



Nonlinear Adaptive Control of Mathematical Model of Lung Cancer Tumor Growth using Angiogenic Inhibition

Ghasemi, Mehdi¹ / Akbarimajd, Adel^{2*} / Kia, Solmaz³

¹ - M.Sc. Student, Department of Electrical and Computer Engineering, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

² - Professor, Department of Electrical and Computer Engineering, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

³ - Assistant Professor, Department of Advanced Technology, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/ijbme.2024.2034314.1910

Received: 1 July 2024

Revised: 15/10/2024 – 27/10/2024

Accepted: 29 October 2024

KEYWORDS

Adaptive Control
Nonlinear Control
Cancer Treatment
Anti Angiogenic
Chemotherapy
Metronomic Therapy

ABSTRACT

The primary target of high-dose chemotherapy is the rapidly proliferating tumor cells. Chemotherapy, while beneficial in cancer treatment, also comes with significant side effects. In recent decades, in addition to classical treatment methods, new targeted molecular therapies have emerged, some of which are designed based on mathematical models. Metronomic chemotherapy is a method in which low doses of chemotherapy drugs are given continuously and regularly to treat cancer. This method specifically targets active endothelial cells in new blood vessels. These cells play a supportive role in the tumor and are therefore a suitable target for this therapy. Therefore, biomedical control engineering, based on mathematical modeling, can be a powerful tool for optimizing the treatment process and controlling tumor growth. By providing treatment protocols and adjusting and minimizing the dosage of chemotherapeutic drugs during patient treatment, treatment outcomes can be improved. In this paper, a nonlinear adaptive method for determining the chemotherapy dosage to control the considered model is proposed, relying on the validated mathematical model of lung cancer tumor growth developed by Hahnfeldt et al. The proposed model describes the interactions between endothelial cells, which form the inner lining of blood vessels, and tumor cells in a two-dimensional nonlinear dynamical system. The proposed approach in this research, utilizing a nonlinear model reference adaptive controller, has successfully achieved a significant reduction in both endothelial cell volume and tumor volume while substantially decreasing drug consumption. Simulation results demonstrate that the system variables converged to a safe range within approximately 19 days and continued to decrease until day 24. Ultimately, the volume of variables was reduced to approximately 1 mm³.

*Corresponding Author

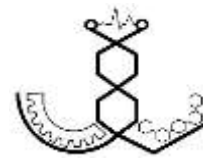
Address: Department of Electrical and Computer Engineering, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Postal Code: 5619911367

E-Mail: akbarimajd@uma.ac.ir

Tel: +98-45-31507539





کنترل تطبیقی غیرخطی مدل ریاضی رشد تومور سرطان ریه با استفاده از مهار رگ‌زایی

قاسمی، مهدی^۱ / اکبری مجد، عادل^{۲*} / کیا، سولماز^۳

- ^۱ - دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی برق و کامپیوتر، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۲ - استاد، گروه مهندسی برق و کامپیوتر، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۳ - استادیار، گروه فناوری‌های نوین، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین نمین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/ijbme.2024.2034314.1910

پذیرش: ۸ آبان ۱۴۰۳

بازنگری: ۱۴۰۳/۷/۲۴ - ۱۴۰۳/۸/۶

ثبت در سامانه: ۱۱ تیر ۱۴۰۳

چکیده

واژه‌های کلیدی

هدف اصلی شیمی‌درمانی با دوزهای بالا عمدتاً سلول‌های تکثیری تومور است. روش‌های شیمی‌درمانی در کنار مزایایی که دارند، دارای عوارض جانبی قابل توجهی نیز می‌باشند. در دهه‌های اخیر روش‌های درمانی مولکولی هدفمند جدیدی بر پایه‌ی مدل‌های ریاضی ظهور یافته است. شیمی‌درمانی مترونومیک روشی است که در آن از دوزهای کم داروهای شیمی‌درمانی به طور مداوم و منظم برای درمان سرطان استفاده می‌شود. این روش به طور خاص سلول‌های اندوتلیال فعال در رگ‌های خونی جدید که سلول‌ها نقش حمایتی از تومور دارند را هدف قرار می‌دهد. در این میان مهندسی کنترل زیست‌پزشکی با تکیه بر مدل‌سازی‌های ریاضی می‌تواند ابزاری قدرتمند برای بهینه‌سازی روند درمان و کنترل رشد تومور باشد و با ارائه‌ی پروتکل‌های درمانی و تنظیم و حداقل‌سازی دوز داروهای شیمی‌درمانی، به بهبود نتایج درمان کمک کند. در این مقاله بر مبنای مدل ریاضی معتبر هانفلد برای رشد تومور سرطان ریه، یک روش تطبیقی غیرخطی برای تعیین دوز شیمی‌درمانی ارائه شده است. مدل هانفلد اثرات متقابل بین سلول‌های اندوتلیال که لایه‌ی داخلی رگ‌های خونی را تشکیل می‌دهد و سلول‌های تومور را در یک سیستم دینامیکی غیرخطی توصیف می‌کند. رویکرد پیشنهادی در این پژوهش با بهره‌گیری از یک کنترل‌کننده‌ی تطبیقی غیرخطی مدل مرجع، توانسته است ضمن کاهش چشم‌گیر مصرف دارو، حجم سلول‌های اندوتلیال و حجم تومور را به طور قابل توجهی کاهش دهد. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که متغیرهای سیستم در مدت زمان تقریبی ۱۹ روز به محدوده‌ی امن رسیده و این روند کاهش‌ی تا روز ۲۴ ادامه یافته است. در نهایت، حجم متغیرها به حدود ۱ میلی‌متر مکعب کاهش پیدا کرده است.

کنترل تطبیقی
کنترل غیرخطی
درمان سرطان
ضد رگ‌زایی
شیمی‌درمانی
درمان مترونومیک

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی: گروه مهندسی برق و کامپیوتر، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

تلفن: ۰۹۸-۴۵-۳۱۵۰۷۵۳۹

پست الکترونیک: akbarimajd@uma.ac.ir

کد پستی: ۵۶۱۹۹۱۱۳۶۷



۱- مقدمه

سرطان یکی از خطرناک‌ترین بیماری‌های عصر حاضر است که سالانه جان میلیون‌ها نفر را می‌گیرد. در سال ۲۰۲۰ حدود ۱۹/۳ میلیون نفر به سرطان مبتلا شده و ۹/۹ میلیون نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست داده‌اند. میزان ابتلا به سرطان در سراسر جهان در حال افزایش است. چنان‌چه پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۰ حدود ۲۹ میلیون نفر به سرطان مبتلا شوند، این مقدار نشان دهنده‌ی افزایش ۴۷ درصدی موارد ابتلا به سرطان نسبت به سال ۲۰۲۰ است [۱]. از این رو تحقیق و توسعه‌ی روش‌های درمان سرطان از مهم‌ترین اهداف علم پزشکی به شمار می‌رود. در میان روش‌های موجود برای مقابله با سرطان می‌توان به روش‌های درمان کلاسیک شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی اشاره کرد [۲]. در جراحی، سلول‌های تومور می‌تواند به طور کامل برداشته شود، در حالی که در شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی تنها بخشی از سلول‌های تومور از بین می‌رود. پس از برداشتن سرطان با جراحی، ممکن است از شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی برای جلوگیری از بازگشت سرطان استفاده شود. شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در کنار مزایایی که در درمان سرطان دارند، دارای عوارض جانبی قابل توجهی نیز می‌باشند [۳]. طی فرایند شیمی‌درمانی، داروهای سیتوتوکسیک نه تنها سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند، بلکه برخی از سلول‌های سالم بدن مانند سلول‌های خون، مغز استخوان و فولیکول‌های مو را نیز به شدت تحت تاثیر قرار داده و از بین می‌برند [۴]. به همین دلیل شیمی‌درمانی می‌تواند عوارض جانبی خاص و جبران‌ناپذیری را برای بیمارانی که از آن برای درمان سرطان استفاده می‌کنند به همراه داشته باشد. ریزش مو، خستگی، حالت تهوع و استفراغ شایع‌ترین عوارض شیمی‌درمانی است. شدت و نوع عوارض جانبی در هر بیمار می‌تواند متفاوت باشد حتی ممکن است برخی از بیماران هیچ‌گونه عارضه‌ی جانبی را تجربه نکنند [۵]. در نتیجه ارزیابی دقیق مقادیر دوز شیمی‌درمانی در طول درمان مهم است. از طرف دیگر تنوع جمعیت سلول‌های سرطانی و مقاومت‌های طبیعی و اکتسابی آن‌ها در برابر دارو، از دلایل اصلی شکست بسیاری از درمان‌های سرطان به روش شیمی‌درمانی است [۶]. تعداد موارد ابتلا به سرطان و مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای با درآمد پایین و متوسط به سرعت در حال افزایش است. در حال حاضر ۷۰ درصد از فوت‌های ناشی از سرطان در کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ داده و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۳۰ به ۷۵ درصد برسد [۷]. بنابراین توسعه و به کارگیری روش‌های درمانی موثر، کم‌عارضه و مقرون به

صرفه برای بیماران و جوامع با درآمد پایین و متوسط، ضروری است. در دهه‌های اخیر علاوه بر روش‌های درمان کلاسیک، روش‌های درمانی مولکولی هدفمند جدیدی نیز ظهور یافته که برخی از آن‌ها بر پایه‌ی مدل‌های ریاضی طراحی شده است [۸]. بین اهداف و نحوه‌ی عمل‌کرد درمان‌های کلاسیک و مولکولی هدفمند سرطان، تفاوت‌های اساسی وجود دارد به طوری که طی درمان به روش‌های مولکولی هدفمند، هدف رساندن دارو به ژن‌ها یا پروتئین‌های خاصی است که تنها در سلول‌های سرطانی یا محیط اطراف آن‌ها وجود داشته و رشد سرطان را تسریع می‌بخشند. در این روش بر خلاف روش‌های کلاسیک، سلول‌های سالم بدن از آسیب‌های احتمالی دارو مصون می‌مانند [۹]. ضد‌رگ‌زایی نیز از روش‌های نوین درمان مولکولی هدفمند بوده که در سال‌های اخیر پیش‌رفت‌های قابل توجهی در زمینه‌ی درمان سرطان داشته و توسط پژوهش‌گران توسعه یافته است [۸]. رگ‌های خونی جدید از رگ‌های موجود توسعه می‌یابند. این فرایند که مفهوم رگ‌زایی را می‌رساند [۱۰]، نقش مهمی در تکامل طبیعی بدن داشته و اساس چندین فرایند مهم فیزیولوژیک از قبیل رشد و نمو جنین، تشکیل جفت و ترمیم زخم است [۱۱]. رگ‌زایی طی فرایندی پیچیده، ظریف و کنترل شده، تعادل دقیقی بین عوامل محرک و مهارکننده ایجاد کرده و توسط سیگنال‌های محیطی تنظیم می‌شود [۱۲]. در بعضی بیماری‌ها از جمله سرطان، رگ‌زایی یا آنژیوژنز رشد و توسعه‌ی تومور را تسهیل کرده و در نتیجه می‌تواند اثر به شدت مخربی بر بدن بیمار به همراه داشته باشد [۱۳]. سلول‌های تومور، جمعیتی از سلول‌های میزبان هستند که توانایی تنظیم تکثیر خود را از دست داده‌اند و به همین دلیل به مقدار نامحدود تکثیر می‌شوند. بافت تومور قادر است مواد غذایی و اکسیژن کافی را تا محدوده‌ی ۱ تا ۲ میلی‌متر از طریق انتشار ساده تامین کند [۱۴]. ادامه‌ی رشد اولیه‌ی تومور و گسترش آن وابسته به خون‌رسانی کافی به منطقه‌ی تومور است [۱۵]. فرایند رگ‌زایی با تامین خون و مواد مغذی مورد نیاز برای تومور، رشد و گسترش آن را فراتر از محدوده‌ی اولیه‌ی آن ممکن می‌سازد. چنان‌چه در روند رگ‌زایی تومور اختلالی ایجاد شود، مواد مغذی و اکسیژن لازم برای سلول‌های تومور تامین نخواهد شد و سرعت رشد تومور ممکن است کاهش یافته یا متوقف شود [۱۶]. به این ترتیب اگر بتوان طی درمان به روش ضد‌رگ‌زایی، از رگ‌زایی تومور بدخیم جلوگیری به عمل آورد، می‌توان مانع از رشد و توسعه‌ی سرطان شد. البته استفاده از روش‌های درمانی مبتنی بر رگ‌زایی به تنهایی برای درمان سرطان تایید نشده، با این حال مطالعات نشان داده است که ترکیب این روش



مدل‌های ریاضی متعددی وجود دارد که می‌تواند به درک بهتر از پیش‌بینی پاسخ تومور به درمان کمک کند. پژوهش‌ها روی رگ‌زایی تومور و مهار کننده‌های آن از اواسط دهه ۹۰ به طور جدی آغاز شده است. در سال ۱۹۹۹ هانفلد و هم‌کارانش مدل ریاضی مبتنی بر معادلات دیفرانسیل برای بررسی رشد تومور سرطان ریه تحت تاثیر مهار رگ‌زایی را ارائه کرده‌اند [۲۴]. در مقاله‌ی [۲۵] با بهره‌گیری از روش‌های هندسی نظریه‌ی کنترل بهینه، مدل هانفلد به عنوان یک مساله‌ی کنترل بهینه مورد تحلیل قرار گرفته است. هدف این پژوهش، تعیین چگونگی برنامه‌ریزی برای تجویز دوز مشخصی از مهار کننده‌های رگ‌زایی جهت دستیابی به حداکثر کاهش حجم تومور بوده است. در پژوهش [۸] کنترل کننده‌ی مقاوم H_∞ برای مدل مذکور طراحی شده است. این کنترل کننده به جهت کاهش حداکثری حجم تومور، ضمن تنظیم دوز داروی ضد رگ‌زایی، در برابر عدم قطعیت‌های مدل و پارامترها نیز مقاوم بوده است. در مقاله‌ی [۲۶] به صورت هم‌زمان سه رویکرد کنترل شامل کنترل پیش‌بین خطی، کنترل پیش‌بین غیرخطی و یک روش نوآورانه‌ی کنترل تطبیقی مبتنی بر تبدیل نقطه‌ی ثابت مقاوم^۱ مورد بررسی قرار گرفته است. در تحقیق [۲۷] با ادغام مهار کننده‌ی تزریق شده به مدل دینامیکی هانفلد که پیش‌تر در پژوهش [۲۸] طراحی شده و در مقالات [۲۹، ۳۰] مورد مطالعه قرار گرفته، از روشی نوین مبتنی بر چارچوب یادگیری تقویتی برای طراحی کنترل کننده‌ی حلقه بسته جهت تجویز داروی ضد رگ‌زایی استفاده شده است. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان داده است که با استفاده از این روش، تومور سرطانی با حداکثر دوز ۳۰ mg/kg.day از داروی مهار کننده، به حداقل حجم خود می‌رسد. در مقاله‌ی [۳۱] روشی برای کنترل سیستم هانفلد ارائه شده است که با استفاده از تکنیک‌های خطی‌سازی دقیق، ورودی را همواره مثبت نگه می‌دارد. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان داده است که با در نظر گرفتن دوره‌ی ۲۰۰ روزه‌ی درمان، در صورت استفاده از کنترل کننده‌ی ارائه شده در این مقاله، نیازی به اشباع خروجی کنترل کننده نیست. سطوح سرمی (سیگنال کنترلی) در کم‌تر از ۱۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم باقی می‌ماند و حتی می‌تواند به زیر مقدار مورد نیاز برای حفظ حالت پایدار حجم تومور (۱ میلی‌متر مکعب) برسند. با این حال در ازای این مزایا، سرعت کنترل و پس‌رفت تومور کندتر می‌شود. هم‌چنین در مطالعات [۳۲، ۳۳] با بهره‌گیری از مدل هانفلد به ارائه‌ی پروتکل‌های درمانی بهینه به منظور درمان سرطان پرداخته شده است.

با سایر روش‌های درمانی مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی می‌تواند به طور قابل توجهی اثربخشی درمان را افزایش داده و عوارض جانبی را نیز کاهش دهد [۱۷]. درمان‌های مولکولی هدفمند به جای نابودی کامل تومور، بر کنترل و تثبیت آن در یک وضعیت پایدار تمرکز دارند. این امر مستلزم به کارگیری اصول مهندسی کنترل است که می‌تواند با در نظر گرفتن بدن انسان به عنوان یک سیستم پیچیده، در توسعه‌ی درمان‌های مبتنی بر مدل نقشی کلیدی ایفا کند [۱۸].

مطالعات ریاضی و محاسباتی، پیش‌رفت و دست‌آوردهای چشم‌گیری در زمینه‌ی مدل‌سازی سرطان داشته‌اند. این پیش‌رفت‌ها به درک بهتر رفتار پیچیده‌ی سرطان کمک کرده و منجر به توسعه‌ی راه‌حل‌های درمانی فردی کارآمد و مقرون به صرفه شده است. مهندسی کنترل زیست‌پزشکی، رشته‌ای پرطرفدار در مهندسی بوده که در سال‌های اخیر رشد چشم‌گیری داشته است [۱۹]. یکی از زمینه‌های مهم پژوهش در مهندسی کنترل زیست‌پزشکی، بهینه‌سازی روند درمان سرطان با ارائه‌ی یک برنامه‌ی درمانی شخصی است [۲۰]. پژوهشگران با بهره‌گیری از علم مدل‌سازی ریاضی پدیده‌های زیستی و در نهایت تقریب رشد تومور، از روش‌های مهندسی کنترل برای جست‌وجوی سیستماتیک برنامه‌های تجویز دارو در میان میلیون‌ها روش ممکن استفاده می‌کنند [۲۱].

اگرچه کاربرد سرطان‌شناسی محاسباتی در مطالعه‌ی سرطان در عمل هنوز به اندازه‌ی کافی گسترده نشده است، اما پتانسیل قابل توجهی برای بهبود درمان‌های ضد سرطان دارد. روش‌های تجویز داروهای شیمی‌درمانی، متنوع است. دو روش متداول‌تر شامل حداکثر دوز قابل تحمل و شیمی‌درمانی مترونومیک است. روش مترونومیک به حداقل دوز موثر زیست‌شناختی یک عامل شیمی‌درمانی اشاره دارد که منجر به فعالیت ضد توموری می‌شود. این روش شامل تجویز دارو در دوزهای کاهش یافته و با فواصل زمانی منظم و مکرر است و به عنوان جایگزینی برای شیمی‌درمانی استاندارد با حداکثر دوز قابل تحمل استفاده می‌شود تا عوارض جانبی کاهش یابد. هدف اصلی شیمی‌درمانی با دوزهای بالا عمدتاً سلول‌های تکثیری تومور است، در حالی که شیمی‌درمانی مترونومیک به طور خاص سلول‌های اندوتلیال فعال در عروق خونی تازه شکل گرفته را هدف قرار می‌دهد، زیرا این سلول‌ها از تومور حمایت می‌کنند. به این ترتیب، ضد رگ‌زایی یکی از سازوکارهای مهم در شیمی‌درمانی مترونومیک است [۲۲، ۲۳]. جهت بررسی تکامل ضد رگ‌زایی تومور به عنوان یک سیستم دینامیکی و طراحی کنترل کننده‌ی مطلوب،

^۱ Robust Fixed Point Transformation

۱- با توجه به ماهیت غیرخطی ذاتی سیستم، از رویکرد صرفاً غیرخطی در طراحی کنترل کننده بهره گرفته شده که این امر منجر به ارتقای عمل کرد و کارایی کنترل کننده شده است.

۲- این روش در مقابل نایقینی‌ها مقاومت مناسبی داشته است.

۳- کاهش مطلوب سیگنال کنترلی که به عنوان داروی ورودی به بدن بیمار در نظر گرفته می‌شود، در طول دوره‌ی درمان مشاهده شده است.

۴- در یک محدوده‌ی زمانی کوتاه مشاهده شده است که سیگنال کنترلی تاثیر قابل توجهی در کاهش حجم متغیرها دارد به گونه‌ای که در مدت زمان کوتاه، متغیرها به وضعیت ایمن و پایدار رسیده‌اند.

در ادامه در بخش ۲ مدل ریاضی رشد تومور هانفلد بررسی شده است. در بخش ۳ پس از ارائه‌ی مقدماتی در مورد کنترل کننده‌های تطبیقی، کنترل کننده‌ی پیشنهادی طراحی شده و سپس کنترل کننده‌ی طراحی شده از نظر پایداری مورد تحلیل قرار گرفته است. در بخش ۴ نمودارها و نتایج شبیه‌سازی عددی ارائه شده و در نهایت بخش ۵ به جمع‌بندی بحث و نتیجه‌گیری اختصاص داده شده است.

۲- مدل ریاضی

۲-۱- معرفی مدل ریاضی

در فرایند رگ‌زایی پس از آن که اندازه‌ی تومور در حال رشد به چند میلی‌متر رسید، دیگر نمی‌تواند برای تامین مواد مغذی خود به رگ‌های خونی میزبان تکیه کند، بلکه باید سیستم خود را برای تامین خون توسعه دهد. این فرایند شامل یک تعامل پیچیده بین سلول‌های اندوتلیال که لایه‌ی داخلی رگ‌های خونی را تشکیل می‌دهند و سلول‌های تومور است. به این صورت که سلول‌های اندوتلیال فاکتورهای رشدی را تولید کرده که تکثیر جمعیت سلولی تومور را تحریک می‌کنند و در مقابل سلول‌های تومور فاکتورهایی را آزاد کرده که رگ‌زایی را تقویت می‌کنند [۳۷]. در مدل رشد تومور سرطان ریه‌ی توسعه یافته توسط هانفلد، این اثرات در یک سیستم دینامیکی مرتبه‌ی دو با حجم اولیه‌ی تومور (V) و ظرفیت حمل رگ‌های خونی (K) که به طور ضمنی با تعداد سلول‌های اندوتلیال متناسب است، به عنوان متغیرهای مدل ریاضی خلاصه می‌شوند [۲۵]. در این بخش به بررسی مدل ریاضی مورد نظر که در دانشکده‌ی پزشکی هاروارد با موفقیت در آزمایش‌های روی موش‌های مبتلا به سرطان ریه تایید شده، پرداخته شده است. این مدل غیرخطی با استفاده از روابط زیر تعریف می‌شود که پارامترهای مدل در جدول (۱) معرفی شده است.

در دهه‌های اخیر نظریه‌ی منسجم کنترل تطبیقی با بهره‌گیری از ابزارهای نظری کنترل غیرخطی توسعه یافته است. پیشرفت‌های نظری و دسترسی به محاسبات ارزان قیمت، زمینه‌های کاربردی متعددی را در حوزه‌های مختلف از جمله مهندسی پزشکی فراهم کرده است. کنترل کننده‌ی تطبیقی به گونه‌ای طراحی شده است که با تغییرات احتمالی در پارامترها و عدم قطعیت‌های موجود در دینامیک سیستم به طور خودکار سازگار شود [۳۴]. این ویژگی، کنترل کننده‌های تطبیقی را برای کاربرد در سیستم‌های پیچیده و غیرخطی مانند سیستم‌های زیستی که مدل‌سازی دقیق آن‌ها دشوار یا غیرممکن است، بسیار مناسب می‌کند. کنترل کننده‌های تطبیقی در مقایسه با کنترل کننده‌های معمولی از این جهت متمایز هستند که پارامترهای کنترلی آن‌ها قابل تغییر بوده و برای تنظیم به‌هنگام این پارامترها یک مکانیسم مبتنی بر سیگنال‌های سیستم وجود دارد. دو رویکرد اصلی به منظور طراحی کنترل کننده‌های تطبیقی وجود دارد. رویکرد اول، روش کنترل تطبیقی مدل مرجع بوده و رویکرد دوم به روش خودتنظیم معروف است [۳۴]. سیستم تطبیقی مدل مرجع از جمله کنترل کننده‌های تطبیقی مهم به شمار می‌رود. این سیستم را می‌توان به صورت یک سرو تطبیقی در نظر گرفت که در آن عمل کرد مطلوب توسط مدل مرجعی که به سیگنال فرمان پاسخ مطلوب را ارائه می‌دهد، تعیین می‌شود. این روش، رویکردی کارآمد برای مشخص کردن یک مساله‌ی سرو تلقی می‌شود [۳۵]. با وجود مزایای قابل توجه سیستم‌های تطبیقی در کاربردهای سیستم‌های غیرخطی و سیستم‌های پارامترهای نامعلوم، در مقالات منتشر شده به ندرت از روش‌های کنترل تطبیقی استفاده شده است.

در این مقاله با هدف بهبود نتایج پژوهش‌های پیشین، از کنترل تطبیقی مدل مرجع استفاده شده است. در این روش، خروجی سیستم با خروجی مدل مرجع مقایسه شده و کنترل کننده به منظور کاهش خطا بین خروجی‌ها طراحی می‌شود. بنابراین یک مکانیسم تطبیقی بین مدل مرجع و سیستم برای کاهش خطا فراهم می‌شود. سیستم‌های کنترل تطبیقی مدل مرجع را می‌توان با استفاده از دو رویکرد مستقیم و غیرمستقیم طراحی کرد. در رویکرد مستقیم، پارامترهای کنترل کننده بدون نیاز به شناسایی دقیق پارامترهای سیستم، تخمین زده می‌شوند. این روش از نظر محاسباتی ساده‌تر است [۳۶]. در این مقاله از روش تطبیقی مدل مرجع مستقیم برای کنترل رشد تومور مبتنی بر مدل ریاضی هانفلد استفاده شده است. برخی از مزایا و نتایج این مقاله نسبت به پژوهش‌های پیشین به شرح زیر است.



۲-۲- حالت‌های پایداری سیستم

دو حالت پایدار در مدل رابطه‌ی (۲) وجود دارد. در مورد حالت اول باید اشاره کرد که اولین معادله در رابطه‌ی (۲) نشان دهنده‌ی رشد گومپرتری تومور است به این معنی که رشد تومور در نهایت به یک حجم حداکثر (اشباع) می‌رسد. در این حالت حجم تومور و حجم سلول‌های اندوتلیال برابر است ($x_1=x_2$). پس از رسیدن به این حجم اشباع، تومور قادر به رشد بیش‌تر نبوده، اما ممکن است متاستازی رخ دهد.

در مورد حالت دوم باید اشاره کرد که در مقابل حالت اشباع، تومور می‌تواند به وضعیت فاقد رگ‌های خونی برسد، به این معنی که هیچ رگ خونی تغذیه‌کننده‌ای برای آن وجود نداشته و حجم تومور به حداقل می‌رسد. با استفاده از تحلیل حالت پایدار می‌توان مقدار مهارکننده‌ای را که برای حفظ تومور در حالت بدون رگ خونی مورد نیاز است، به دست آورد [۱۸].

مدل زیربنایی سیستم، یک سیستم دینامیکی مثبت است که سیگنال کنترل را همیشه مثبت نگه می‌دارد. شبیه‌سازی‌ها نشان داده است که اگر سیگنال ورودی صفر باشد (حالت اول پایداری)، مدل به حالت ثابتی با حجم تومور تقریباً ۱۷ هزار میلی‌متر مکعب رسیده و به عنوان شرایط اولیه‌ی سیستم در نظر گرفته می‌شود. این حالت بدترین سناریوی پایداری است. با توجه به این که درمان ضد رگ‌زایی، تومور را به طور کامل از بین نمی‌برد، هدف این است که حجم تومور به حدی کاهش یابد که به سلامت بیمار آسیب نرساند. باید توجه شود که سیستم (۲) دارای یک نقطه‌ی ناپایدار در حجم تومور صفر ($x_1=x_2=0$) است. بنابراین هدف کنترل نمی‌تواند کاهش حجم تومور به مقدار صفر باشد. توموری که حجم آن از ۱۰ میلی‌متر مکعب بیش‌تر نشود، در حالت پایدار ایمن است. بنابراین کافی است حجم تومور در این ناحیه نگه داشته شود [۳۸].

۳- طراحی کنترل کننده

۳-۱- کنترل کننده‌ی تطبیقی

انطباق به معنای سازگاری با یک موقعیت جدید است. استفاده از روش‌های کنترل تطبیقی برای سیستم‌هایی که پارامترهای آن‌ها با گذشت زمان تغییر می‌کنند یا سیستم‌هایی که در معرض نایقینی هستند، همواره به عنوان یک روش کارآمد مطرح بوده است [۳۹]. یک سیستم کنترل تطبیقی مانند دیگر سیستم‌های کنترل، وظیفه‌ی هدایت و تنظیم یک فرایند یا سیستم را بر عهده دارد اما وجه تمایز آن، قابلیت انطباق و خودتنظیمی در برابر تغییرات محیطی و پارامترهای ناشناخته یا متغیر با زمان است. این قابلیت با در نظر گرفتن عدم قطعیت

$$\begin{aligned} V' &= -\lambda_1 V \ln\left(\frac{V}{K}\right) \\ K' &= -\lambda_2 K + bV - dKV^{2/3} - \eta Kg(t) \\ g(t) &= \int_0^t c(t') \exp(-clr(t-t')) dt' \end{aligned} \quad (1)$$

جدول (۱) - معرفی متغیرها و پارامترها

متغیر / پارامتر	تعریف
V	حجم تومور
K	حجم سلول‌های اندوتلیال
g(t)	غلظت مهارکننده
C	نرخ تجویز مهارکننده
λ_1	نرخ رشد تومور
λ_2	نرخ خودانحطالی عروق عمل‌کردی
B	توانایی تومور برای ایجاد عروق جدید
D	نرخ خودانحطالی عروق ایجاد شده
η	نرخ توقف رشد عروق تومور توسط مهارکننده
Clr	نرخ پاک‌سازی

مدل اصلی هانفلد در چندین مطالعه مورد بازنگری قرار گرفته و بهبود یافته است. یکی از مهم‌ترین تغییرات، درمان به روش تزریق مداوم بوده که در آن میزان ورودی (مقدار تزریق مهارکننده) با غلظت مهارکننده‌ی تجویز شده در سطح سرم هماهنگی داشته است. به عبارت دیگر، مقدار تزریق مهارکننده با سطح مهارکننده در سرم هم‌خوانی داشته است [۱۸]. این تغییرات منجر به حذف رابطه‌ی سوم از رابطه‌ی (۱) شده است.

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\lambda x_1 \ln\left(\frac{x_1}{x_2}\right) \\ \dot{x}_2 &= bx_1 - dx_1^{2/3} x_2 - \eta x_2 g(t) \\ y &= x_1 \end{aligned} \quad (2)$$

در این رابطه x_1 و x_2 حجم تومور و حجم سلول‌های اندوتلیال بر حسب میلی‌متر مکعب است. خروجی سیستم (y) نیز برابر با حجم تومور بوده که هدف سیستم کنترل کاهش این متغیر است. مقادیر عددی مورد نیاز برای شبیه‌سازی‌ها در تحقیق هانفلد و هم‌کارانش روی موش‌های مبتلا به سرطان ریه در جدول (۲) ارائه شده است. در این مقاله از مقادیر عددی موجود در جدول (۲) به عنوان پارامترهای مدل استفاده شده است.

جدول (۲) - مقادیر پارامترهای مدل ریاضی تومور [۲۴]

پارامتر	مقدار	واحد
Λ	۰/۱۹۲۱	1/day
B	۵/۸۵	1/day
d	۰/۰۰۸۷۳	day.mm ²
η	۰/۶۶	kg/day.mg

به تدریج به صفر میل کند استفاده می‌کند. در مقاله‌ی حاضر از کنترل کننده‌ی تطبیقی مدل مرجع غیرخطی مستقیم [۴۱] برای کنترل مدل رابطه‌ی (۲) استفاده شده است. این کنترل کننده‌ها مزایای زیادی نسبت به روش‌های کنترلی کلاسیک ارائه می‌کنند. علاوه بر سهولت در طراحی، این کنترل کننده‌ها می‌توانند بدون نیاز به مدل دقیقی از فرایند عمل کنند. این ویژگی برای سیستم‌های پیچیده و غیرخطی مانند سیستم‌های زیستی که مدل‌سازی دقیق آن‌ها دشوار یا غیرممکن بوده، مناسب است. قابلیت انطباق با تغییرات پارامترهای سیستم، مزیت دیگر این نوع کنترل کننده است که پایداری و عمل کرد مطلوب سیستم را در طول زمان تضمین می‌کند [۴۱].

رگ‌زایی در تومورها زمانی رخ می‌دهد که حجم آن‌ها به حدی بزرگ شود که دیگر نتوانند اکسیژن و مواد مغذی لازم را از رگ‌های خونی میزبان دریافت کنند. این حجم بحرانی که به نوع تومور و عروق اندام میزبان بستگی دارد، به طور دقیق مشخص نیست. در این مقاله فرض شده که این حجم بحرانی حداقل ۱ میلی‌متر مکعب است. هم‌چنین فرض شده که حجم رگ‌های خونی پشتیبان نیز بزرگ‌تر یا مساوی ۱ میلی‌متر مکعب است [۳۱]. متعاقباً برای ساده‌سازی عبارات مورد استفاده در طراحی کنترل کننده، مطابق با مقاله‌ی [۳۱] متغیرهای جدیدی در سیستم رابطه‌ی (۲) معرفی شده است.

$$\begin{aligned} z_1 &= \log(x_1) \\ z_2 &= \log(x_2) \end{aligned} \quad (3)$$

از آن‌جا که فرض شده مقادیر x_1 و x_2 کوچک‌تر یا مساوی ۱ میلی‌متر مکعب است، بنابراین متغیرهای جدید نیز غیرمنفی بوده و در نتیجه، مدل زیربنایی سیستم کماکان یک سیستم دینامیکی مثبت باقی می‌ماند. در نتیجه معادلات دیفرانسیل سیستم تبدیل شده به صورت زیر است.

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= \frac{1}{x_1} \dot{x}_1 = -\lambda(\log(x_1) - \log(x_2)) \\ \dot{z}_2 &= \frac{1}{x_2} \dot{x}_2 = b \frac{x_1}{x_2} - dx_1^{2/3} - \eta g \end{aligned} \quad (4)$$

پس از انجام اعمال ریاضی، معادلات دیفرانسیل سیستم در متغیرهای جدید به صورت رابطه‌ی (۵) است.

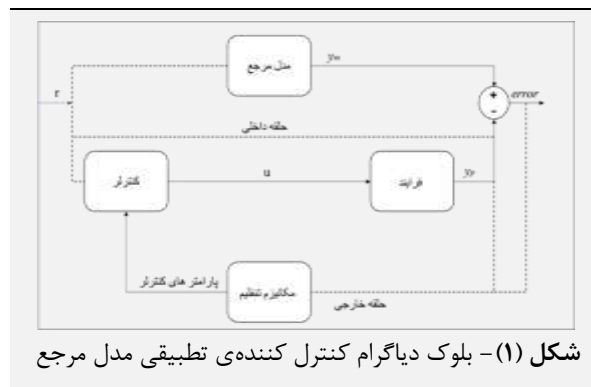
$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= -\lambda z_1 + \lambda z_2 \\ \dot{z}_2 &= be^{z_1 - z_2} - de^{2z_1/3} - \eta g \end{aligned} \quad (5)$$

در ادامه جهت کنترل سیستم رابطه‌ی (۵) با استفاده از روش کنترل تطبیقی مدل مرجع با رویکرد غیرخطی مستقیم، یک

سیستم انجام می‌شود. پارامترهای قابل تنظیم، پارامترهای تطبیقی نامیده شده و مکانیسم تنظیم آن‌ها که با معادلات ریاضی توصیف می‌شود، قانون تطبیقی نام دارد [۴۰].

۲-۳- کنترل کننده‌ی تطبیقی مدل مرجع

تنوع تکنیک‌های تطبیقی وابسته به نحوه‌ی پردازش لحظه‌ای اطلاعات برای تنظیم کنترل کننده و دستیابی به عمل کرد مطلوب است. هر یک از این روش‌ها با ویژگی‌های خاص خود، به دنبال بهینه‌سازی عمل کرد سیستم در شرایط متغیر و چالش برانگیز هستند. کنترل کننده‌ی تطبیقی مبتنی بر مدل مرجع برای ایجاد یک کنترل کننده‌ی حلقه بسته به کار می‌رود. این نوع کنترل کننده با مقایسه‌ی خروجی سیستم با یک پاسخ مرجع استاندارد، متغیرهای سیستم را به طور پویا تنظیم می‌کند [۴۰]. شکل (۱) نمایش دهنده‌ی یک نمودار بلوکی ساده از کنترل کننده‌ی تطبیقی مدل مرجع است. این سیستم شامل یک حلقه‌ی بازخورد معمولی که از ترکیب فرایند و کنترل کننده تشکیل شده و یک حلقه‌ی بازخورد دیگر که پارامترهای کنترل کننده را بر اساس بازخورد خطا تغییر می‌دهد است. پارامترها بر اساس اختلاف بین خروجی سیستم و خروجی مدل مرجع تنظیم می‌شوند. حلقه‌ی بازخورد معمولی به عنوان حلقه‌ی درونی شناخته شده، در حالی که حلقه‌ی تنظیم پارامتر، حلقه‌ی بیرونی نامیده می‌شود [۴۰].



۳-۳- طراحی کنترل کننده‌ی تطبیقی مدل مرجع

غیرخطی

در کنترل تطبیقی مستقیم بر خلاف کنترل غیرمستقیم نیازی به شناسایی سیستم نیست و سیستم خود را با توجه به سیگنال خطا که به عنوان اختلاف بین خروجی فرایند و پاسخ مرجع توصیف می‌شود تنظیم می‌کند. پارامترهای کنترل کننده به طور لحظه‌ای توسط قانون تطبیق به‌روزرسانی می‌شوند. قانون تطبیق از سیگنال خطا برای تنظیم پارامترها به نحوی که خطا

هم‌چنین روابط زیر نیز برقرار است.

$$\begin{aligned} A + BAK_z^T &= A_m \\ BAK_r^T &= B_m \end{aligned} \quad (13)$$

بنابراین دینامیک مطلوب به صورت رابطه‌ی (۱۴) است.

$$\begin{aligned} A_m &= \begin{bmatrix} -\lambda & \lambda \\ 0 & 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ -\eta \end{bmatrix} [1] [K_{z_1} \quad K_{z_2}] \\ &= \begin{bmatrix} -\lambda & \lambda \\ -\eta K_{z_1} & -\eta K_{z_2} \end{bmatrix} \\ B_m &= \begin{bmatrix} 0 \\ -e \end{bmatrix} [1] [K_{r_1} \quad K_{r_2}] = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ -\eta K_{r_1} & -\eta K_{r_2} \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (14)$$

خطای ردیابی و دینامیک خطا نیز مطابق روابط زیر است.

$$e(t) = z(t) - z_m(t) \quad (15)$$

$$\dot{e}(t) = \dot{z}(t) - \dot{z}_m(t) = A_m e + B\Lambda(\Delta K_z^T z + \Delta K_r^T r + \Delta \theta^T \Phi(z)) \quad (16)$$

تابع لیاپانوف به صورت رابطه‌ی (۱۷) قابل تعریف است.

$$\begin{aligned} V(e, \Delta k_z, \Delta k_r, \Delta \theta) &= e^T P e \\ &+ \text{trace}(\Delta K_z^T \Gamma_z^{-1} \Delta k_z | \Lambda |) \\ &+ \text{trace}(\Delta K_r^T \Gamma_r^{-1} \Delta k_r | \Lambda |) \\ &+ \text{trace}(\Delta \theta^T \Gamma_\theta^{-1} \Delta \theta | \Lambda |) \end{aligned} \quad (17)$$

تابع لیاپانوف شامل بردار خطای e و هم‌چنین Γ_z , Γ_r , Γ_θ بوده که ماتریس‌های مثبت معین متقارن هستند. برای برقراری شرط پایداری لیاپانوف، P نیز باید یک ماتریس مثبت معین متقارن بوده و رابطه‌ی زیر برقرار باشد.

$$PA_m + A_m^T P = -Q \quad (18)$$

در این رابطه $Q=Q^T>0$ بوده و سپس این پارامتر برابر با ماتریس واحد در نظر گرفته شده است. چنان‌چه بتوان برای رابطه‌ی لیاپانوف جبری (۱۸) یک ماتریس P مثبت معین متقارن یافت، می‌توان نتیجه گرفت که سیستم پایدار است. به عبارت دیگر اگر ماتریس P مثبت معین متقارن باشد، خطای سیستم به مرور زمان به صفر میل می‌کند. در فرایند طراحی کنترل کننده، دانستن مقادیر دقیق k_z و k_r لازم نیست، بلکه مقادیر مطلوبی که شرایط پایداری هرویتز برای A_m و هم‌چنین شرایط رابطه‌ی (۱۲) را برآورده می‌کنند برای پارامترها کافی است. از همین رو می‌توان رابطه‌ی (۱۸) را به صورت رابطه‌ی (۱۹) در نظر گرفت.

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} \\ P_{22} & P_{21} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -\lambda & \lambda \\ -4\eta & -9\eta \end{bmatrix} \\ + \begin{bmatrix} -\lambda & \lambda \\ -4\eta & -9\eta \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} \\ P_{22} & P_{21} \end{bmatrix} &= - \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (19)$$

دوره‌ی درمانی مداوم به عنوان سیگنال ورودی به سیستم اعمال شده است. طراحی کنترل کننده با بازنویسی سیستم رابطه‌ی (۵) به صورت زیر انجام شده است.

$$\dot{z} = Az + B\Lambda(u - f(z)) \quad (6)$$

در این رابطه ماتریس‌های A و B ثابت هستند. ماتریس A روابط خطی بین متغیرهای سیستم را نشان داده و ماتریس B معلوم و نحوه‌ی تاثیر سیگنال ورودی بر سیستم را توصیف می‌کند. هم‌چنین Λ ماتریس قطری با عناصر مثبت، u ورودی کنترل و $f(z)$ تابع غیرخطی سیستم بوده و رابطه‌ی زیر برقرار است.

$$f(z) = \theta^T \Phi(z) \quad (7)$$

در این رابطه θ ماتریس ثابت نامعلوم و $\Phi(z)$ تابع پایه و معلوم است. مطابق رابطه‌ی (۶) می‌توان سیستم رابطه‌ی (۵) را به صورت رابطه‌ی (۸) بازنویسی کرد.

$$\dot{z} = \begin{bmatrix} -\lambda & \lambda \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ -\eta \end{bmatrix} [1] (u - be^{z_1 - z_2} - d\eta^{2z_1/3}) \quad (8)$$

سیستم مدل مرجع پایدار به شکل زیر در نظر گرفته شده است.

$$\dot{z}_m = A_m z + B_m \quad (A_m \text{ is Hurwitz}) \quad (9)$$

هدف کنترل، یافتن ورودی کنترلی است به گونه‌ای که اختلاف بین خروجی سیستم $z(t)$ و خروجی مدل مرجع مطلوب $z_m(t)$ به صفر میل کند.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|z(t) - z_m(t)\| = 0 \quad (10)$$

به این ترتیب سیگنال کنترل به صورت زیر است.

$$u = \hat{K}_z^T z + \hat{K}_r^T r + \hat{\theta}^T \Phi(z) \quad (11)$$

در این رابطه پارامترهای تطابق شامل \hat{K}_z , $\hat{\theta}$ و \hat{K}_r می‌باشد. برای دستیابی به دینامیک مطلوب سیستم با استفاده از کنترل بازخورد، مقادیر k_z و k_r باید به گونه‌ای انتخاب شوند که شرایط رابطه‌ی (۱۲) برقرار شود. نیازی به دانستن مقادیر دقیق k_z و k_r نیست، بلکه صرفاً وجود آن‌ها کافی است [۴۱]. سیستم حلقه بسته به صورت زیر است.

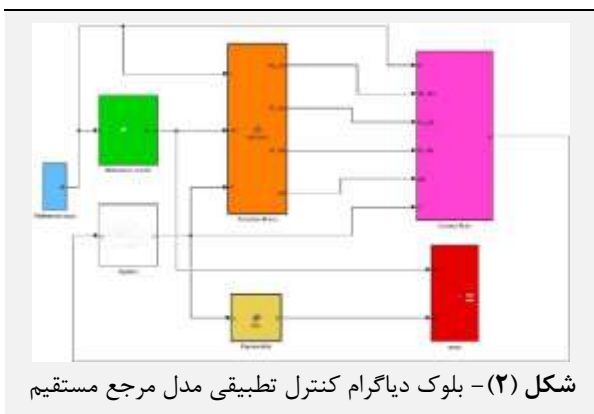
$$\dot{z} = (A + B\Lambda\hat{K}_z^T)z + B\Lambda(\hat{K}_r^T r + (\hat{\theta} - \theta)^T \Phi(z)) \quad (12)$$

مقادیر باقی خواهد ماند. از این رو \dot{z} دارای محدودیت است. بنابراین رابطه‌ی $\dot{e} = \dot{z} - \dot{z}_m$ برقرار بوده و ردیابی مجانبی برای سیستم در طول زمان حاصل شده است ($z(t) \rightarrow z_m$).

۴- نتایج شبیه‌سازی

۴-۱- شرایط اولیه‌ی شبیه‌سازی

مدل رشد تومور (رابطه‌ی ۲) و کنترل کننده (رابطه‌ی ۲۳) با استفاده از نرم‌افزار MATLAB/Simulink طراحی و پیاده‌سازی شده است. با توجه به شکل (۲)، بلوک‌های شبیه‌سازی شامل مدل مرجع (رابطه‌ی ۱۴)، سیستم تحت کنترل (رابطه‌ی ۵)، قوانین تطبیقی (رابطه‌ی ۲۲) که وظیفه‌ی تنظیم پارامترهای قانون کنترلی را بر عهده دارد و قانون کنترلی (رابطه‌ی ۲۴)، سیگنال کنترلی را بر اساس پارامترهای تطبیق تولید می‌کنند تا رفتار سیستم تحت کنترل به سمت مدل مرجع مطلوب هدایت شود. این بلوک‌ها برای طراحی قانون کنترلی به منظور مدیریت فرایند رابطه‌ی (۲) به کار گرفته شده‌اند. در حالت ورودی صفر (عدم تجویز دارو به بیمار) رشد متغیرها شامل حجم تومور و سلول‌های اندوتلیال مطابق شکل (۳) تا محدوده‌ی تقریبی ۱۷۳۴۰ میلی‌متر مکعب ادامه یافته است. در این حالت، مقادیر اولیه‌ی متغیرها برابر با این عدد تنظیم شده است. با در نظر گرفتن این که زمان شبیه‌سازی‌ها معادل طول دوره‌ی درمان بوده، این زمان برابر با ۱۰۰ روز در نظر گرفته شده است. در این مطالعه روند درمان به صورت مداوم با زمان نمونه‌برداری یک روز در نظر گرفته شده است. این روش شامل تجویز دارو در دوزهای پیوسته و با فواصل زمانی منظم و در نهایت تقلیل آن به کم‌ترین مقدار است.



در طراحی برنامه‌ی درمانی باید به دو نکته توجه کرد. اول این که اعمال ورودی منفی (حذف بازدارنده از بیمار) امکان‌پذیر نیست [۴۲]. دوم این که دوزهای بالای تزریقی ممکن است از حد تحمل بیمار خارج باشد و باعث عوارض جدی شود. اما

با استفاده از مقادیر جدول (۲) و حل معادله‌ی لیاپانوف (رابطه‌ی ۱۹) ماتریس P یک ماتریس مثبت معین به شکل زیر است.

$$P = \begin{bmatrix} 1.8317 & -0.7712 \\ -0.7712 & 0.4353 \end{bmatrix} \quad (20)$$

یکی از مزیت‌های اصلی این کنترل کننده، عدم نیاز به مدل دقیق از فرایند است. با این وجود، انتخاب قوانین تطبیقی (به‌روزرسانی آنلین پارامترها) باید به گونه‌ای باشد که مشتق زمانی تابع لیاپانوف در طول مسیرهای دینامیک خطا همواره منفی باشد. اکنون مشتق تابع لیاپانوف به صورت زیر قابل محاسبه است.

$$\dot{V}(e(t), \Delta k_z(t), \Delta k_r(t), \Delta \theta(t)) = \dot{e}^T(t) P e(t) \quad (21)$$

با جایگزینی $\dot{e}(t)$ از رابطه‌ی (۱۶) و نیز با استفاده از رابطه‌ی (۱۸) و در نهایت با انتخاب قوانین تطبیقی به صورت روابط (۲۲)، رابطه‌ی (۲۳) به دست آمده است [۳۶].

$$\begin{aligned} \dot{\hat{k}}_z &= -\Gamma_z z e^T P B \operatorname{sgn}(\Delta) \\ \dot{\hat{k}}_r &= -\Gamma_r r e^T P B \operatorname{sgn}(\Delta) \end{aligned} \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \dot{\hat{\theta}} &= -\Gamma_\theta \Phi(z) e^T P B \operatorname{sgn}(\Delta) \\ \dot{V}(e(t), \Delta k_z(t), \Delta k_r(t), \Delta \theta(t)) &= -e^T(t) Q e(t) \leq 0 \end{aligned} \quad (23)$$

با به کارگیری لم باربالات می‌توان نشان داد که این رابطه همواره منفی است. سیگنال‌های $e(t)$ و $\dot{e}(t)$ کران‌دار هستند پس مشتق دوم تابع لیاپانوف کران‌دار و مشتق اول پیوسته بوده و لذا سیستم پایدار است. باید توجه شود که در رابطه‌ی (۲۲) مقادیر Γ_z ، Γ_r ، Γ_θ و سرعت هم‌گرایی سیستم را تعیین می‌کنند. با توجه به شرایط حاکم بر سیستم، مقادیر مذکور قابل تنظیم می‌باشند [۴۱]. بر اساس رابطه‌ی (۱۱) و با در نظر گرفتن پارامترهای رابطه‌ی (۲۱) می‌توان قانون کنترلی را به صورت رابطه‌ی (۲۴) در نظر گرفت.

$$u = (-\Gamma_z z e^T P B) z + (-\Gamma_r r e^T P B) r + (-\Gamma_\theta \Phi(z) e^T P B) \Phi(z) \quad (24)$$

در فرایند طراحی کنترل کننده، از انتگرال‌گیری پارامترهای تطبیقی جهت دست‌یابی به سیگنال کنترلی رابطه‌ی (۲۴) استفاده شده است. سیگنال‌ها در سیستم حلقه بسته محدود بوده و در طول زمان از یک مقدار مشخص فراتر نمی‌روند. با فرض محدودیت ورودی مرجع $r(t)$ در طول زمان، خروجی سیستم $z(t)$ و خروجی مدل مرجع مطلوب $z_m(t)$ نیز محدود است. در این شرایط سیگنال بازخورد کنترل تطبیقی u محدود است و در واقع بازخورد کنترل تطبیقی در محدوده‌ای خاص از



۴-۲-۱- تحلیل سیگنال کنترلی در غلظت اشباع ۲۵

میلی گرم بر کیلوگرم

مقدار بازدارنده به مدت ۴۵ روز در حالت اشباع باقی مانده و پس از آن، کاهش در غلظت بازدارنده مشاهده شده به گونه‌ای که در پایان دوره‌ی درمان (روز ۱۰۰-ام) این مقدار به ۸۶/۸ میلی گرم بر کیلوگرم تقلیل یافته است. حجم متغیرها طی ۳۶ روز به کم‌تر از ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش یافته است. این کاهش تا روز ۴۵ ادامه یافته و به حدود ۱ میلی گرم بر کیلوگرم رسیده است. در پایان دوره‌ی درمان، حجم تومور برابر با ۱/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم است.

۴-۲-۲- تحلیل سیگنال کنترلی در غلظت اشباع ۵۰

میلی گرم بر کیلوگرم

مقدار بازدارنده به مدت ۲۶ روز در حالت اشباع باقی مانده و پس از آن، کاهش در غلظت بازدارنده مشاهده شده به گونه‌ای که در پایان دوره‌ی درمان (روز ۱۰۰-ام) این مقدار به ۸/۸۶ میلی گرم بر کیلوگرم تقلیل یافته است. حجم متغیرها طی ۲۳ روز به کم‌تر از ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش یافته است. این کاهش تا روز ۲۸ ممتد بوده و به حدود ۱ میلی گرم بر کیلوگرم رسیده است. در پایان دوره‌ی درمان، حجم تومور برابر با ۱/۰۱ میلی گرم بر کیلوگرم است.

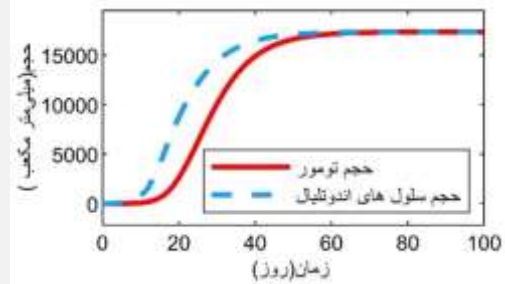
۴-۲-۳- تحلیل سیگنال کنترلی در غلظت اشباع ۷۵

میلی گرم بر کیلوگرم

مقدار بازدارنده به مدت ۲۰ روز در حالت اشباع باقی مانده و پس از آن، کاهش در غلظت بازدارنده مشاهده شده به گونه‌ای که در پایان دوره‌ی درمان (روز ۱۰۰-ام) این مقدار به ۸/۸۷ میلی گرم بر کیلوگرم تقلیل یافته است. حجم متغیرها طی ۱۹ روز به کم‌تر از ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش یافته است. این کاهش تا روز ۲۴ ممتد بوده و به حدود ۱ میلی گرم بر کیلوگرم رسیده است. در پایان دوره‌ی درمان، حجم تومور برابر با ۱/۱۲ میلی گرم بر کیلوگرم است.

شکل (۶) نشان می‌دهد که خطا یا همان اختلاف بین خروجی سیستم واقعی $Z(t)$ و خروجی مدل مرجع مطلوب $Z_m(t)$ با گذشت زمان به صورت فزاینده‌ای کاهش یافته و به صفر میل کرده است. در همین حالت اشباع ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم، برای بررسی نحوه‌ی هم‌گرایی متغیرهای سیستم، منحنی X_1 بر حسب X_2 در شکل (۷) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که متغیرهای حالت با مقادیر مثبت به صفر میل کرده که تاییدی بر پایداری مجانبی سیستم است.

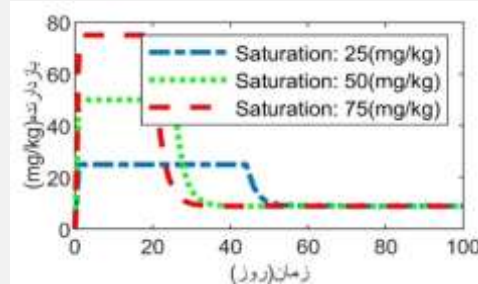
تحلیل سیگنال کنترلی نشان می‌دهد که در ابتدای تجویز، یک جهش ناگهانی در دوز دارو وجود دارد که بیمار می‌تواند آن را تحمل کند. با توجه به اهمیت کنترل دقیق دوز دارو و جلوگیری از عوارض جانبی دوزهای بالا، از سیستم اشباع برای محدود کردن دامنه‌ی سیگنال ورودی استفاده شده تا نتایج شبیه‌سازی در صورت استفاده در فازهای آزمایشگاهی نیز قابل اتکا باشد. در نتایج شبیه‌سازی چند سطح اشباع بررسی شده است.



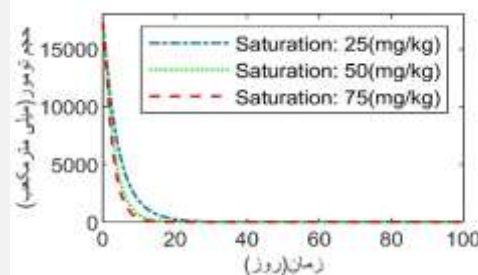
شکل (۳) - منحنی رشد متغیرها در واحد زمان بدون اعمال کنترل (درمان)

۴-۲-۴- طراحی برنامه‌ی درمان بر مبنای کنترل کننده

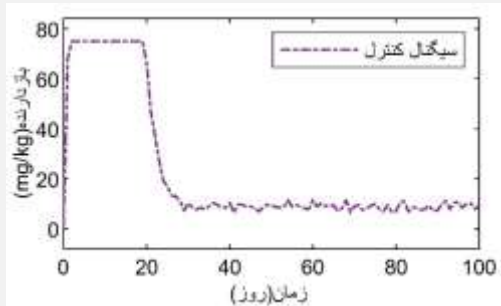
شکل (۴) روند برنامه‌ی درمان و سیگنال کنترلی را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که عمل کرد سیستم کنترل طراحی شده برای تنظیم دوز دارو، در سه سطح اشباع مختلف ۷۵، ۵۰ و ۲۵ mg/kg ارزیابی شده است. انتخاب این سطوح اشباع بر اساس مطالعات پیشین و با هدف کاهش بار درمانی بر بیمار و بهینه‌سازی هزینه‌ها انجام شده است. در ادامه به تحلیل رفتار سیستم با حضور هر کدام از سطوح اشباع پرداخته شده است.



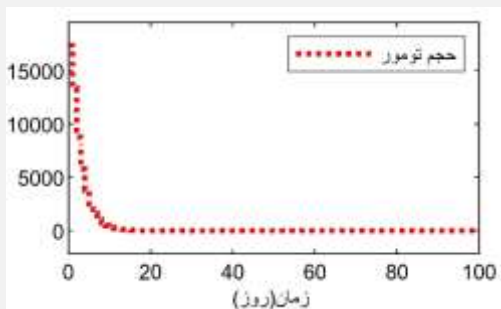
شکل (۴) - غلظت بازدارنده (سیگنال کنترل) در طول زمان



شکل (۵) - حجم متغیرها پس از اعمال سیگنال کنترلی (بازدارنده)



شکل (۸) - سیگنال کنترل در طول زمان (در مواجهه با اغتشاشات خارجی)

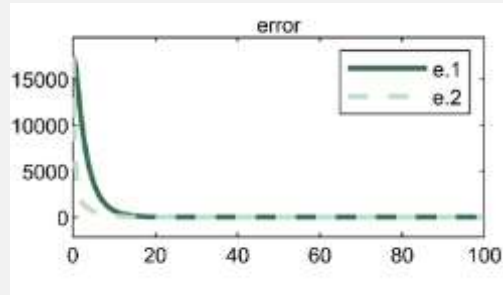


شکل (۹) - حجم متغیرها پس از اعمال سیگنال کنترلی (در شرایط اغتشاشات خارجی)

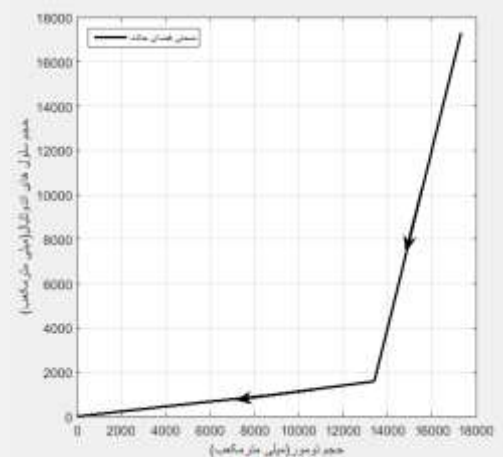
۵- نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

۱-۵- بحث

شیمی‌درمانی مترونومیک روشی است که در آن از دوزهای کم داروهای شیمی‌درمانی به طور مداوم و منظم برای درمان سرطان استفاده می‌شود. این روش به طور خاص سلول‌های اندوتلیال فعال در رگ‌های خونی جدید را هدف قرار می‌دهد. این سلول‌ها نقش حمایتی از تومور دارند و به همین دلیل هدف مناسبی برای این روش درمانی هستند. در همین راستا در این پژوهش رویکرد جدیدی مبتنی بر کنترل تطبیقی مدل مرجع مستقیم برای بهینه‌سازی و ارائه‌ی دستورالعمل درمانی ضد رگ‌زایی با هدف بهبود نتایج پیشین ارائه شده است. این رویکرد با تنظیم دوز دارو در طول درمان بیمار، به دنبال تعادل بین اثربخشی و عوارض جانبی بوده و همچنین با کاهش حداقل میزان داروی مصرفی، به دنبال کاهش هزینه‌های درمانی است. در مطالعه‌ی [۴۳] در مدت زمان ۴۰ روز حجم تومور به ۶۳ و در ۹۰ روز به ۲ میلی‌متر مکعب رسیده و در انتهای روند درمان، دوز مهار کننده به مقدار ۱۵/۰۶۸۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقلیل یافته است. در پژوهش [۴۴] در دوره‌ی ۱۲۰ روزه‌ی درمان، ابتدا دوز اشباع مهار کننده برابر با ۷۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت تقریباً ۳۰ روز تجویز شده و سپس به طور پیوسته به ۱۴/۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش یافته است. مطابق یافته‌های مطالعه‌ی [۸] استراتژی کنترل ارائه شده در کم‌تر از ۵۰ روز،



شکل (۶) - اختلاف بین خروجی سیستم واقعی و خروجی مدل مرجع مطلوب



شکل (۷) - منحنی فضای حالت متناظر با وجود اشباع ۷۵ mg/kg که به مبدا مختصات میل کرده و تاییدی بر پایداری مجانبی است

۴-۳- بررسی اثر نایقینی‌ها

قانون تطبیق طراحی شده به گونه‌ای است که پارامترهای کنترل کننده را به سرعت با تغییرات پارامترهای سیستم و اغتشاشات خارجی هماهنگ می‌کند. کنترل کننده‌ی مقاله‌ی حاضر حتی در مواجهه با عوامل ناخواسته مانند تداخل دارویی با بازدارنده‌ی شیمیایی اصلی یا نوسانات محیطی، توانایی حفظ عمل کرد مطلوب خود را داشته و از حالت تعادل خارج نشده است. برای بررسی کارایی سیگنال کنترل طراحی شده، این سیگنال در محدوده‌ی اشباع ۷۵ mg/kg قرار داده شده و با افزودن اغتشاش خارجی در سیگنال ورودی (تداخل دارویی) و نویز اندازه‌گیری به صورت نویز سفید (به عنوان عدم قطعیت)، عمل کرد سیستم ارزیابی شده است. شکل (۸) سیگنال کنترل (برنامه‌ی درمان) را در این سناریو نشان می‌دهد. نتایج نشان داده که حتی با افزایش ۱ mg/kg در دوز نهایی مهار کننده (در این شرایط دوز نهایی مهار کننده برابر با ۹/۲۶ mg/kg است)، مطابق شکل (۹) تمام متغیرهای سیستم به طور موثر کنترل شده و به محدوده‌ی امن رسیده است. در این سناریو حجم تومور در روز ۱۹ درمان به سطح ایمن رسیده است.

دقیق‌تری در مورد نتایج عددی این روش ارائه نشده، اما بر اساس مشاهدات گرافیکی، مقدار نهایی دوز مهار کننده تقریباً برابر با ۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم برآورد شده است. یافته‌های مقاله حاضر نشان می‌دهد که رویکرد ارائه شده قادر است ضمن کاهش طول دوره‌ی درمان، حجم تومور را به طور قابل توجهی در مدت کوتاه‌تری نسبت به مطالعات مقایسه شده کاهش دهد. این قیاس در جدول (۴) ارائه شده است. اطلاعات این جدول با دقت بالایی گردآوری شده، با این حال در برخی از پژوهش‌ها اطلاعات به طور کامل ارائه نشده و در نتیجه برخی از بخش‌های جدول تکمیل نشده است. کنترل‌کننده‌ی طراحی شده در این مقاله در شرایط اشباع ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تنها به مدت ۲۰ روز در این وضعیت باقی مانده و پس از آن کاهش مقدار بازدارنده مشهود است. متغیرهای سیستم نیز در مدت تقریبی ۱۹ روز به سطح ایمن رسیده است. این روند کاهش تا روز ۲۴ ادامه یافته و حجم متغیرها به حدود ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش پیدا کرده است. برای کاهش غلظت کلی دارو در سرم می‌توان از مقادیر اشباع پایین‌تر مانند ۵۰ یا ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده کرد. این موضوع نشان دهنده‌ی انعطاف‌پذیری بالای کنترل‌کننده در تطبیق با نیازهای درمانی مختلف است (این امر امکان کاهش مصرف داروی بازدارنده را فراهم می‌کند). در این شرایط باید توجه داشت که رسیدن متغیرهای مد نظر به سطوح ایمن، به زمان بیش‌تری نیاز دارد.

حجم تومور را به سطح نهایی زیر ۱۰۰ میلی‌متر مکعب کاهش داده است. در مقاله‌ی [۴۵] (در دو سناریوی مختلف) با در نظر گرفتن طول درمان ۵۰۰ روز و حداکثر دوز مهار کننده‌ی ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، حجم تومور در ۱۹۵ روز به ۹۳/۷ میلی‌متر مکعب رسیده است. در تحقیق [۲۶] به صورت هم‌زمان سه رویکرد کنترل شامل کنترل پیش‌بین خطی، کنترل پیش‌بین غیرخطی و یک روش نوآورانه‌ی کنترل تطبیقی مبتنی بر تبدیل نقطه‌ی ثابت مقاوم مورد بررسی قرار گرفته است. در مورد MPC خطی، بهترین نتایج با اشباع ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به دست آمده است. تومور در مدت ۴۵ روز به حجم ایمن زیر ۱۰ میلی‌متر مکعب رسیده است. برای شبیه‌سازی MPC غیرخطی، نتایج برای اشباع ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نظر گرفته شده است. در این روش، تومور در مدت زمان کوتاه‌تر ۳۱ روز به محدوده‌ی ایمن رسیده است. حجم نهایی تومور در این روش به مقدار ۰/۷ میلی‌متر مکعب کاهش یافته است. در آخرین شبیه‌سازی‌های انجام شده روی کنترل‌کننده‌ی RFPT مشخص شده که تنها اشباع ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم قابل اعمال است. این محدودیت به دلیل ناتوانی کنترل‌کننده در حفظ سیستم در محدوده‌ی هم‌گرایی، در صورت اعمال اشباع‌های بالاتر، اعمال شده است. با وجود این محدودیت، کنترل‌کننده‌ی RFPT از سایر انواع MPC در ردیابی مراجع متغیر با زمان پیشی گرفته است. اگرچه اطلاعات

جدول (۳) - نتایج شبیه‌سازی عددی پژوهش حاضر

کنترل کننده	مقدار اشباع (mg/kg)	حجم نهایی تومور (mm ³)	دوز نهایی مهار کننده (mg/kg)	طول دوره‌ی درمان
تطبیقی غیرخطی	۲۵	۱/۰۶	۸/۸۶	۱۰۰
	۵۰	۱/۰۱	۸/۸۶	
	۷۵	۱/۱۲	۸/۸۷	

جدول (۴) - مقایسه‌ی نتایج شبیه‌سازی عددی

مرجع	کنترل کننده	مقدار اشباع (mg/kg)	حجم نهایی تومور (mm ³)	دوز نهایی مهار کننده (mg/kg)	طول دوره‌ی درمان
[۲۶]	پیش‌بین (خطی)	۲۵	-	-	۱۰۰
	پیش‌بین (غیرخطی)	۲۵	۰/۷	≈۹	
	تطبیقی مبتنی بر تبدیل نقطه‌ی ثابت مقاوم (RFPT)	۲۵	-	≈۹	
[۴۳]	خطی ساز بازخورد	-	≈۲	۱۵/۰۶۸۲	۱۰۰
[۴۴]	رگولاتور خطی	۷۹	۱/۰۶۵	۱۴/۷	۱۲۰
[۸]	مدرن مقاوم	۵۰	-	۸/۸	۱۰۰
[۴۵]	مبتنی بر یادگیری تقویتی	۳۰	۰/۹۸ و ۰/۱۲	۱۵	۵۰۰

۵-۲- نتیجه‌گیری

درمان پیوسته به دلیل عدم وجود بازخورد برخط، به طور کامل قابل انجام نیست. با این حال بررسی مداوم روند درمان می‌تواند

درک بهتری را از ویژگی‌های کنترل‌کننده‌ها و عمل‌کرد آن‌ها در شرایط ایده‌آل ارائه دهد. در عمل می‌توان از نسخه‌ی گسسته‌ی سیگنال‌کنترلی به دست آمده در این روش به عنوان

- [10] A. A. Secord and S. Siamakpour-Reihani, "Chapter 5 - Angiogenesis," M. J. Birrer and L. B. T.-T. A. in G. C. Ceppi, Eds., Boston: Academic Press, 2017, pp. 79–109. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803741-6.00005-7>.
- [11] D.-B. Chen and J. Zheng, "Regulation of placental angiogenesis," *Microcirculation*, vol. 21, no. 1, pp. 15–25, Jan. 2014, doi: [10.1111/micc.12093](https://doi.org/10.1111/micc.12093).
- [12] U. Ledzewicz and H. Schättler, "Application of optimal control to a system describing tumor anti-angiogenesis," in *Proceedings of the 17th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS)*, Kyoto, Japan, 2006, pp. 478–484.
- [13] I. Zuazo-Gaztelu and O. Casanovas, "Unraveling the role of angiogenesis in cancer ecosystems," *Front Oncol*, vol. 8, p. 248, 2018.
- [14] M. J. Ansari et al., "Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors; a comprehensive review," *Cell Communication and Signaling*, vol. 20, no. 1, pp. 1–23, 2022.
- [15] S. Sadhukhan and S. K. Basu, "Avascular tumour growth models based on anomalous diffusion," *J Biol Phys*, vol. 46, pp. 67–94, 2020.
- [16] R. Lugano, M. Ramachandran, and A. Dimberg, "Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities," *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 77, pp. 1745–1770, 2020.
- [17] J. Ma and D. J. Waxman, "Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment," *Mol Cancer Ther*, vol. 7, no. 12, pp. 3670–3684, 2008.
- [18] J. Sapi, D. A. Drexler, I. Harmati, Z. Sapi, and L. Kovács, "Linear state-feedback control synthesis of tumor growth control in antiangiogenic therapy," in *2012 IEEE 10th International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMi)*, 2012, pp. 143–148. doi: [10.1109/SAMI.2012.6208945](https://doi.org/10.1109/SAMI.2012.6208945).
- [19] J. Enderle and J. Bronzino, *Introduction to biomedical engineering*. Academic press, 2012.
- [20] A. A. Alexander-Bryant, W. S. Vanden Berg-Foels, and X. Wen, "Bioengineering strategies for designing targeted cancer therapies," *Adv Cancer Res*, vol. 118, pp. 1–59, 2013.
- [21] M. Kuznetsov, J. Clairambault, and V. Volpert, "Improving cancer treatments via dynamical biophysical models," *Phys Life Rev*, vol. 39, pp. 1–48, 2021.
- [22] I. Lasheras Bujanda, "Theoretical and computational study of a mathematical model for cancer tumor growth, including chemotherapy," 2023.
- [23] O. Y. Basar, S. Mohammed, M. W. Qoronfleh, and A. Acar, "Optimizing cancer therapy: a review of the multifaceted effects of metronomic chemotherapy," *Front Cell Dev Biol*, vol. 12, p. 1369597, 2024.
- [24] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, and L. Hlatky, "Tumor development under angiogenic

مبنای طراحی فازهای آزمایشگاهی فرایند درمان استفاده کرد. زمینه‌های متعددی برای تحقیقات آتی وجود دارد که می‌تواند روش پیشنهادی را ارتقا دهد. از آن جا که دوز مداوم مهار کننده در این مطالعه به مقدار $8/8$ میلی گرم بر کیلوگرم تعیین شده است، می‌توان با بررسی روش‌های مختلف، دوز مداوم داروی ورودی به بدن بیمار را به منظور حداقل سازی عوارض جانبی و هزینه‌های درمان، بهینه‌سازی کرد. با در نظر گرفتن متغیرهای بیش تر در مدل ریاضی می‌توان دقت و کارایی روش را افزایش داد. انجام کارهای آزمایشگاهی نقشی اساسی در تایید اثربخشی و ایمنی یافته‌های پژوهش ایفا می‌کند. هرچند مدل هانفلد برای سرطان ریه توسعه داده شده و اعتبارسنجی شده است، اما با توجه به حلقه بسته بودن روش کنترلی، انتظار می‌رود روش مشابهی (با تغییر در تنظیمات پارامترها) را بتوان برای سایر انواع سرطان نیز به کار گرفت.

۶- مراجع

- [1] H. Sung et al., "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, 2021.
- [2] D. T. Debela et al., "New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives," *SAGE Open Med*, vol. 9, p. 20503121211034370, 2021.
- [3] L. Kovács et al., "Model-based angiogenic inhibition of tumor growth using modern robust control method," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 114, no. 3, pp. e98–e110, 2014.
- [4] E. Pérez-Herrero and A. Fernández-Medarde, "Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy," *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, vol. 93, pp. 52–79, 2015.
- [5] S. K. De, *Fundamentals of Cancer Detection, Treatment, and Prevention*. John Wiley & Sons, 2022.
- [6] U. Ledzewicz and H. Schättler, "Application of optimal control to a system describing tumor anti-angiogenesis," in *Proceedings of the 17th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS)*, Kyoto, Japan, 2006, pp. 478–484.
- [7] S. C. Shah, V. Kayamba, R. M. Peek Jr, and D. Heimburger, "Cancer control in low-and middle-income countries: is it time to consider screening?," *J Glob Oncol*, vol. 5, pp. 1–8, 2019.
- [8] L. Kovács et al., "Model-based angiogenic inhibition of tumor growth using modern robust control method," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 114, no. 3, pp. e98–e110, 2014.
- [9] A.-M. Tsimberidou, "Targeted therapy in cancer," *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 76, pp. 1113–1132, 2015.

- [35] K. J. Åström and B. Wittenmark, *Adaptive Control*. in *Dover Books on Electrical Engineering*. Dover Publications, 2008. [Online]. Available: https://books.google.com/books?id=L0m_CR-IK24C
- [36] E. Lavretsky, “Adaptive control: Introduction, overview, and applications,” in *Lecture notes from IEEE Robust and Adaptive Control Workshop*, 2008.
- [37] S. Ziyad and M. L. Iruela-Arispe, “Molecular Mechanisms of Tumor Angiogenesis,” *Genes Cancer*, vol. 2, no. 12, pp. 1085–1096, Dec. 2011, doi: 10.1177/1947601911432334.
- [38] B. Czako and L. Kovács, “Nonlinear Model Predictive Control Using Robust Fixed Point Transformation-Based Phenomena for Controlling Tumor Growth,” *Machines*, vol. 6, no. 4, 2018, doi: 10.3390/machines6040049.
- [39] I. D. Landau, R. Lozano, M. M’Saad, and A. Karimi, *Adaptive control: algorithms, analysis and applications*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [40] A. Shekhar and A. Sharma, “Review of model reference adaptive control,” in *2018 international conference on information, communication, engineering and technology (ICICET)*, IEEE, 2018, pp. 1–5.
- [41] E. Lavretsky, “Adaptive control: Introduction, overview, and applications,” in *Lecture notes from IEEE Robust and Adaptive Control Workshop*, 2008.
- [42] B. G. Czako, J. Sápi, and L. Kovács, “Optimal PID based computed torque control of tumor growth models,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 51, no. 4, pp. 900–905, 2018.
- [43] D. A. Drexler, J. Sápi, A. Szeles, I. Harmati, A. Kovács, and L. Kovács, “Flat control of tumor growth with angiogenic inhibition,” in *2012 7th IEEE International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, IEEE, 2012, pp. 179–183.
- [44] D. A. Drexler, L. Kovács, J. Sápi, I. Harmati, and Z. Benyó, “Model-based analysis and synthesis of tumor growth under angiogenic inhibition: a case study*,” *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 44, no. 1, pp. 3753–3758, 2011, doi: <https://doi.org/10.3182/20110828-6-IT-1002.02107>.
- [45] P. Yazdjerdi, N. Meskin, M. Al-Naemi, A.-E. Al Moustafa, and L. Kovács, “Reinforcement learning-based control of tumor growth under anti-angiogenic therapy,” *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 173, pp. 15–26, 2019.
- signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy,” *Cancer Res*, vol. 59, no. 19, pp. 4770–4775, 1999.
- [25] U. Ledzewicz and H. Schättler, “Antiangiogenic therapy in cancer treatment as an optimal control problem,” *SIAM J Control Optim*, vol. 46, no. 3, pp. 1052–1079, 2007.
- [26] B. Czako, J. Sápi, and L. Kovács, “Model-based optimal control method for cancer treatment using model predictive control and robust fixed point method,” in *2017 IEEE 21st International Conference on Intelligent Engineering Systems (INES)*, IEEE, 2017, pp. 271–276.
- [27] P. Yazdjerdi, N. Meskin, M. Al-Naemi, A.-E. Al Moustafa, and L. Kovács, “Reinforcement learning-based control of tumor growth under anti-angiogenic therapy,” *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 173, pp. 15–26, 2019.
- [28] U. Ledzewicz and H. Schättler, “A synthesis of optimal controls for a model of tumor growth under angiogenic inhibitors,” in *Proceedings of the 44th IEEE Conference on Decision and Control*, IEEE, 2005, pp. 934–939.
- [29] D. A. Drexler, J. Sápi, A. Szeles, I. Harmati, A. Kovács, and L. Kovács, “Flat control of tumor growth with angiogenic inhibition,” in *2012 7th IEEE International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, IEEE, 2012, pp. 179–183.
- [30] D. A. Drexler, L. Kovács, J. Sápi, I. Harmati, and Z. Benyó, “Model-based analysis and synthesis of tumor growth under angiogenic inhibition: a case study*,” *IFAC Proceedings Volumes*, vol. 44, no. 1, pp. 3753–3758, 2011, doi: <https://doi.org/10.3182/20110828-6-IT-1002.02107>.
- [31] D. A. Drexler, J. Sápi, and L. Kovács, “Positive nonlinear control of tumor growth using angiogenic inhibition,” *IFAC-PapersOnLine*, vol. 50, no. 1, pp. 15068–15073, 2017.
- [32] I. Lasheras Bujanda, “Theoretical and computational study of a mathematical model for cancer tumor growth, including chemotherapy,” 2023.
- [33] I. Alimirzaei and A. Malek, “Optimal Control of Anti-Angiogenesis and Radiation Treatments for Cancerous Tumor: Hybrid Indirect Solver,” *Journal of Mathematics*, vol. 2023, no. 1, p. 5554420, 2023.
- [34] J.-J. E. Slotine, “*Applied Nonlinear Control*,” PRENTICE-HALL google schola, vol. 2, pp. 1123–1131, 1991.