

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: June 2024

Revised: October 2024

Accepted: October 2024

KEYWORDS

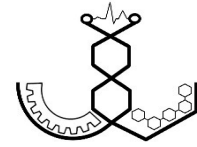
Adaptive control
Nonlinear Control
Cancer treatment
Anti angiogenic
Chemotherapy
Metronomic therapy

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	Tel	+98-914-8105281
E-Mail	akbarimajd@uma.ac.ir	Fax	-----



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

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

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

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: /ijbme.2024.2034314.191010.22041

پذیرش: ۸ آبان ۱۴۰۳

بازنگری: ۶ آبان ۱۴۰۳

ثبت در سامانه: ۱۱ تیر ۱۴۰۳

واژه‌های کلیدی	چکیده
کنترل تطبیقی کنترل غیرخطی درمان سرطان ضد رگ‌زایی شیمی درمانی درمان مترونومیک	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 پایه مدل‌های ریاضی ظهور یافته‌اند. 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 که سلول‌ها نقش حمایتی از تومور دارند 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 ارائه پروتکل‌های درمانی و تنظیم 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 لایه داخلی رگ‌های خونی را تشکیل می‌دهند و سلول‌های تومور را در یک سیستم دینامیکی غیرخطی توصیف می‌کند. رویکرد پیشنهادی در این پژوهش، با بهره‌گیری از یک کنترل‌کننده 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 19 روز به محدوده امن رسیده و این روند کاهشی تا روز 24 ادامه یافته است. در نهایت، حجم متغیرها به حدود 1 میلی‌متر مکعب کاهش پیدا کرده است.

*نویسنده‌ی مسئول

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

تلفن +98-914-8105281

۵۶۱۹۹۱۱۳۶۷

دورنگار -----

akbarimajd@uma.ac.ir

پست الکترونیک

1- مقدمه

سرطان یکی از خطرناک‌ترین بیماری‌های عصر حاضر است که سالانه جان میلیون‌ها نفر را می‌گیرد. در سال 2020، حدود 19.3 میلیون نفر به سرطان مبتلا شدند و 9.9 میلیون نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست دادند. میزان ابتلا به سرطان در سراسر جهان در حال افزایش است. چنانچه پیش‌بینی می‌شود تا سال 2040، حدود 29 میلیون نفر به سرطان مبتلا شوند، این مقدار نشان‌دهنده‌ی افزایش 47 درصدی موارد ابتلا به سرطان نسبت به سال 2020 است [1]. 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، که شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی می‌شود، اشاره کرد [2]. در جراحی، سلول‌های تومور می‌توانند به طور کامل برداشته شوند، در حالی که در شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی تنها بخشی از سلول‌های تومور از بین می‌روند. 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 [3]. 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 تأثیر قرار داده و از بین می‌برند [4]. 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 هستند. شدت و نوع عوارض جانبی در هر بیمار می‌تواند متفاوت باشد. حتی ممکن است برخی از بیماران هیچگونه عارضه‌ی جانبی را تجربه نکنند [5]. حاصل آنکه 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 [6]. 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، 70 درصد از فوت‌های ناشی از سرطان در کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ می‌دهد، و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال 2030 به 75 درصد برسد [7]. با این تفاصیل توسعه و به کارگیری روش‌های درمانی موثر، کم‌عارضه

و مقرون‌به‌صرفه 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 یافته‌اند که برخی از آن‌ها بر پایه مدل‌های ریاضی طراحی شده‌اند [8]. بین اهداف و نحوه 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 دارند و رشد سرطان را تسریع می‌کنند. در این روش، برخلاف روش‌های کلاسیک، سلول‌های سالم بدن از آسیب‌های احتمالی دارو مصون می‌مانند [9]. ضد‌رگ‌زایی نیز از روش‌های نوین درمان مولکولی هدفمند است که در سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه درمان سرطان داشته و توسط پژوهشگران توسعه یافته‌است [8]. رگ‌های خونی جدید از رگ‌های موجود توسعه می‌یابند، این فرایند که مفهوم رگ‌زایی را می‌رساند [10]، نقش مهمی در تکامل طبیعی بدن داشته و اساس چندین فرآیند مهم فیزیولوژیک از قبیل رشد و نمو جنین، تشکیل جفت و ترمیم زخم است [11]. رگ‌زایی طی فرآیندی پیچیده، ظریف و کنترل شده، تعادل دقیقی بین عوامل محرک و مهارکننده ایجاد کرده و توسط سیگنال‌های محیطی تنظیم می‌شود [12]. در بعضی بیماری‌ها از جمله سرطان، رگ‌زایی یا آنژیوژنز رشد و توسعه تومور را تسهیل کرده و در نتیجه می‌تواند اثر به شدت مخربی بر بدن بیمار به همراه داشته باشد [13]. 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 توموری قادر است مواد غذایی و اکسیژن کافی را تا محدوده 1 تا 2 میلی‌متر از طریق انتشار ساده تأمین کند [14]. ادامه رشد اولیه تومور و گسترش آن، وابسته به خون‌رسانی کافی به منطقه تومور است [15]. فرآیند رگ‌زایی با تأمین خون و مواد مغذی مورد نیاز برای تومور، رشد و گسترش آن را فراتر از محدوده اولیه‌اش ممکن می‌سازد. چنانچه در روند رگ‌زایی تومور اختلالی ایجاد شود، مواد مغذی و اکسیژن لازم برای سلول‌های توموری تأمین نخواهد شد و سرعت رشد تومور ممکن است کاهش یابد یا متوقف شود [16]. به این ترتیب اگر بتوان طی درمان به روش ضد رگ‌زایی، از رگ‌زایی تومور بدخیم جلوگیری به عمل آورد، می‌توان مانع از رشد و توسعه سرطان شد. البته استفاده از روش‌های درمانی مبتنی بر رگ‌زایی به تنهایی برای درمان سرطان تأیید نشده است، با این حال، مطالعات نشان



جهت بررسی تکامل ضد رگ‌زایی تومور به عنوان یک سیستم دینامیکی و طراحی کنترل‌کننده مطلوب، مدل‌های ریاضی متعددی وجود دارند که می‌توانند به درک بهتر از پیش‌بینی پاسخ تومور به درمان کمک کنند.

پژوهش‌ها بر روی رگ‌زایی تومور و مهارکننده‌های آن از اواسط دهه نود به طور جدی آغاز شد. در سال 1999، هانفلد و همکاران مدل ریاضی مبتنی بر معادلات دیفرانسیل برای بررسی رشد تومور سرطان ریه تحت تأثیر مهار رگ‌زایی ارائه کردند [24]. در [25]، با بهره‌گیری از روش‌های هندسی نظریه کنترل بهینه، مدل هانفلد را به عنوان یک مسئله کنترل بهینه مورد تحلیل قرار گرفت. هدف از آن پژوهش، تعیین چگونگی برنامه‌ریزی برای تجویز دوز مشخصی از مهارکننده‌های رگ‌زایی جهت دستیابی به حداکثر کاهش حجم تومور بود. در [8]، کنترل‌کننده مقاوم H_∞ برای مدل مذکور طراحی شد. این کنترل‌کننده به جهت کاهش حداکثری حجم تومور، ضمن تنظیم دوز داروی ضد رگ‌زایی در برابر عدم قطعیت‌های مدل و پارامترها نیز مقاوم بود. مقاله [26] به صورت همزمان سه رویکرد کنترل شامل کنترل پیش‌بین خطی، کنترل پیش‌بین غیرخطی و یک روش نوآورانه کنترل تطبیقی مبتنی بر تبدیل نقطه ثابت مقاوم¹ را مورد بررسی قرار داده است. در [27] با ادغام مهارکننده تزریق شده به مدل دینامیکی هانفلد، که پیش‌تر در [28] طراحی شده و در [29، 30] مورد مطالعه قرار گرفته بود، از روشی نوین که مبتنی بر چارچوب یادگیری تقویتی است، برای طراحی کنترل‌کننده حلقه بسته جهت تجویز داروی ضد رگ‌زایی استفاده شد. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان داد که با استفاده از این روش، تومور سرطانی با حداکثر دوز $30 \text{ mg/kg} \cdot \text{day}$ از داروی مهارکننده، به حداقل حجم خود می‌رسد. در [31]، روشی برای کنترل سیستم هانفلد ارائه می‌شود که با استفاده از تکنیک‌های خطی‌سازی دقیق، ورودی را همواره مثبت نگه می‌دارد. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که با در نظر گرفتن دوره 200 روزه درمان، در صورت استفاده از کنترل‌کننده‌ی ارائه‌شده در این مقاله، نیازی به اشباع خروجی کنترل‌کننده نیست. سطوح سرمی (سیگنال کنترلی) در کمتر از 13 میلی‌گرم بر کیلوگرم باقی می‌ماند و حتی می‌تواند به زیر مقدار مورد نیاز برای حفظ حالت پایدار حجم تومور (1 میلی‌متر مکعب) برسند. با این حال، در ازای این مزایا، سرعت کنترل و پسرقت تومور کندتر می‌شود. همینطور در مطالعات اخیر [32، 33] با بهره‌گیری از مدل هانفلد به دنبال ارائه پروتکل‌های درمانی بهینه به منظور درمان سرطان هستند.

داده‌اند که ترکیب این روش 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 [17]. درمان‌های مولکولی هدفمند به جای نابودی کامل تومور، بر کنترل و تثبیت آن در یک وضعیت پایدار تمرکز دارند. این امر مستلزم به‌کارگیری اصول مهندسی کنترل است که می‌تواند با در نظر گرفتن بدن انسان به عنوان یک سیستم پیچیده، در توسعه درمان‌های مبتنی بر مدل نقشی کلیدی ایفا کند [18].

مطالعات ریاضی و محاسباتی پیشرفت و دستاوردهای چشمگیری در زمینه مدل‌سازی سرطان داشته‌اند. این پیشرفت‌ها به درک بهتر رفتار پیچیده سرطان کمک کرده‌اند و منجر به توسعه راه‌حل‌های درمانی فردی کارآمد و مقرون به‌صرفه شده‌اند. مهندسی کنترل زیست‌پزشکی، رشته‌ای پرطرفدار در مهندسی است که در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است [19]. یکی از زمینه‌های مهم پژوهش در مهندسی کنترل زیست‌پزشکی، بهینه‌سازی روند درمان سرطان با ارائه یک برنامه درمانی شخصی می‌باشد [20]. پژوهشگران با بهره‌گیری از علم مدل‌سازی ریاضی پدیده‌های زیستی و در نهایت تقریب رشد تومور، از روش‌های مهندسی کنترل برای جستجوی سیستماتیک برنامه‌های تجویز دارو در میان میلیون‌ها روش ممکن استفاده می‌کنند [21].

اگرچه کاربرد سرطان‌شناسی محاسباتی در مطالعه سرطان در عمل هنوز به اندازه کافی گسترده نشده است، اما پتانسیل قابل توجهی برای بهبود درمان‌های ضد سرطان دارد. روش‌های تجویز داروهای شیمی‌درمانی، متنوع است. دو روش شناخته‌شده‌تر شامل حداکثر دوز قابل تحمل و شیمی‌درمانی مترونومیک است. شیمی‌درمانی مترونومیک به حداقل دوز مؤثر زیست‌شناختی یک عامل شیمی‌درمانی اشاره دارد که منجر به فعالیت ضد توموری می‌شود. این روش شامل تجویز دارو در دوزهای کاهش‌یافته 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 اندوتلیالی فعال در عروق خونی تازه شکل‌گرفته را هدف قرار می‌دهد، زیرا این سلول‌ها از تومور حمایت می‌کنند. به این ترتیب، ضد رگ‌زایی یکی از سازوکارهای مهم در شیمی‌درمانی مترونومیک است [22، 23].

¹ Robust Fixed Point Transformation

پژوهش‌های پیشین عبارت‌اند از: (1) با توجه به ماهیت غیرخطی ذاتی سیستم، از رویکرد صرفاً غیرخطی در طراحی کنترل‌کننده بهره گرفته شده است. این امر منجر به ارتقای عملکرد و کارایی کنترل‌کننده می‌شود. (2) در مقابل ناپیچینی‌ها مقاومت مناسبی از خود نشان می‌دهد. (3) کاهش مطلوب سیگنال کنترلی، که به عنوان داروی ورودی به بدن بیمار در نظر گرفته می‌شود، در طول دوره درمان مشاهده می‌شود. (4) در بازه زمانی کوتاه مشاهده می‌شود که سیگنال کنترلی تأثیر قابل توجهی در کاهش حجم متغیرها دارد به گونه‌ای که در مدت زمان کوتاه متغیرها به وضعیت ایمن و پایدار می‌رسند. در ادامه به ترتیب ذیل به بخش‌های دیگر مقاله می‌پردازیم: در بخش دوم، مدل ریاضی رشد تومور هانفلد بررسی می‌شود. در بخش سوم، پس از ارائه مقدماتی در مورد کنترل‌کننده‌های تطبیقی، کنترل‌کننده پیشنهادی طراحی شده است. سپس کنترل‌کننده طراحی شده از نظر پایداری مورد تحلیل قرار می‌گیرد. بخش چهارم نیز نمودارها و نتایج شبیه‌سازی عددی را نشان می‌دهد. در نهایت، جمع‌بندی بحث و نتیجه‌گیری در بخش پنجم ارائه شده است.

2- مدل ریاضی

1-2- معرفی مدل ریاضی

همانطور که اشاره شد طی فرایند رگ‌زایی، پس از آن که اندازه تومور در حال رشد به چند میلی‌متر رسید، دیگر نمی‌تواند برای تأمین مواد مغذی خود به رگ‌های خونی میزبان تکیه کند، بلکه باید سیستم خود را برای تأمین خون توسعه دهد. این فرایند شامل یک تعامل پیچیده بین سلول‌های اندوتلیال که لایه داخلی رگ‌های خونی را تشکیل می‌دهند، و سلول‌های تومور است. به این صورت که سلول‌های اندوتلیال فاکتورهای رشدی را تولید می‌کنند که تکثیر جمعیت سلولی تومور را تحریک کرده و در مقابل سلول‌های تومور فاکتورهایی را آزاد می‌کنند که رگ‌زایی را تقویت می‌کنند [37]. در مدل رشد تومور سرطان ریه توسعه‌یافته توسط هانفلد، این اثرات در یک سیستم دینامیکی مرتبه دو با حجم اولیه تومور (I) و ظرفیت حمل رگ‌های خونی (K) که به‌طور ضمنی با تعداد سلول‌های اندوتلیال متناسب است، به عنوان متغیرهای مدل ریاضی خلاصه می‌شوند [25]. در این بخش به بررسی مدل ریاضی مورد نظر که در دانشکده پزشکی هاروارد با موفقیت در آزمایش‌های روی موش‌های مبتلا به سرطان ریه تأیید شده است، می‌پردازیم این مدل غیرخطی با استفاده از معادلات زیر تعریف می‌شود:

در دهه‌های اخیر، نظریه منسجم کنترل تطبیقی با استفاده از ابزارهای نظری کنترل غیرخطی توسعه یافته است. پیشرفت‌های نظری و دسترسی به محاسبات ارزان‌قیمت، زمینه‌های کاربردی متعددی را در حوزه‌های مختلف، از جمله مهندسی پزشکی، فراهم کرده است. کنترل‌کننده تطبیقی به‌گونه‌ای طراحی می‌شود که با تغییرات احتمالی در پارامترها و عدم قطعیت‌های موجود در دینامیک سیستم به‌طور خودکار سازگار شود [34]. این ویژگی، کنترل‌کننده‌های تطبیقی را برای کاربرد در سیستم‌های پیچیده و غیرخطی، مانند سیستم‌های زیستی که مدل‌سازی دقیق آنها دشوار یا غیرممکن است، بسیار مناسب می‌کند. کنترل‌کننده‌های تطبیقی در مقایسه با کنترل‌کننده‌های 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 برای طراحی کنترل‌کننده‌های تطبیقی وجود دارد: نخست، روشی موسوم به روش کنترل تطبیقی مدل مرجع، و دیگری روشی است که به روش خودتنظیم معروف می‌باشد [34]. سیستم تطبیقی مدل مرجع از جمله کنترل‌کننده‌های تطبیقی مهم به شمار می‌رود. این سیستم را می‌توان به صورت یک سرو تطبیقی در نظر گرفت که در آن عملکرد مطلوب توسط مدل مرجعی که به سیگنال فرمان پاسخ مطلوب را ارائه می‌دهد، تعیین می‌شود. این روش، رویکردی کارآمد برای مشخص کردن یک مسئله سرو تلقی می‌شود [35]. با وجود مزایای قابل توجه سیستم‌های تطبیقی در کاربردهای سیستم‌های غیرخطی و سیستم‌های با پارامترهای نامعلوم، در بررسی مقالات منتشر شده به‌ندرت 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 روش مذکور، خروجی سیستم با خروجی مدل مرجع مقایسه شده و کنترل‌کننده به منظور کاهش خطا بین خروجی‌ها طراحی می‌شود. بنابراین، یک مکانیزم 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 کنترل‌کننده بدون نیاز به شناسایی دقیق پارامترهای سیستم تخمین زده می‌شوند. این روش از نظر محاسباتی ساده‌تر است [36]. این مقاله، از روش تطبیقی مدل مرجع مستقیم برای کنترل رشد تومور مبتنی بر مدل ریاضی هانفلد استفاده می‌شود. برخی از مزایا و نتایج موجود در این مقاله نسبت به



2-2- حالت های پایداری سیستم

دو حالت پایدار در مدل (2) وجود دارد.

حالت اول: اولین معادله در (2)، نشان‌دهنده‌ی رشد گومپرتزی تومور است، به این معنی که رشد تومور در نهایت به یک حجم حداکثر (اشباع) می‌رسد. در این حالت حجم تومور و حجم سلول های اندوتلیال برابر می‌باشند ($x_1 = x_2$). پس از رسیدن به این حجم اشباع، تومور قادر به رشد بیش‌تر نمی‌باشد، اما ممکن است متاستازی رخ دهد.

حالت دوم: در مقابل حالت اشباع، تومور می‌تواند به وضعیت فاقد رگ‌های خونی برسد، به این معنی که هیچ رگ‌خونی تغذیه‌کننده‌ای برای آن وجود ندارد 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 [18].

مدل زیربنایی سیستم، یک سیستم دینامیکی مثبت است که سیگنال کنترل را همیشه مثبت نگه می‌دارد. شبیه‌سازی‌ها نشان داده‌اند که اگر سیگنال ورودی صفر باشد (حالت اول پایداری)، مدل به حالت ثابتی با حجم تومور تقریباً 17 هزار میلی‌متر مکعب رسیده و به عنوان شرایط اولیه سیستم در نظر گرفته می‌شود. این حالت بدترین سناریوی پایداری خواهد بود. با توجه به اینکه درمان ضد رگ‌زایی تومور را به طور کامل از بین نمی‌برد، هدف این است که حجم تومور را به حدی کاهش دهیم که به سلامت بیمار آسیب نرساند. باید توجه شود سیستم (2) دارای یک نقطه ناپایدار در حجم تومور صفر (به طوری که $x_1 = x_2 = 0$) است. بنابراین، هدف کنترل نمی‌تواند کاهش حجم تومور به مقدار صفر باشد. توموری که حجم آن از 10 میلی‌متر مکعب بیشتر نشود، در حالت پایدار ایمن است. بنابراین، کافی است حجم تومور را در این ناحیه حفظ کنیم [38].

3- طراحی کنترل کننده

3-1- کنترل کننده 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 بوده‌است [39]. یک سیستم کنترل تطبیقی، همانند دیگر سیستم‌های کنترل، وظیفه‌ی هدایت و تنظیم یک فرایند یا سیستم را بر عهده دارد. اما وجه تمایز آن، قابلیت انطباق و

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

پارامترهای مدل در جدول (1) معرفی شده‌اند.

مدل اصلی هانفلد در چندین مطالعه مورد بازنگری و بهبود قرار گرفت. یکی از مهم‌ترین تغییرات، درمان به روش تزریق مداوم بود که در آن میزان ورودی (مقدار تزریق مهارکننده) با غلظت مهارکننده تجویز شده در سطح سرم هماهنگی داشت. به عبارت دیگر، مقدار تزریق مهارکننده با سطح مهارکننده در سرم همخوانی داشت [18]. این تغییرات منجر به حذف معادله سوم از معادله (1) شد:

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

توجه شود که x_1 و x_2 در (2) به ترتیب حجم تومور و حجم سلول‌های اندوتلیال بر حسب میلی‌متر مکعب را نشان می‌دهند. خروجی سیستم (y) نیز برابر با حجم تومور می‌باشد که هدف سیستم کنترل کاهش این متغیر است. مقادیر عددی مورد نیاز برای شبیه‌سازی‌ها، در تحقیق هانفلد و همکاران روی موش‌های مبتلا به سرطان ریه، مطابق جدول (2) ارائه شده‌است. در این مقاله، از مقادیر عددی موجود در جدول (2) به عنوان پارامترهای مدل، استفاده می‌شود.

جدول (1) - معرفی متغیرها و پارامترها

متغیرها و پارامترها	تعریف
V	حجم تومور
K	حجم سلول های اندوتلیال
$g(t)$	غلظت مهارکننده
C	نرخ تجویز مهارکننده
λ_1	نرخ رشد تومور
λ_2	نرخ خودانحلالی عروق عملکردی
B	توانایی تومور برای ایجاد عروق جدید
D	نرخ خودانحلالی عروق ایجاد شده
η	نرخ توقف رشد عروق تومور توسط مهارکننده
Clr	نرخ پاکسازی

جدول (2) - مقادیر متغیرها و پارامترها مدل ریاضی

تومور [24]

پارامتر	مقدار
A	0/1921 1/day
B	5/85 1/day
d	0/00873 day.mm ²
η	0/66 kg/day. Mg

پارامترهای کنترل‌کننده به صورت لحظه‌ای توسط قانون تطبیق به‌روز رسانی می‌شوند. قانون تطبیق از سیگنال خطا برای تنظیم پارامترها به نحوی که خطا به تدریج به صفر میل کند استفاده می‌کند. در مقاله حاضر، از کنترل‌کننده تطبیقی مدل مرجع غیرخطی مستقیم [41]، برای کنترل مدل (2) استفاده شده‌است. این نوع از کنترل‌کننده‌ها مزایای قابل توجهی نسبت به روش‌های کنترلی کلاسیک ارائه می‌کنند. علاوه بر سهولت در طراحی، کنترل‌کننده‌های مذکور می‌توانند بدون نیاز به مدل دقیقی از فرآیند عمل کنند. این ویژگی، برای سیستم‌های پیچیده و غیرخطی مانند سیستم‌های زیستی که مدل‌سازی دقیق آنها دشوار یا غیرممکن است، مناسب می‌باشد. قابلیت انطباق با تغییرات پارامترهای سیستم، مزیت دیگر این نوع کنترل‌کننده است که پایداری و عملکرد مطلوب سیستم را در طول زمان تضمین می‌کند [41].

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 می‌شود که این حجم بحرانی حداقل 1 میلی‌متر مکعب است. همچنین فرض می‌کنیم که حجم رگ‌های خونی پشتیبان نیز بزرگتر یا مساوی 1 میلی‌متر مکعب باشد [31]. متعاقباً برای ساده‌سازی عبارات مورد استفاده در طراحی کنترل‌کننده، مطابق با [31]، متغیرهای جدیدی در سیستم (2) معرفی می‌کنیم:

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

از آنجایی که فرض کرده‌ایم $x_1, x_2 \geq 1 \text{mm}^3$ می‌باشند، 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 می‌باشد:

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

پس از انجام اعمال ریاضی، معادلات دیفرانسیل سیستم در متغیرهای جدید به صورت (5) بدست می‌آیند:

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

در ادامه، جهت کنترل سیستم (5) با استفاده از روش کنترل تطبیقی مدل مرجع با رویکرد غیرخطی مستقیم، یک دوره درمانی مداوم به عنوان سیگنال ورودی به سیستم اعمال خواهد

خودتنظیمی در برابر تغییرات محیطی و پارامترهای ناشناخته یا متغیر با زمان است. این قابلیت با در نظر گرفتن عدم قطعیت سیستم انجام می‌شود. پارامترهایی که قابل تنظیم هستند، پارامترهای تطبیقی نامیده می‌شوند و مکانیزم تنظیم آن‌ها که با معادلات ریاضی توصیف می‌شود، قانون تطبیقی نامیده می‌شود [40].

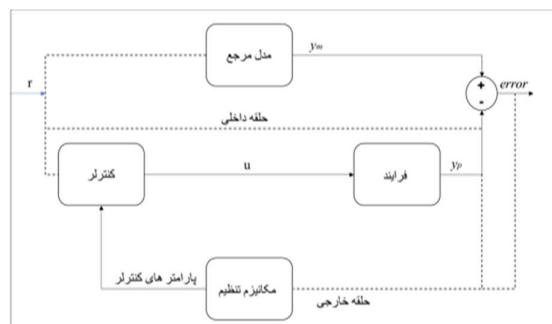
2-3- کنترل‌کننده تطبیقی مدل مرجع

تنوع تکنیک‌های تطبیقی در گرو نحوه‌ی پردازش لحظه‌ای اطلاعات برای تنظیم کنترل‌کننده و دستیابی به عملکرد مطلوب نهفته است. هر یک از این روش‌ها، با ویژگی‌های خاص خود، به دنبال بهینه‌سازی عملکرد سیستم در شرایط متغیر و چالش‌برانگیز هستند. کنترل‌کننده تطبیقی مبتنی بر مدل مرجع برای ایجاد یک کنترل‌کننده حلقه بسته به کار می‌رود. این نوع کنترل‌کننده با مقایسه خروجی سیستم با یک پاسخ مرجع استاندارد، متغیرهای سیستم را به طور پویا تنظیم می‌کند [40].

شکل (1) نمایش‌دهنده یک نمودار بلوکی ساده از کنترل‌کننده تطبیقی مدل مرجع است. این سیستم شامل یک حلقه بازخورد معمولی است که از ترکیب فرایند و کنترل‌کننده تشکیل شده است، و یک حلقه بازخورد دیگر که پارامترهای کنترل‌کننده را بر اساس بازخورد خطا تغییر می‌دهد. پارامترها بر اساس اختلاف بین خروجی سیستم و خروجی مدل مرجع تنظیم می‌شوند. حلقه بازخورد معمولی به عنوان حلقه درونی شناخته می‌شود، در حالی که حلقه تنظیم پارامتر حلقه بیرونی نامیده می‌شود [40].

3-3- طراحی کنترل‌کننده تطبیقی مدل مرجع غیرخطی

در کنترل تطبیقی مستقیم بر خلاف کنترل غیر مستقیم نیازی به شناسایی سیستم نیست، و سیستم خود را با توجه به سیگنال خطا که به عنوان اختلاف بین خروجی فرآیند و پاسخ مرجع توصیف می‌شود تنظیم می‌کند.



شکل (1) - بلوک دیاگرام کنترل تطبیقی مدل مرجع



تابع لیاپانوف را به صورت (17) تعریف می‌کنیم:

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

تابع لیاپانوف (17)، شامل بردار خطا e و همچنین $\Gamma_z, \Gamma_r, \Gamma_\theta$ است که ماتریس‌های مثبت معین متقارن می‌باشند. برای برقراری شرط پایداری لیاپانوف، P نیز باید یک ماتریس مثبت معین متقارن باشد به طوری که:

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

در 18، $Q = Q^T > 0$ می‌باشد، در ادامه این پارامتر را برابر با ماتریس واحد در نظر می‌گیریم. چنانچه بتوان برای معادله لیاپانوف جبری (18)، 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. همانطور که اشاره شد، در فرایند طراحی کنترل‌کننده دانستن مقادیر دقیق k_z و k_r لازم نیست، مقادیر مطلوبی که شرایط پایداری هرویتز را برای A_m و همچنین شرایط معادله (12) را برآورده می‌کنند، برای پارامترها کافی است. از همین رو می‌توان معادله (18) را به صورت (19) در نظر گرفت.

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

با حل معادله لیاپانوف جبری (19) (با در نظر گرفتن مقادیر جدول (2))، ماتریس P یک ماتریس مثبت معین خواهد بود:

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

همانطور که ذکر شد، یکی از مزیت‌های اصلی این کنترل‌کننده، عدم نیاز به مدل دقیق از فرآیند است. با این وجود، انتخاب قوانین تطبیقی (به‌روزرسانی آنلاین 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 می‌شود:

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

که با جایگزینی $\dot{e}(t)$ از (16) و نیز با استفاده از معادله (18) در نهایت با انتخاب قوانین تطبیقی به صورت:

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

شد. طراحی کنترل‌کننده با بازنویسی سیستم (5) به صورت زیر انجام می‌شود:

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

در معادله (6)، ماتریس‌های A و B ثابت هستند. ماتریس A روابط خطی بین متغیرهای سیستم را نشان می‌دهد. ماتریس B معلوم، و نحوه تاثیر سیگنال ورودی بر سیستم را توصیف می‌کند. Λ ماتریس قطری با عناصر مثبت می‌باشد. u ورودی کنترل و $f(z)$ تابع غیرخطی سیستم می‌باشد به طوری که:

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

θ ماتریس ثابت نامعلوم و $\Phi(z)$ تابع پایه و معلوم می‌باشد. مطابق (6)، می‌توان سیستم (5) را به صورت (8) بازنویسی کرد.

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

حال سیستم مدل مرجع پایدار را، به صورت زیر در نظر می‌گیریم:

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

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 برابر خواهد بود با:

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

که در آن 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 (12) برقرار شود، نیازی به دانستن مقادیر دقیق k_z و k_r نیست، بلکه صرفاً وجود آن‌ها کافی است [41]. سیستم حلقه بسته به شکل زیر حاصل می‌شود:

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

که می‌گیریم:

$$\begin{aligned} A + B \Lambda \hat{K}_z^T &= A_m \\ B \Lambda \hat{K}_r^T &= B_m \end{aligned} \quad (13)$$

می‌توان دینامیک مطلوب را به صورت (14) بیان کرد:

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

خطای ردیابی و دینامیک خطا مطابق زیر به دست می‌آیند:

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

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

نتیجه می شود [36]:

$$\dot{V}(e(t), \Delta k_z(t), \Delta k_r(r), \Delta \theta(t)) = -e^T(t) Q e(t) \leq 0 \quad (23)$$

با به کارگیری لم باربالات می توان نشان داد که همواره منفی است (سیگنال های $e(t)$ و $\dot{e}(t)$ کراندار هستند پس مشتق دوم تابع لیپانوف کراندار بوده و مشتق اول پیوسته و لذا سیستم پایدار است).

توجه شود که در (22)، مقادیر $\Gamma_\theta, \Gamma_r, \Gamma_z$ سرعت همگرایی سیستم را تعیین می کنند. با توجه به شرایط حاکم بر سیستم، مقادیر مذکور قابل تنظیم می باشند [41].

بر اساس معادله (11) و با در نظر گرفتن پارامترهای (21)، می توان قانون کنترلی را به صورت (24) 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 انتگرال گیری پارامترهای تطبیقی جهت دستیابی به سیگنال کنترلی (24) استفاده می شود. سیگنال ها در سیستم حلقه بسته محدود و در طول زمان از یک مقدار مشخص فراتر نمی روند. با فرض محدودیت ورودی مرجع $r(t)$ در طول زمان، خروجی سیستم $z(t)$ و خروجی مدل مرجع مطلوب $z_m(t)$ نیز محدود خواهند بود، در این شرایط سیگنال بازخورد کنترل تطبیقی u محدود است، به عبارت دیگر بازخورد کنترل تطبیقی در محدوده ای خاص از مقادیر باقی خواهد ماند. از این رو \dot{z} دارای محدودیت است (بنابراین معادله $\dot{z} = \dot{z} - \dot{z}_m$ برقرار است)، و ردیابی مجانبی برای سیستم در طول زمان حاصل شده است ($z(t) \rightarrow z_m$).

4- نتایج شبیه سازی

4-1- شرایط اولیه شبیه سازی

مدل رشد تومور (2) و کنترل کننده مطابق (23) با استفاده از نرم افزار *MATLAB/Simulink*، طراحی و پیاده سازی شده است.

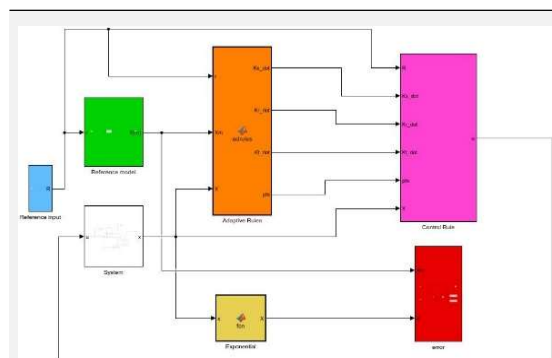
با توجه به شکل (2)، بلوک های شبیه سازی شامل: مدل مرجع (14)، سیستم تحت کنترل (5)، قوانین تطبیقی (22)، که وظیفه تنظیم پارامترهای قانون کنترلی را بر عهده دارد. قانون کنترلی (24)، سیگنال کنترلی را بر اساس پارامترهای تطبیق تولید می کند تا سیستم تحت کنترل، رفتارش را به سمت مدل مرجع مطلوب هدایت کند. این بلوک ها برای طراحی قانون کنترلی به منظور مدیریت فرایند (2) به کار گرفته می شوند. همانطور که ذکر شد، در حالت ورودی صفر (عدم تجویز دارو به بیمار)، رشد متغیرها، شامل حجم تومور و سلول های اندوتلیال مطابق شکل (3)، تا محدوده تقریبی 17340 میلی متر مکعب ادامه می یابد. در این حالت، مقادیر اولیه متغیرها برابر با این عدد تنظیم می شوند. با در نظر گرفتن اینکه زمان شبیه سازی ها معادل طول دوره درمان است، این زمان 100 روز در نظر گرفته می شود. در این مطالعه، روند درمان به صورت مداوم با زمان نمونه برداری 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 کم ترین مقدار است.

در طراحی برنامه درمانی باید به دو نکته توجه کرد: اول این که اعمال ورودی منفی (حذف بازدارنده از بیمار) امکان پذیر نیست [42]. دوم این که دوزهای بالای تزریقی ممکن است از حد تحمل بیمار خارج باشد و باعث عوارض جدی شود. اما تحلیل سیگنال کنترلی نشان می دهد که در ابتدای تجویز، یک جهش ناگهانی در دوز دارو وجود دارد که بیمار می تواند آن را تحمل کند. با توجه به اهمیت کنترل دقیق دوز دارو و جلوگیری از عوارض جانبی ناشی از دوزهای بالا، از سیستم اشباع برای محدود کردن دامنه سیگنال ورودی استفاده شده است. (تا نتایج شبیه سازی در صورت استفاده در فازهای آزمایشگاهی هم قابل اتکا باشد). در نتایج شبیه سازی چند سطح اشباع بررسی و مقایسه شده است.

4-2- طراحی برنامه درمان بر مبنای کنترل کننده

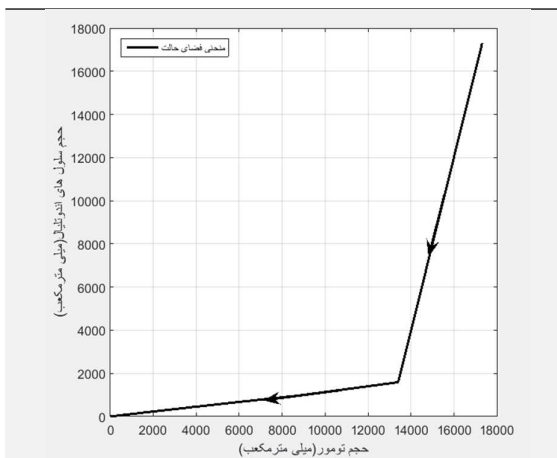
طراحی شده

شکل (4) روند برنامه درمان و سیگنال کنترلی را نشان می دهد. همان طور که در شکل (4) نشان داده شده است، عملکرد سیستم کنترل طراحی شده برای تنظیم دوز دارو، در سه سطح اشباع مختلف (25 mg/kg و 50 mg/kg ، 75 mg/kg) ارزیابی شده است. انتخاب این سطوح اشباع بر اساس مطالعات پیشین و با هدف کاهش بار درمانی بر بیمار و بهینه سازی هزینه ها انجام شده است. در ادامه به تحلیل رفتار سیستم با حضور هر کدام از سطوح اشباع می پردازیم:



شکل (2) - بلوک دیاگرام کنترل تطبیقی مدل مرجع

مستقیم

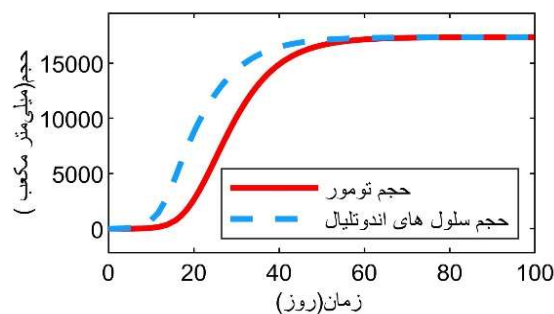


شکل (7) - منحنی فضای حالت متناظر با وجود اشباع 75 mg/kg که به مبدا مختصات میل کرده و تاییدی بر پایداری مجانبی است.

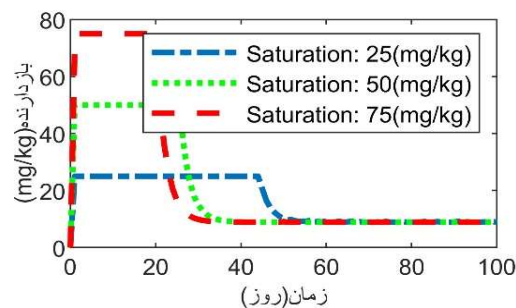
- تحلیل سیگنال کنترلی در غلظت اشباع 25 mg/kg : مقدار بازدارنده به مدت 45 روز در حالت اشباع باقی می‌ماند و پس از آن، کاهش در غلظت بازدارنده مشاهده می‌شود، به طوری که در پایان دوره درمان (روز 110)، این مقدار به 86.8 mg/kg تقلیل می‌یابد. حجم متغیرها طی 36 روز به کمتر از 10 mg/kg کاهش می‌یابد. این کاهش تا روز 45 ادامه می‌یابد و به حدود 1 mg/kg می‌رسد. در پایان دوره درمان، حجم تومور برابر با 1.06 mg/kg خواهد بود.

- تحلیل سیگنال کنترلی در غلظت اشباع 50 mg/kg : مقدار بازدارنده به مدت 26 روز در حالت اشباع باقی می‌ماند و پس از آن، کاهش در غلظت بازدارنده مشاهده می‌شود، به طوری که در پایان دوره درمان (روز 110)، این مقدار به 86.8 mg/kg تقلیل می‌یابد. حجم متغیرها طی 23 روز به کمتر از 10 mg/kg کاهش می‌یابد. این کاهش تا روز 28 ممتد و به حدود 1 mg/kg می‌رسد. در پایان دوره درمان، حجم تومور برابر با 1.01 mg/kg خواهد بود.

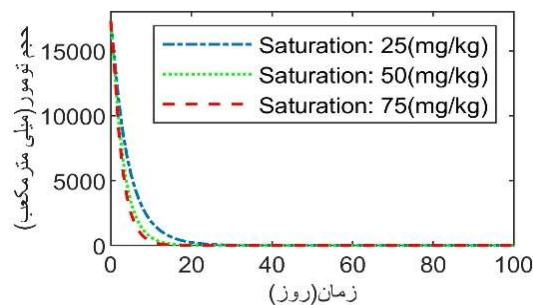
- تحلیل سیگنال کنترلی در غلظت اشباع 75 mg/kg : مقدار بازدارنده به مدت 20 روز در حالت اشباع باقی می‌ماند و پس از آن، کاهش در غلظت بازدارنده مشاهده می‌شود، به طوری که در پایان دوره درمان (روز 110)، این مقدار به 87.8 mg/kg تقلیل می‌یابد. حجم متغیرها طی 19 روز به کمتر از 10 mg/kg کاهش می‌یابد. این کاهش تا روز 24 ممتد و به حدود 1 mg/kg می‌رسد. در پایان دوره درمان، حجم تومور برابر با 1.12 mg/kg خواهد بود. شکل (6) نشان می‌دهد که خطا (اختلاف بین خروجی سیستم واقعی $z(t)$



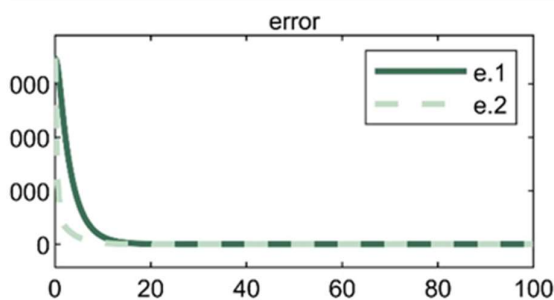
شکل (3) - منحنی رشد متغیرها در واحد زمان بدون اعمال کنترل (درمان)



شکل (4) - غلظت بازدارنده (سیگنال کنترل) در طول زمان

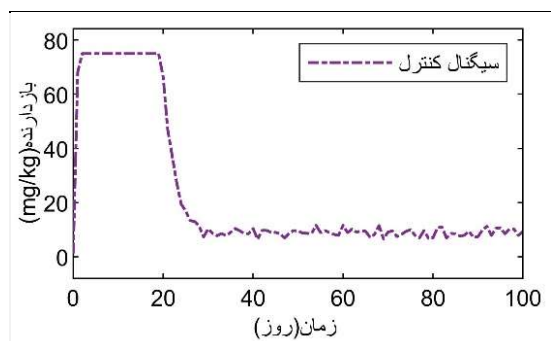


شکل (5) - حجم متغیرها پس از اعمال سیگنال کنترلی (بازدارنده)



شکل (6) - اختلاف بین خروجی سیستم واقعی و خروجی مدل مرجع مطلوب

عنوان عدم قطعیت)، عملکرد سیستم را ارزیابی کردیم شکل (8) سیگنال کنترل (برنامه درمان) را در این سناریو نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که حتی با افزایش 1 میلی‌گرم بر کیلوگرم در دوز نهایی مهارکننده مطابق شکل (9) (در این شرایط دوز نهایی مهارکننده برابر با 9.26mg/kg می‌باشد)، تمامی متغیرهای سیستم به طور مؤثر کنترل شده و به محدوده امن رسیدند. در این سناریو حجم تومور در روز 19 درمان، به سطح ایمن می‌رسد.



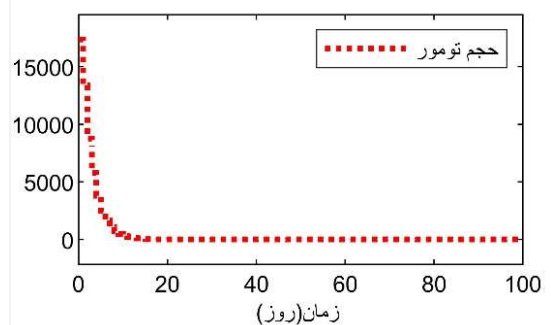
شکل (8) - سیگنال کنترل در طول زمان (در مواجهه با اغتشاشات خارجی)

5- نتیجه‌گیری و جمع بندی

5-1- 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 پژوهش صورت گرفته، رویکرد جدیدی مبتنی بر کنترل تطبیقی مدل مرجع مستقیم برای بهینه‌سازی و ارائه 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 می‌باشد. همچنین با کاهش حداقل میزان داروی مصرفی، به دنبال کاهش هزینه‌های درمانی نیز می‌باشد.

مطالعه [43]، در مدت زمان ۴۰ روز حجم تومور به ۶۳ میلی‌متر مکعب و در ۹۰ روز به ۲ میلی‌متر مکعب رسید، و در انتهای روند درمان، دوز مهارکننده به مقدار $15,0682$ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقلیل یافته بود. پژوهش [44]، در دوره 120 روزه درمان، ابتدا دوز اشباع مهارکننده 79 میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت تقریباً 30 روز تجویز می‌شود و سپس به طور پیوسته به 14.7 میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش می‌یابد. مطابق با یافته‌های مطالعه [8]، استراتژی کنترل ارائه شده در کمتر از 50 روز، حجم تومور را به سطح نهایی زیر 100 میلی‌متر مکعب کاهش می‌دهد. در [45]، (در دو سناریوی مختلف) با در نظر گرفتن طول درمان 500 روز و حداکثر دوز مهارکننده 30 میلی‌گرم بر کیلوگرم، حجم تومور در 195 روز به 93.7 میلی‌متر مکعب می‌رسد. در [26]، به صورت هم‌زمان سه رویکرد کنترل شامل کنترل پیش‌بین خطی، کنترل پیش‌بین غیرخطی و یک روش نوآورانه کنترل تطبیقی مبتنی بر تبدیل نقطه ثابت مقاوم را مورد بررسی قرار داده است. در مورد MPC خطی، بهترین



شکل (9) - حجم متغیرها پس از اعمال سیگنال کنترلی (در شرایط اغتشاشات خارجی)

خروجی مدل مرجع مطلوب $(z_m(t))$ ، با گذشت زمان به طور فزاینده‌ای کاهش یافته و به صفر میل می‌کند. در همین حالت اشباع 75mg/kg ، برای بررسی نحوه همگرایی متغیرهای سیستم، منحنی x_1 بر حسب x_2 در شکل (7) نشان داده شده است که مشخص است که متغیرهای حالت با مقادیر مثبت به صفر میل می‌کنند و تاییدی بر پایداری مجانبی سیستم است.

3-4- بررسی اثر نایقینی‌ها

قانون تطبیق طراحی شده به گونه‌ای است که پارامترهای کنترل‌کننده را به سرعت با تغییرات پارامترهای سیستم و اغتشاشات خارجی هماهنگ می‌کند.

کنترل‌کننده‌ی حاضر، حتی در مواجهه با عوامل ناخواسته‌ای مانند تداخل دارویی با بازدارنده شیمیایی اصلی یا نوسانات محیطی، توانایی حفظ عملکرد مطلوب خود را داشته و از حالت تعادل خارج نمی‌شود. برای بررسی کارایی سیگنال کنترل طراحی شده، آن را در محدوده اشباع 75 میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار داده و با افزودن اغتشاش خارجی در سیگنال ورودی (تداخل دارویی) و نویز اندازه‌گیری به صورت نویز سفید (به



جدول (3) - نتایج شبیه‌سازی عددی پژوهش حاضر

طول دوره درمان	دوز نهایی مهارکننده (mg/kg)	حجم نهایی تومور (mm ³)	مقدار اشباع (mg/kg)	کنترل کننده
100	8.86	1.06	25	تطبیقی
	8.86	1.01	50	غیرخطی
	8.87	1.12	75	

گسسته سیگنال کنترلی به دست آمده در این روش به عنوان مبنای طراحی فازهای آزمایشگاهی فرآیند درمان استفاده کرد. زمینه‌های متعددی برای تحقیقات آتی وجود دارد که می‌تواند روش پیشنهادی را ارتقا دهند. از آنجایی که دوز مداوم مهار کننده در این مطالعه به مقدار 8.8 میلی‌گرم بر کیلوگرم تعیین شد، می‌توان با بررسی روش‌های مختلف، دوز مداوم داروی ورودی به بدن بیمار را به منظور حداقل‌سازی عوارض جانبی و هزینه‌های درمان، بهینه‌سازی کرد.

جدول (4) - مقایسه نتایج شبیه‌سازی عددی

مرجع	کنترل کننده	مقدار اشباع (mg/kg)	حجم نهایی تومور (mm ³)	دوز نهایی مهارکننده (mg/kg)	طول دوره درمان
[26]	پیش بین (خطی)	25	-	-	100
	پیش‌بین (غیر خطی)	25	0.7	≈9	
	تطبیقی مبتنی بر تبدیل نقطه ثابت مقاوم (RFPT)	25	-	≈9	
[43]	خطی‌ساز بازخورد	-	≈2	15.0682	100
[44]	رگولاتور خطی	79	1.06 5	14.7	120
[8]	مدرن مقاوم	50	-	8.8	100
[45]	مبتنی بر یادگیری تقویتی	30	0.98 و 0.1 (2)	15	500

نتایج با اشباع 25 میلی‌گرم بر کیلوگرم به دست آمد. تومور در مدت 45 روز به حجم ایمن زیر 10 میلی‌متر مکعب رسید. برای شبیه‌سازی MPC غیرخطی، نتایج برای اشباع 25 میلی‌گرم بر کیلوگرم در نظر گرفته شد. در این روش، تومور در مدت زمان کوتاه‌تر 31 روز به محدوده ایمن رسید. حجم نهایی تومور در این روش به مقدار 0.7 میلی‌متر مکعب کاهش یافت. در آخرین شبیه‌سازی‌های انجام شده بر روی کنترل‌کننده RFPT، مشخص شد که تنها اشباع 25 میلی‌گرم بر کیلوگرم قابل اعمال است. این محدودیت به دلیل ناتوانی کنترل‌کننده در حفظ سیستم در محدوده همگرایی، در صورت اعمال اشباع‌های بالاتر، اعمال شده‌است. با وجود این محدودیت، کنترل‌کننده RFPT از سایر انواع MPC در ردیابی مراجع متغیر با زمان پیشی گرفت. اگرچه اطلاعات دقیق‌تری در مورد نتایج عددی این روش ارائه نشده است، اما بر اساس مشاهدات گرافیکی، مقدار نهایی دوز مهارکننده تقریباً برابر با 9 میلی‌گرم بر کیلوگرم برآورد می‌شود.

یافته‌های مقاله حاضر، نشان می‌دهد که رویکرد ارائه‌شده قادر است ضمن کاهش طول دوره درمان، حجم تومور را به‌طور قابل‌توجهی در مدت کوتاه‌تری نسبت به مطالعات مقایسه شده کاهش دهد، این قیاس در جدول (4) نیز ارائه شده است (جدول (4) با دقت بالایی گردآوری شده است. با این حال، در برخی از پژوهش‌ها، اطلاعات به‌طور کامل ارائه نشده و در نتیجه، برخی از بخش‌های موردنظر در جدول تکمیل نشده است). کنترل‌کننده طراحی شده در این مقاله، در شرایط اشباع 75 میلی‌گرم بر کیلوگرم، تنها به مدت 20 روز در این وضعیت باقی می‌ماند و پس از آن کاهش مقدار بازدارنده مشهود بود. متغیرهای سیستم نیز در مدت تقریبی 19 روز به سطح ایمن رسیدند، این روند کاهشی تا روز 24 ادامه یافت و حجم متغیرها به حدود 1 میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش پیدا کرد. برای کاهش غلظت کلی دارو در سرم، می‌توان از مقادیر اشباع پایین‌تر (مانند 50 یا 25 میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده کرد. این نشان‌دهنده 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 مدنظر به سطوح ایمن، به زمان بیشتری نیاز دارد.

2-2- نتیجه‌گیری

درمان پیوسته به دلیل عدم وجود بازخورد برخط، به‌طور کامل قابل انجام نیست. با این حال، بررسی مداوم روند درمان می‌تواند درک بهتری از ویژگی‌های کنترل‌کننده‌ها و عملکرد آنها در شرایط ایده‌آل ارائه دهد. در عمل، می‌توان از نسخه

- 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.
- [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.
- [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-Gatzelu 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. Sápi, D. A. Drexler, I. Harmati, Z. Sápi, and L. Kovács, “Linear state-feedback control synthesis of tumor growth control in antiangiogenic therapy,” in *2012 IEEE 10th International*

با در نظر گرفتن متغیرهای بیشتر در مدل ریاضی، می‌توان دقت و کارایی روش را افزایش داد. لازم به ذکر است انجام کارهای آزمایشگاهی نقشی اساسی در تأیید اثربخشی و ایمنی یافته‌های پژوهش ایفا می‌کنند. هرچند مدل هانفلد برای سرطان ریه توسعه داده شده و اعتبار سنجی شده است، لیکن با توجه به حلقه بسته بودن روش کنترلی، انتظار می‌رود روش مشابهی را (با تغییر در تنظیمات پارامترها) بتوان برای سایر انواع سرطان هم بکار برد.

6- 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 biopharmaceutics*, 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. Heimbürger, “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,”

- [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.
- [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-1K24C
- [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 *Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMI)*, 2012, pp. 143–148. doi: 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 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.



- Angiogenesis,” *Genes Cancer*, vol. 2, no. 12, pp. 1085–1096, Dec. 2011, doi: 10.1177/1947601911432334.
- [38] B. Czako and L. Kovacs, “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. Sapi, and L. Kovacs, “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. Sapi, A. Szeles, I. Harmati, A. Kovacs, and L. Kovacs, “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. Kovacs, J. Sapi, 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. Kovacs, “Reinforcement learning-based control of tumor growth under anti-angiogenic therapy,” *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 173, pp. 15–26, 2019.