحو ممكن $N_r(t)$ را تعقيب نموده و دقيقاً بر $N_r(t)$ منطبق شده است (خواسته پزشک به نحو مطلوبي برآورده شده است زيرا پزشک معالج اهميت را به كاهش سلول‌هاي سرطاني به بهترين نحو ممكن در پايان شيمي‌درماني كمكي داده است). شكل ۵ نيز نحوه تغيير سلول‌هاي سالم را براي اين بيمار نشان مي‌دهد.



شكل۴- تعداد سلول‌هاي سرطاني بيمار مثال ۵- ۱ در طول درمان



شكل ۵- تعداد سلول‌هاي سالم بيمار مثال ۵- ۱ در طول درمان

[40] Nelder [41] Mead [42] **Mat**rix **Lab**oratory

نتايج شبيه‌سازي‌ها براي اين بيمار، در روابط ۱۵ بيان شده است.

$$\begin{cases} J = [W_1 \times J_1] + [W_2 \times J_2] \\ W_1 = 1 \\ W_2 = 0 \\ J_{op} = 0.1554 \end{cases} \qquad (۱۵)$$

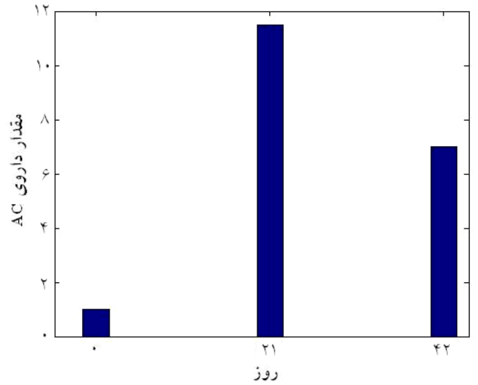
$$\begin{cases} x(i = 63) = -3.8428 \\ x_\infty = 0 \\ N(tumor \quad cells)(i = 63) = 2.3346 \times 10^4 \\ N_r(i = 63) = 2.3315 \times 10^4 \end{cases}$$

همان‌طور که در اين مثال ملاحظه مي‌شود، پزشک معالج به دليل جوان بودن بيمار و توانايي بدن بيمار در جبران تعداد سلول‌هاي سالم در صورت کم شدن تعداد اين سلول‌ها حين درمان؛ کم نمودن بهينه سلول‌هاي سرطاني را هدف اصلي در معالجه اين شخص تا زمان عمل جراحي, دانسته است. شکل ۴ نشان مي‌دهد $N(t)$ به بهترين نحو ممکن $N_r(t)$ را تعقيب کرده است و به‌طور کامل بر آن منطبق است. روابط ۱۵ نيز بيان مي‌کنند که تعداد نهايي سلول‌هاي سرطاني, ۶۳ روز پس از شروع شيمي‌درماني کمکي ۲/۳۳۴۶*۱۰^۴ شده‌اند که تقريباً با تعداد نهايي سلول‌هاي سرطاني در روز شصت و سوم (۲/۳۳۱۵*۱۰^۴) برابر است. تعداد نهايي سلول‌هاي سالم نيز که درباره اين بيمار براي پزشک از اهميت کمتري برخوردار بوده، به سطح ۳/۸۴۲۸- رسيده است (صفر سطح مطلوب است).

پزشک معالج با مشاهده شکل‌هاي ۴ و ۵ مي‌تواند رژيم دارويي شکل ۳ را براي اين بيمار به‌کار گيرد يا با تغيير W_1 و W_2 شکل‌هاي موردنظر خود را که شرايط مناسب براي عمل جراحي و برداشتن تومور را دارند، از کنترل کننده درخواست کند.

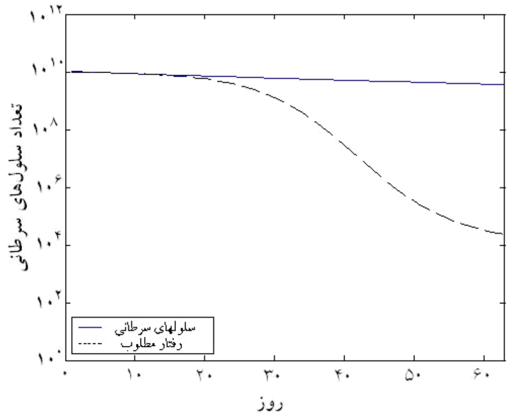
مثال ۵-۲

شخصي در سن ۳۰ سالگي دچار سرطان پستان مرحله IIIA شده است و در حالت $T_3N_1M_0$ قرار دارد. اين شخص هنگام تشخيص ابتلا به سرطان, هفت‌ماهه باردار بوده است. پزشک معالج براي درمان شيمي‌درماني کمکي قبل از عمل جراحي در ۳ مرحله, به کنترل کننده بهينه مقادير $W_1=0$ و $W_2=1$ را پيشنهاد مي‌کند. شکل ۶ رژيم دارويي بهينه براي اين بيمار را که با کمينه کردن تابع هزينه ۱۴حاصل شده است, نشان مي‌دهد.

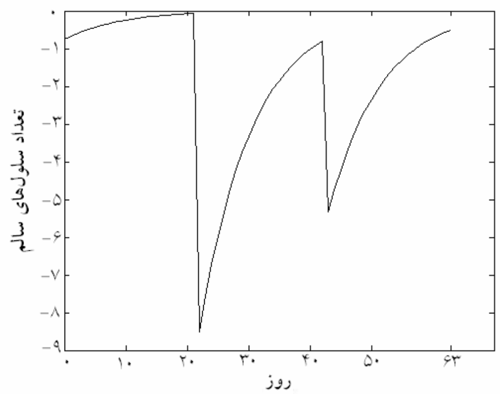


شکل ۶- رژيم دارويي مناسب براي بيمار مثال ۵-۲

شکل ۷ نحوه تغيير سلول‌هاي سرطاني را براي اين بيمار نشان مي‌دهد و شکل ۸ نيز بيان مي‌کند $x(t)$ در پايان شيمي‌درماني به بهترين نحو به x_∞ نزديک شده است و خواسته پزشک به نحو مطلوبي برآورده شده است زيرا پزشک معالج اهميت را به حفظ سلول‌هاي سالم در انتهاي درمان و هنگام تولد نوزاد داده است.



شکل ۷- تعداد سلول‌هاي سرطاني بيمار مثال ۵- ۲ در طول درمان



شکل ۸- تعداد سلول‌هاي سالم بيمار مثال ۵- ۲ در طول درمان

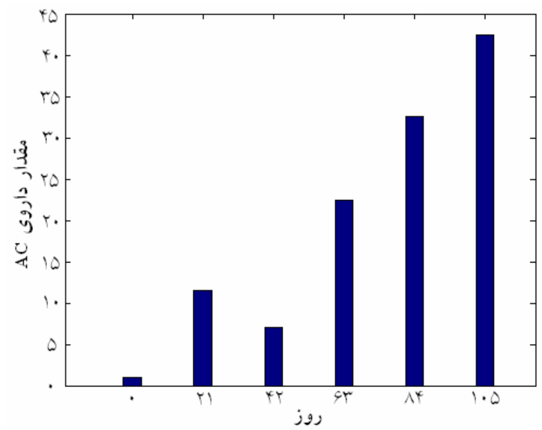
نتايج شبيه‌سازي‌ها براي اين بيمار، در روابط ۱۶ بيان شده است.

$$\begin{cases} J=[W_1\times J_1]+[W_2\times J_2]^2) \\ W_1=0 \\ W_2=1 \\ J_{op}=0.0897 \end{cases} \quad \begin{cases} x(i=84)=-0.5076 \\ x_\infty=0 \\ N(tumor \quad cells)(i=84)=3.6332\times10^9 \\ N_r(i=84)=2.3315\times10^4 \end{cases} \qquad (۱۶)$$

همان‌طور كه در اين مثال ملاحظه مي‌شود پزشك معالج به دليل حامله بودن بيمار, هدف اصلي را در معالجه اين شخص تا تولد نوزاد، حفظ سلول‌هاي سالم بيمار در هفته‌هاي آخر دوران بارداري تشخيص داده است. شكل ۸ بيان مي‌كند $x(t)$ در پايان شيمي‌درماني به نحو مطلوبي به x_∞ نزديک شده است. روابط ۱۶ نيز بيان مي‌كنند كه تعداد نهايي سلول‌هاي سالم، ۶۳ روز پس از آغاز شيمي‌درماني كمكي, به مقدار ۰/۵۰۷۶- رسيده است (صفر سطح مطلوب است).

تعداد نهايي سلول‌هاي سرطاني نيز براي اين بيمار در روز شصت و سوم به ۳/۶۳۳۲*۱۰^۹ رسيده است. در مثال ۵-۴ ملاحظه مي شود اگر به چنين بيماراني تا تولد نوزاد هيچ دارويي تجويز نشود سلول‌هاي سرطاني رشد كرده و اين امكان وجود دارد كه مرحله[43] سرطان پستان براي بيمار, پس از تولد نوزاد افزايش يابد. اين در حالي است كه رژيم دارويي به‌دست آمده براي اين مثال نه تنها سلول‌هاي سالم بيمار در هنگام تولد نوزاد تقريباً حفظ مي‌شود بلكه سلول‌هاي سرطاني نيز تا حدودي كم مي‌شوند, اكنون پزشك مي‌تواند اين رژيم دارويي را تا تولد نوزاد براي بيمار تجويز كند يا پس از تولد نوزاد رژيم دارويي شكل ۳ را براي درمان شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل, در سه مرحله با انتخاب مقادير W_1=۱ و W_2=۰ براي كنترل كننده به كار گيرد.

بنابراين رژيم دارويي بهينه براي اين بيمار, در شش مرحله با توجه به ضرايبي كه پزشك معالج در دو نوبت ارائه مي نمايد مطابق شكل ۹ به دست مي‌آيد.



شكل ۹- رژيم دارويي مناسب براي بيمار مثال ۵-۲ در دو مرحله شيمي‌درماني (قبل از تولد نوزاد و پس از تولد نوزاد)

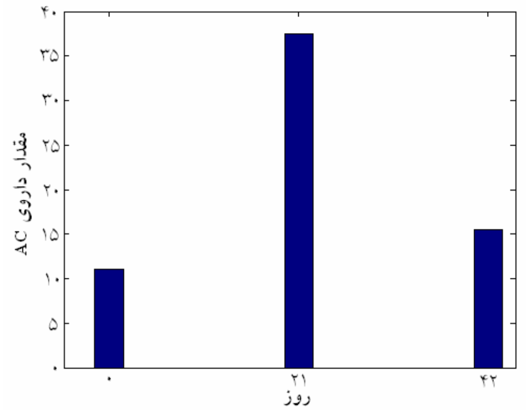
براي بيماران مشابه مثال ۵-۲, بيشتر پزشكان دز مناسبي از داروي AC را براي شيمي‌درماني كمكي تجويز مي‌كنند و پس از آن عمل جراحي براي برداشتن تومور را انجام مي‌دهند. دز اعمال شده به اين بيماران بايد به گونه‌اي باشد كه از جفت[44] عبور نكرده و به جنين آسيبي نرساند. البته اين كار بايد با احتياط انجام شود, با توجه به مثال با افزايش تعداد مراحل شيمي‌درماني كمكي از سه دوره به شش دوره و تجويز رژيم دارويي شكل ۹ مي‌توان علاوه بر به دنيا آوردن نوزاد ميان دو نوبت شيمي‌درماني (بين ۴۲ و۶۳ روز از ابتداي اولين مرحله شيمي‌درماني), مي‌توان ۱۰۵ روز پس از آغاز اولين مرحله شيمي‌درماني كمكي، عمل جراحي برداشتن تومور را انجام داد.

مثال ۵-۳

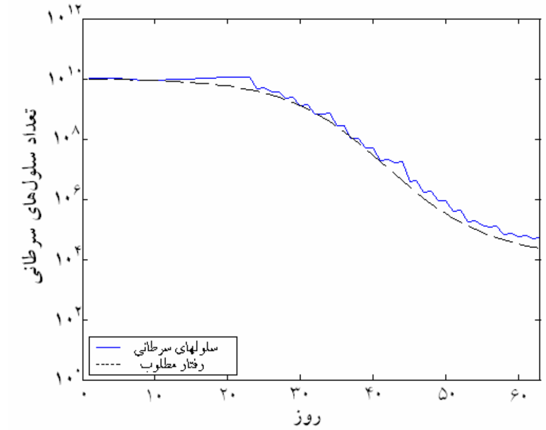
شخصي در سن ۴۵ سالگي مبتلا به سرطان پستان مرحله IIIA شده است و در حالت $T_3N_1M_0$ قرار دارد. اين شخص هنگام تشخيص ابتلا به سرطان هيچ شرايط خاصي ندارد. پزشك معالج براي درمان شيمي‌درماني كمكي قبل از عمل جراحي در سه مرحله, به كنترل كننده بهينه مقادير W_1=۰/۵ و W_2=۰/۵ را پيشنهاد مي‌كند.

با كمينه كردن تابع هزينه ۱۴ براي اين بيمار شكل‌هاي ۱۰, ۱۱ و ۱۲ حاصل مي‌شود.

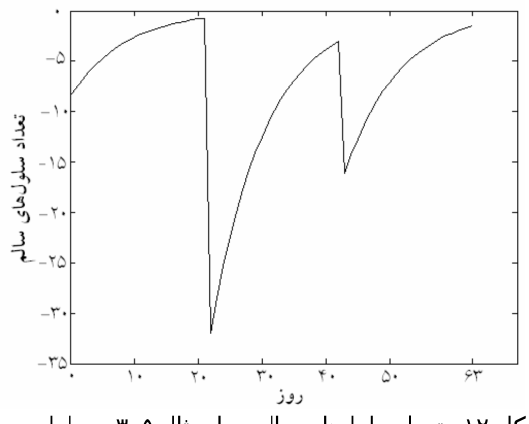
[43] Stage [44] Placenta



شکل ۱۰- رژيم دارويي مناسب براي بيمار مثال ۵-۳



شکل ۱۱- تعداد سلول‌هاي سرطاني بيمار مثال ۵-۳ در طول درمان



شکل ۱۲- تعداد سلول‌هاي سالم بيمار مثال ۵-۳ در طول درمان

در اين مثال همان طور که ملاحظه مي‌شود، پزشک معالج, هدف نهايي در معالجه اين بيمار را کم شدن سلول‌هاي سرطاني و حفظ سلول‌هاي سالم در پايان درمان به بهترين نحو ممکن و با يک اهميت مساوي تشخيص مي‌دهد. شکل ۱۱ و رابطه ۱۷ بيان مي‌کنند تعداد نهايي سلول‌هاي سرطاني براي اين بيمار در ۶۳ روز پس از شروع شيمي‌درماني کمکي با اينکه نسبت به مثال ۵-۱ نامناسب‌تر است اما به مقدار $5/2594*10^4$ رسيده اند که مقدار مطلوبي است (عمل تعقيب[45] مدل مرجع[46] نيز مناسب). بر اساس شکل ۱۲ و رابطه ۱۷ تعداد نهايي سلول‌هاي سالم,۶۳ روز پس از شروع شيمي‌درماني کمکي با اينکه نسبت به مثال ۵-۲ نامناسبتر است اما به مقدار ۱-/۵۳۰۹ رسيده است که مقدار مطلوبي است.

$$\begin{cases} J=[W_1\times J_1]+[W_2\times J_2] \\ W_1=0.5 \\ W_2=0.5 \\ J_{op}=0.0947 \end{cases}$$

$$\begin{cases} x(i=84)=-1.5309 \\ x_\infty=0 \\ N(tumor\quad cells)(i=84)=5.2594\times 10^4 \\ N_r(i=84)=2.3315\times 10^4 \end{cases} \qquad (17)$$

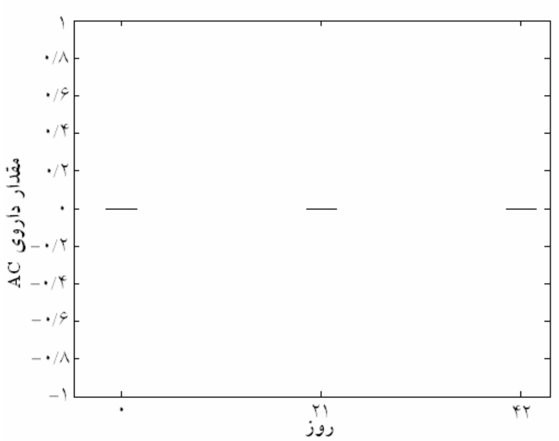
پزشک معالج با مشاهده شکل‌هاي۱۱ و ۱۲ مي‌تواند رژيم دارويي شکل۱۰ را براي اين بيمار به کار ببرد يا مي‌تواند با تغيير W_1 و W_2 شکل‌هاي مورد نظر خود را که از شرايط مناسب براي عمل جراحي و برداشتن تومور را برخوردارند، از کنترل کننده درخواست کند.

مثال ۵-۴

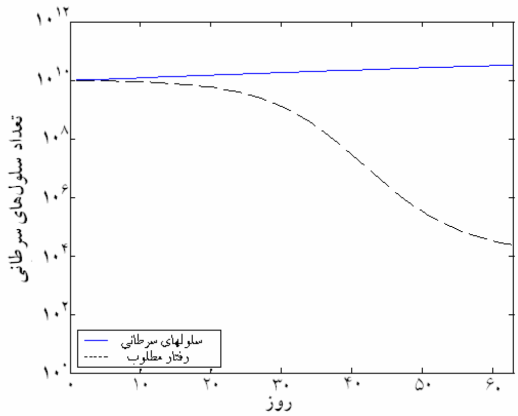
شخصي در سن ۸۰ سالگي دچار سرطان پستان مرحله IIIA در حالت $T_3N_1M_0$ شده است. اين شخص هنگام تشخيص، به بيماري قلبي با EF کمتر از ۶۰% نيز مبتلا است. پزشک معالج بدون عمل جراحي و برداشتن تومور W_1=۰ و W_2=۰ را پيشنهاد مي‌نمايد يعني پزشک, رژيم AC را براي او تجويز نمي‌کند.

در اين حالت براي اين بيمار شبيه‌سازي‌هاي شکل‌هاي۱۳, ۱۴ و ۱۵ حاصل مي شود.

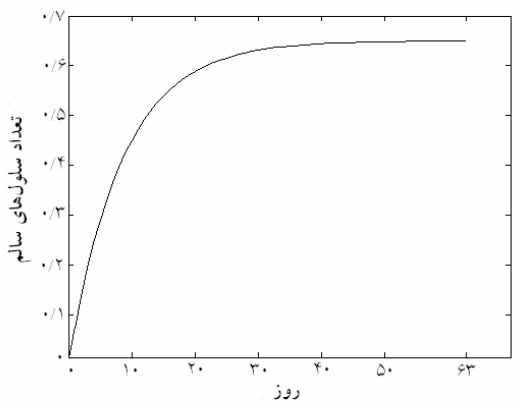
[45] Tracking
[46] Model reference



شکل ۱۳- رژیم دارويي براي بيمار مثال ۵-۴



شکل ۱۴- تعداد سلول‌هاي سرطاني بيمار مثال ۵- ۴



شکل ۱۵- تعداد سلول‌هاي سالم بيمار مثال ۵- ۴

با توجه به شکل ۱۴، اگر هيچ دارويي براي بيمار تجويز نشود سلول‌هاي سرطاني به رشد خود ادامه مي‌دهند. شکل ۱۵ نيز نحوه تغيير سلول‌هاي سالم را براي اين بيمار نشان مي‌دهد, براي مشاهده نحوه تغيير سلول‌هاي سالم براي اين بيمار که هيچ دارويي مصرف نمي‌کند از رابطه (۱۰) و با فرض x_∞=۰/۶۵ براي اين شخص ۸۰ ساله استفاده مي‌شود. در اين حالت نتايج شبيه‌سازي‌ها به وسيله روابط ۱۸ بيان مي‌شود.

$$
\begin{cases}
J = [W_1 \times J_1] + [W_2 \times J_2] \\
W_1 = 0 \\
W_2 = 0
\end{cases}
\qquad (۱۸)
$$

$$
\begin{cases}
x_\infty = 0.65 \\
N(tumor \quad cells)(i=84) = 3.3091\times 10^{10} \\
N_r(i=84) = 2.3315\times 10^{4}
\end{cases}
$$

در حقيقت در اين مثال با انتخاب وزن‌هاي W۱=۰ و W۲=۰ براي کنترل‌کننده, منطبق بودن کارايي کنترل کننده بهينه طراحي شده در اين مقاله با واقعيت (حالاتي که در صورت عدم درمان بيمار براي او اتفاق مي‌افتد) به‌خوبي قابل درک است.

۶- نتيجه‌گيري

هدف از درمان بيماران مبتلا به سرطان پستان واقع در مرحله III و تحت شيمي‌درماني کمکي به منظور آماده شدن براي عمل جراحي و برداشتن تومور, مي‌تواند کاهش سلول‌هاي سرطاني به بهترين نحو ممکن (با در نظر گرفتن مقاومت سلول‌هاي سرطاني نسبت به داروي AC), حفظ سلول‌هاي سالم بدن يا حالتهاي مختلفي که بين اين دو اصل قرار دارد و به کمک ضريب وزني تشخيص داده به وسيله پزشک معالج براي هر يک از اين دو اصل باشد. در اين مطالعه نتايج شبيه‌سازي‌ها براي مثال‌هاي گوناگون, رژيم‌هاي دارويي بهينه‌اي را براي داروي ترکيبي AC نشان داده است. يکي از مهمترين نتايج اين تحقيق از مقايسه شکل‌هاي ۷ و ۱۴ به دست آمد. يعني براي درمان بيماراني که از نظر پزشک حفظ سلول‌هاي سالم آنها، نسبت به کم نمودن سلول‌هاي سرطاني اهميت بيشتري دارد, ديگر نيازي به عدم تجويز دارو نيست. در اين مقاله همچنين به اين مسأله اشاره شد که به چنين بيماراني تا مدت مشخصي (بر اساس صلاح‌ديد پزشک) مي‌توان رژيم دارويي شکل ۶ را براي حفظ سلول‌هاي سالم بيمار تجويز کرد. با اين کار سلول‌هاي سالم بيمار حفظ شده و سلول‌هاي سرطاني بيمار نه تنها افزايش نمي‌يابند (مانند

شکل ۱۴) بلکه به مقدار کمي کاهش نیز مي‌یابند (شکل ۷).

سپاسگزاري

لازم است از همکاري صمیمانه مسئولان محترم پژوهشکده بوعلي مشهد, به‌خصوص سرکار خانم دکتر سازگارنیا, جناب آقاي دکتر عباس‌زادگان و جناب آقاي دکتر لطفي براي ارائه مطالب و اطلاعات مورد نیاز و همچنین از جناب آقاي دکتر حسن‌زاده خیاط, عضو محترم هیأت علمي دانشکده داروسازي دانشگاه علوم پزشکي مشهد, سرکار خانم دکتر بهجتي, عضو محترم هیأت علمي ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستي و توانبخشي تهران و سرکار خانم نگار میلاني, دانشجوي داروسازي دانشگاه علوم پزشکي مشهد تشکر و قدرداني شود.

مراجع

[1] Way L.W., Surgical Diagnosis & Treatment; 2000; p:276-297.

[2] Carpenter A., Loscalzo G., CECIL Essentials of Medicine, 5th Ed ; 2001

[3] Martin R.B., Optimal control drug scheduling of cancer chemotherapy automation; 1992; 28: 1113-1123.

[4] Bojkov B., Hansel R., Luus R., Application of direct search optimization to optimal control problems; Hung J. Ind. Chem; 1993; 21:177-185

[5] Luus R., Jaakola H., Optimization by direct search and systematic reduction of the size of search region; AlChE J., 1973; 19:760-766

[6] Luus R., Keil F.J., Optimal drug scheduling of cancer chemotherapy by direct search optimization; Hung J. Ind. Chem., 1995; 23:55-58

[7] Tan K.C., Khor E.F., Cai J., et al, Automating the drug scheduling of cancer chemotherapy via evolutionary computation; Art. Intel, Med, 2002;25:169-185

[8] Floares A., Floares C., Cucu M., Lazar L., Adaptive Neural Networks Control of Drug Dosage Regimens in Cancer Chemotherapy; IEEE 2003;154-159

[9] Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., Principles and practice of Oncology; 7th Ed; 2005.

[10] Harirchi I., Karbakhsh M., Kashefi A., Momtahen A.J., Breast Cancer in Iran; Results of a Multi-center study, Asian Pacific journal of cancer prevention, 2004; 5: 24-27.

[11] Hamacher H.W., Optimization methods in cancer radiation therapy; 2003.

[12] Holder A., Radiotherapy treatment design and linear programming; Department of mathematics, Trinty university; 2002.

[13] Khavari B., Biological celology; 1990.

[14] Petrovski A., Mccal J., Computational optimization of cancer chemotherapies using genetic algorithms ; 2000

[15] Schwartz G.F.R, Hortobagyi G.N and the Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast, Philadelphia PA. Cancer. 2004; 100:2512-2532

[16] Fisher B., Brown A., Mamounas E., et al; Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer; findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. Journal of Clinical Oncology; 1997; 15: 2483-2493.

[17] Bear H.D., Anderson S., Brown A., et al; The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide; Preliminary Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. Journal of Clinical Oncology; 2003;21:4165-4174

[18] Hardman J.G., Limbird L.E., The Pharmacological basis of therapeutics; 10th Ed; 2000.

[19] Tatro D.S; Drug interaction facts: Herbal Supplements and Food. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2004.

[20] Coldman A.J., Murray J.M., Optimal control for a stochastic model of cancer therapy ; Elsevier, Mathematical Biosciences; 2000;168:187-2000

[21] Pourbadakhshan K., Khaloozadeh H., Optimal Control for Cancer Chemotherapy using Genetic Algorithm; WSEAS transactions on biology and biomedicine, Issue 1, Volume 2, January 2005.