



بررسی عددی مدل ریاضی تکامل مقاومت دارویی در طول شیمی درمانی سرطان با رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات

ژاله مهرداد،^(۱) آمنه طالعی،^(۱) علیرضا فخارزاده جهرمی^(۱)

^(۱)دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران

دبیر مسئول: مهرداد نامداری

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۹/۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۱

چکیده: مقاومت تومور در برابر شیمی درمانی و داروهای هدفمند، یکی از عوامل اصلی شکست درمان است. شواهد تجربی سال های اخیر نشان می دهد که پیشرفت سلول های سرطانی به مقاومت دارویی، لازم نیست به طور تصادفی رخ دهد، بلکه ممکن است توسط خود درمان ایجاد شود. در این رابطه درک پیامدهای بالینی مقاومت ناشی از درمان در فرآیند شیمی درمانی، به تدوین راه کارهای مناسب کمک می کند. در این مقاله برای بررسی این موضوع، ابتدا مدل ریاضی کلی مقاومت دارویی در فرآیند شیمی درمانی را به صورت دستگاهی از معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی معرفی می کنیم. پس از آن شبیه سازی عددی رفتار پویای مدل در سه حالت مختلف را با استفاده از رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات انجام می دهیم. در این بررسی اثر سه دارو با ضریب القا مقاومت دارویی متفاوت در نظر گرفته می شود. سپس نتایج حاصل از این شبیه سازی ها را با توجه به نوع داروی تجویز شده در کنترل رشد تومور، بررسی خواهیم کرد.

واژه های کلیدی: شیمی درمانی، سرطان، معادلات دیفرانسیل معمولی، رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات.

رده بندی ریاضی: 34K28; 49M05; 65K05

۱ مقدمه

توانایی بیان ریاضی رفتارها و عملکردها در انواع حوزه های علمی از اولین گام ها برای بررسی، کنترل و بهبود آنها است. یکی از شاخه های علم که می توان با مدل سازی ریاضی به تحلیل بهتر و کنترل دقیق تر رخ داده ها پرداخت، علوم پزشکی است. در این حوزه، از جمله زمینه های مهم که جان صدها هزار نفر در دنیا به خاطر آن به خطر افتاده و یکی از گرفتاری های انسان امروز شناخته می شود، بیماری سرطان است [۲]. با توجه به افزایش خیره کننده موارد جدید سرطان و پیش بینی آماری سالانه ۶/۲۳ میلیون مورد جدید و مرگ بیش از ۲۰ میلیون بیمار

^۱نویسنده مسئول مقاله

سرطانی تا سال ۲۰۳۰، لازم است تلاش های گسترده ای در رشته های مختلف علوم و فناوری برای پیشرفت روند درمان های مرتبط با این بیماری انجام شود [۱۲].

در انجام تحقیقات در مورد انواع سرطان ها، مطالعه مدل های ریاضی و محاسباتی بسیاری که در دهه های گذشته پیاده سازی شده اند، امکان درک بهتر رشد این بیماری های پیچیده، ایجاد فرضیه ها و پیش بینی های جدید و هدایت دانشمندان به سمت آزمایش های تاثیر گذارتر را فراهم می کند. در واقع، مدل ها می توانند به سوالاتی درباره رشد تومور، متابولیسم، عروق، ریزمحیط، ایمنی، مهاجم، درمان و مقاومت پاسخ دهند [۳].

در همین راستا، در این مقاله قصد داریم رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات (LSSVM)^۲ را برای مدل ریاضی درمان سرطان با شیمی درمانی که بر اساس پاسخ سلول های حساس و مقاوم تومور به داروهای شیمی درمانی و به صورت دستگاهی از معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی مدل سازی شده است [۸] را بررسی کنیم. ماشین بردار پشتیبان (SVM)^۳ و ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات نمونه هایی از رویکردهای یادگیری ماشین نظارت شده هستند [۱]. یادگیری ماشین روشی برای تنظیم، کشف روش ها و رویکردهایی است که براساس آن ها کامپیوترها توانایی یادگیری پیدا می کنند. در یادگیری ماشین نظارت شده، فرآیند تلاش می کند تا بر اساس مثال های داده شده الگوها را فرا گیرد؛ به بیان ریاضی، داده های ورودی دارای خروجی مطلوب برحسب داده های ورودی هستند. در این حالت هم ورودی ها و هم خروجی ها در فرآیند یادگیری مشخص شده می باشند [۱، ۶، ۱۱].

تاریخچه یادگیری ماشین به بیش از ۶۰ سال پیش باز می گردد. در سال ۱۹۵۹ آرتور سامویل یادگیری ماشین را ابداع کرد. سامویل یادگیری ماشین را حوزه ای از تحقیقات می دانست که در آن، کامپیوترها توانایی یادگیری بدون برنامه ریزی را دارند [۲۰]. اما زنجیره ای از رویدادها که منجر به اختراع ماشین بردار پشتیبان شده است، به طور کلی به اواسط قرن بیستم باز می گردد. بسیاری از ایده هایی که اکنون در چارچوب ماشین بردار پشتیبان توسعه می یابند، برای اولین بار توسط وینک و پرووننکیس برای یادگیری کامپیوتری و تشخیص الگو ارایه شدند [۲۰]. رویکرد ماشین بردار پشتیبان اولیه که در واقع یک ابر صفحه جداکننده بهینه است، یک طبقه بندی کننده خطی می باشد و اولین بار در سال ۱۹۶۳ توسط وینیک معرفی شد. در سال ۱۹۹۲ گیون و همکاران راهی برای ایجاد طبقه بندی غیرخطی، با مورد استفاده قرار دادن هسته برای پیدا کردن ابر صفحه ای با بیشترین حاشیه را پیشنهاد دادند که در سال ۱۹۹۵ توسط وینیک و کورتز برای حالت غیرخطی نیز تعمیم داده شد [۱۹].

یک نسخه اصلاح شده از رویکرد ماشین بردار پشتیبان، رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات است که در سال ۱۹۹۹ توسط سوینکز و واندوال پیشنهاد شد [۷]. اما حل معادلات دیفرانسیل معمولی با رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات، ابتدا توسط مهرکانون و همکاران در سال ۲۰۱۲ مطرح شد [۹]. هم چنین در سال ۲۰۱۵ آن ها این روش را برای حل معادلات دیفرانسیل جزئی به کار گرفتند [۱۰]. سال های اخیر نیز پرند و همکاران این رویکرد را برای حل برخی دیگر از معادلات دیفرانسیل بررسی نموده اند [۱۳، ۱۴].

در دو دهه اخیر با توجه به تاثیر داروهای شیمی درمانی بر انواع سلول های بدن و نوع سرطان، مدل های مختلفی برای توصیف شیمی درمانی ارایه شده اند [۱۲]. در سال ۲۰۰۱ پیلیس و همکاران تعامل بین سلول های طبیعی، ایمنی و سرطانی را در حضور یک عامل شیمی درمانی با استفاده از کنترل بهینه و در ادامه سال ۲۰۰۳، آن ها این مدل را به صورت مطالعه موردی بررسی کردند [۱۶، ۱۷]. در سال ۲۰۰۲ پینهو و همکاران مدل پویای تومور که متاستاز تحت شیمی درمانی را توضیح می دهد، بیان کردند [۱۵]. در سال ۲۰۰۷ سوئی من تسه و همکاران یک مدل شیمی درمانی چند دارویی بر اساس پاسخ و مقاومت سلول های سرطانی به سه نوع داروی شیمی درمانی را بررسی کردند [۲۱]. بانرجی و همکاران در سال ۲۰۰۸ مدلی تاخیری را برای تکامل تومور-ایمنی و کنترل رشد تومور بدخیم بیان نمودند [۲]. در سال ۲۰۱۴ یک مدل رشد تومور بر اساس درمان شیمی درمانی مداوم و پالس توسط بورخس و همکاران بررسی شد [۴]. هم چنین در سال ۲۰۱۹ گرین و همکاران مدلی بر اساس سلول های حساس و مقاوم به داروهای شیمی درمانی ارایه کردند [۸].

حال به بیان نمایی از مطالب مقاله خواهیم پرداخت: در بخش ۲ با بیان مفاهیم بیولوژیکی مورد استفاده، به بررسی مدل کلی تکامل مقاومت دارویی در طول فرآیند شیمی درمانی سرطان خواهیم پرداخت. در بخش ۳ ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات را که در بخش ۴ بر روی مدل پیاده سازی خواهیم کرد، معرفی می کنیم. در بخش ۵ با بیان فرآیند درمانی و پارامترهای مورد استفاده در مدل، به شبیه سازی عددی سه حالت مختلف از مدل بیان شده خواهیم پرداخت. هم چنین نتایج حاصل از این شبیه سازی ها در بررسی کنترل رشد تومور را در بخش ۶ تجزیه و تحلیل می کنیم.

۲ بیان مدل ریاضی تکامل مقاومت دارویی

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. حتی اگر درک آن به طور مداوم در حال بهبود باشد، باز هم پیچیدگی و ناهمگونی این گروه از بیماری ها، همواره درمان برخی از موارد سرطان را مشکل و گاهی غیرقابل درمان می کند [۳]. سرطان مجموعه بزرگی از بیماری های پیچیده است که با جهش ژن های کلیدی در یک سلول یا گروه کوچکی از سلول ها و در نتیجه رشد بیش از حد سلول ها در قسمتی از بدن شروع می شود و به آن سلول های تومور می گویند. اگر این سلول های سرطانی با موفقیت به رشد خود ادامه دهند، در مراحل بعدی

^۲Least Squares Support Vectot Machine

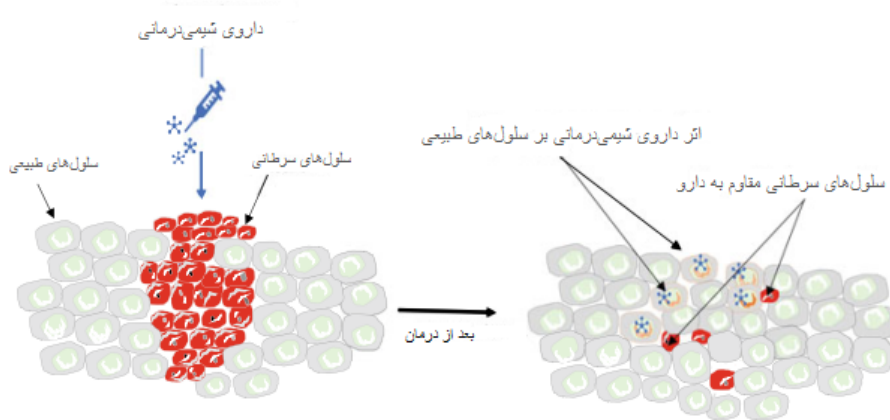
^۳Support Vector Machine

به بافت‌های اطراف حمله کرده و یک شبکه عروقی جهت تغذیه خود ایجاد می‌کنند که این فرآیند رگ‌زایی نامیده می‌شود [۵]. هنگامی که رشد تومور توسط ظرفیت تحمل محیط تومور محدود می‌شود، اغلب سلول‌های تومور وارد شبکه عروقی گسترده در محیط تومور می‌شوند و از طریق دستگاه گردش خون به مناطق دیگر بدن پیش می‌روند که به این روند متاستاز می‌گویند؛ تومور ثانویه (متاستاز) از همان نوع تومور اولیه است [۱۲].

در حال حاضر، پزشکان متخصص در درمان سرطان از چندین روش درمانی برای محدود کردن رشد تومور و گاهی ریشه‌کن کردن سرطان استفاده می‌کنند. با این حال میزان بقای بیماران به شدت به نوع و مرحله رشد سرطان در هنگام تشخیص، سن بیمار و نوع راه‌کارهای درمانی اتخاذ شده بستگی دارد. درمان‌های معمول برای مهار سرطان شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، ایمونوتراپی و هورمون درمانی است. در بسیاری از موارد به‌منظور ریشه‌کن کردن کامل سرطان و جلوگیری از احتمال بازگشت مجدد بیماری، از چندین حالت درمانی با هم یا به‌صورت متناوب به‌عنوان درمان ترکیبی، نیز استفاده می‌شود [۱۲].

۱.۲ شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی یک روش درمانی رایج است که برای مدیریت انواع سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد و شامل استفاده از انواع مختلف داروها یا ترکیبات دارویی است. این روش تکثیر غیرطبیعی سلول‌های سرطانی را کاهش داده و منجر به مرگ سلولی آن‌ها می‌شود. در مقایسه با سایر روش‌های درمان سرطان، مانند جراحی یا پرتودرمانی که می‌توانند در ناحیه مورد نظر موضعی شوند، در شیمی‌درمانی، درمان توسط عوامل سیتوتوکسیک^۴ (نرخ مرگ ناشی از دارو) برای سلول‌ها تسهیل می‌شود که این عوامل از طریق دستگاه گردش خون منتقل می‌شوند. از این‌رو گرچه دارای عوارض جانبی موضعی نیستند اما می‌توانند به تمام سلول‌های سالم آسیب برسانند. این امر به‌طور قابل توجهی نگرانی در مورد نوع و میزان داروهای مورد استفاده در این زمینه را افزایش می‌دهد. عوارض جانبی نهانی استفاده بیش از حد داروهای شیمی‌درمانی، نیاز به تحقیقات دقیق‌تر در مورد راه‌کارهای تجویز دوز دارو دارد تا از استفاده بهینه داروها اطمینان حاصل شود و عوارض جانبی را به حداقل و اثرات مطلوب برای درمان را به حداکثر رساند [۱۲].



شکل ۱: اثر داروی شیمی‌درمانی بر سلول‌های سرطانی و سلول‌های طبیعی.

از دیگر مشکلات مهم مرتبط با شیمی‌درمانی این است که سلول‌های تومور اغلب در برابر داروهای شیمی‌درمانی که برای درمان استفاده می‌شوند، مقاومت نشان می‌دهند. مقاومت را می‌توان به دو دسته از پیش‌موجود و اکتسابی طبقه‌بندی کرد؛ در مقاومت از پیش‌موجود یا ذاتی، تومور دارای زیرجمعیتی از سلول‌های مقاوم به دارو در شروع درمان است در حالی‌که در مقاومت دارویی اکتسابی، مقاومت دارویی در طول دوره درمان از جهت سلول‌هایی که در ابتدا حساس به دارو بوده‌اند، ایجاد می‌شود. اصطلاح مقاومت اکتسابی در واقع برای دو پدیده متمایز بیان می‌شود و مطالعه مقاومت اکتسابی را پیچیده می‌کند؛ از یک طرف، مقاومتی وجود دارد که به‌طور خود به خود یا به‌طور تصادفی در طول دوره درمان، در نتیجه جهش‌های ژنتیکی یا تغییر فنوتیپ (ویژگی‌های بارز یک جاندار) غیرژنتیکی تصادفی، به‌دست می‌آید. از سوی دیگر، مقاومت می‌تواند توسط خود دارو نیز ایجاد شود. در مورد سرطان، شواهد قوی وجود دارد که حداقل برخی از داروها توانایی القای مقاومت را دارند، زیرا جهش‌های ژنومی یا در واقع تغییر دائمی و ماندگار در توالی و ترتیب *DNA*، می‌توانند توسط شیمی‌درمانی‌های سرطان سیتوتوکسیک ایجاد شوند [۸].

⁴Cytotoxicity

۲.۲ مدل پویای تومور با در نظر گرفتن مقاومت دارویی

از اصطلاح پویایی سرطان برای اشاره به فرآیند کلی در شروع، پیشرفت و کنترل سرطان استفاده می شود. پویایی سرطان شامل ساختارهای پیچیده ای است و تحت تاثیر چندین عامل بیولوژیکی مرتبط با هم قرار می گیرد؛ تجزیه و تحلیل چنین پدیده های پیچیده ای و همچنین درهم آمیزی با تاثیر پارامترهای چندگانه، می تواند با استفاده از مدل های ریاضی مناسب به طور موثر صورت پذیرد.

در یک ریزمحیط تومور، سلول های ناهمگن با درجات مختلف پاسخ به مداخله درمانی را در خود جای می دهد. در این بخش، پویایی کلی تومور با توجه به جمعیت های مختلف سلولی که بر اساس پاسخ آن ها به داروهای شیمی درمانی طبقه بندی شده است، بررسی می شود [۸، ۱۲، ۱۸]. بر این اساس یک چارچوب مدل سازی کلی برای توصیف تکامل مقاومت دارویی در طول درمان معرفی می شود. این واقعیت را نشان می دهد که مقاومت می تواند ناشی از رویدادهای تصادفی باشد یا توسط فرآیند درمان ایجاد شود. در این مدل تومور تشکیل شده از دو نوع سلول حساس (S) و مقاوم (R) در نظر گرفته می شود. سلول های حساس کاملاً مستعد درمان هستند در حالیکه سلول های مقاوم، کمتر تحت تاثیر درمان قرار می گیرند. برای تجزیه و تحلیل نقش هر دو مقاومت تصادفی و ناشی از دارو، از دستگاهی با دو معادله دیفرانسیل معمولی برای توصیف پویایی زیر جمعیت های S و R به صورت زیر می توان استفاده کرد [۸]:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = r \left(1 - \frac{S+R}{\kappa} \right) S - (\epsilon + \alpha u(t)) S - du(t) S + vR; \\ \frac{\partial R}{\partial t} = r_R \left(1 - \frac{S+R}{\kappa} \right) R + (\epsilon + \alpha u(t)) S - d_R u(t) R - vR. \end{cases} \quad (۱.۲)$$

سلول های S و R هر کدام به ترتیب دارای نرخ رشد ذاتی جداگانه r و r_R هستند. در ادامه کار فرض می کنیم که $0 \leq r_R < r$ ؛ این به سادگی بیان می کند که سلول های مقاوم کندتر از سلول های غیرمقاوم رشد می کنند. این فرضی است که توسط شواهد تجربی نیز تایید می شود. تبدیل سلول های حساس به مقاوم را می توان با یک عبارت خالص به شکل $(\epsilon + \alpha u(t)) S$ توصیف کرد. از نظر ریاضی، عبارت $\alpha u(t) S$ ، که در آن $u(t)$ دوز موثر دارو در زمان t است، اثر درمان بر القای مقاومت را توصیف می کند. تکامل خود به خود مقاومت به صورت ϵS در نظر گرفته شده است که اجازه می دهد مقاومت حتی در غیاب درمان ایجاد شود.

اثرات درمان با این فرضیه از مرگ سلول های سرطانی مدل سازی شده است که یک دوز معین از دارو در شیمی درمانی، بخش مشابهی از سلول های تومور را بدون توجه به اندازه تومور از بین می برد. هر نوع سلول دارای نرخ متفاوت مرگ ناشی از دارو (d, d_R) است؛ بنابراین برای توصیف دقیق مقاومت داریم $0 \leq d_R < d$. آخرین عبارت در دستگاه معادلات (۱.۲)، یعنی vR ، نشان دهنده حساسیت مجدد سلول های سرطانی به دارو است. برای مقاومت غیرقابل برگشت، $v = 0$ و در غیر این صورت $v > 0$ می باشد.

۳.۲ بی بعدسازی مدل

بی بعدسازی معادلات، مدل را تعمیم و ویژگی های مشخص را در پویایی دستگاه نشان می دهد تا تحلیل مدل ساده شود. متغیرهای جدید برای بی بعدسازی به گونه ای انتخاب می شوند که معادله حاصل بدون واحد باشد و مجدداً مقیاس شود [۸، ۱۲]. حال برای درک دستگاه معادلات (۱.۲) از تکامل مقاومت دارویی، تعداد پارامترها را از طریق بی بعدسازی کاهش می دهیم. با اندازه گیری مجدد S و R و ظرفیت حمل مشترک κ آن ها در زمان t با نرخ رشد سلول حساس r داریم:

$$\begin{aligned} \tilde{S}(\tau) &= \frac{1}{\kappa} S \left(\frac{1}{r} \tau \right); \\ \tilde{R}(\tau) &= \frac{1}{\kappa} R \left(\frac{1}{r} \tau \right). \end{aligned} \quad (۲.۲)$$

بنابراین دستگاه معادلات (۱.۲) را می توان به فرم زیر نوشت:

$$\begin{cases} \frac{\partial \tilde{S}}{\partial \tau} = (1 - (\tilde{S} + \tilde{R})) \tilde{S} - (\epsilon + \alpha u(\tau)) \tilde{S} - du(\tau) \tilde{S} + v \tilde{R}; \\ \frac{\partial \tilde{R}}{\partial \tau} = p_r (1 - (\tilde{S} + \tilde{R})) \tilde{R} + (\epsilon + \alpha u(\tau)) \tilde{S} - d_R u(\tau) \tilde{R} - v \tilde{R}. \end{cases} \quad (۳.۲)$$

$\tilde{S}$ ، $\tilde{R}$ و t جهت انطباق با بی بعدسازی مجدداً برچسب گذاری شده اند به طوری که ϵ ، α ، v ، d و d_R باید بر اساس $\frac{1}{r}$ مقیاس شوند. از آن جا که r_R در بازه $[0, r]$ می باشد، نرخ رشد جمعیت مقاوم نسبی یعنی p_r نیز در بازه $[0, 1]$ خواهد بود؛ همچنین با توجه به این که ϵ ، α ، v ، d و d_R بر اساس $\frac{1}{r}$ مقیاس شده اند، بنابراین در بازه $[0, 1]$ قرار خواهند گرفت.

۳ ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات

ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات برای طبقه‌بندی، رگرسیون و مسایل یادگیری بدون نظارت بررسی شده است [۷، ۹، ۲۲]. در حل معادلات دیفرانسیل معمولی با استفاده از رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات، ابتدا جواب تقریبی به صورت فرم بسته ارایه می‌شود که پارامترهای آن برای به حداقل رساندن یک تابع خطای مناسب ارایه شده است [۱۹].

فرض کنید مجموعه آموزشی $\{x_i, y_i\}_{i=1}^N$ با داده‌های ورودی $x_i \in \mathbb{R}$ و داده‌های خروجی $y_i \in \mathbb{R}$ را داریم و e_i خطای محاسبه شده در گره (x_i, y_i) می‌باشد. هدف در مساله رگرسیون، تخمین تابع $y(x)$ به فرم $\hat{y}(x) = w\varphi(x) + b$ است. فرمول اولیه ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات برای رگرسیون را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\begin{aligned} \text{Min} \quad & \frac{1}{2}w^2 + \frac{\gamma}{2} \sum_{i=1}^N e_i^2 \\ \text{S. to :} \quad & y_i = w\varphi(x_i) + b + e_i, \quad i = 1, 2, \dots, N, \end{aligned} \quad (1.3)$$

به طوری که مجهول‌های w و b از شرایط بهینگی به دست می‌آیند. همچنین تابع φ می‌تواند خطی یا غیرخطی انتخاب شود. در این مقاله ما با استفاده از ترفند هسته $K(x, y) = \varphi(x)\varphi(y)$ ، هسته گاوسی $K(x, y) = \exp\left(\frac{-\|x-y\|^2}{\sigma^2}\right)$ را به کار می‌بریم. همچنین برای محاسبه مشتق نیز با در نظر گرفتن نماد $\nabla_n^m \equiv \frac{\partial^{n+m}}{\partial x^n \partial y^m}$ داریم [۹]: $\nabla_n^m K(x, y) = \varphi^{(n)}(x)\varphi^{(m)}(y)$.

۴ پیاده‌سازی رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات

در این مطالعه مدل پویای تومور با دوز دارو ثابت در نظر گرفته می‌شود؛ یعنی بیمار در طول یک دوره زمانی، داروی شیمی‌درمانی را به طور مداوم دریافت می‌کند و تزریق دارو در یک دامنه زمانی پیوسته انجام می‌شود. با توجه به این که در ابتدا، جمعیت حساس اولیه $S(0)$ و جمعیت مقاوم اولیه $R(0)$ را داریم در نتیجه مساله، یک مساله مقدار اولیه می‌باشد. در این رویکرد دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی مدل را به یک مساله بهینه‌سازی بر پایه ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات با فرض جواب‌های تقریبی به شکل $\hat{S}(t) = w_S\varphi(t) + b_S$ و $\hat{R}(t) = w_R\varphi(t) + b_R$ فرمول‌بندی می‌کنیم. بر این پایه، مساله بهینه‌سازی متناظر با دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی (۳.۲) که یک مساله مقدار اولیه است را می‌توان به فرم زیر نوشت:

$$\begin{aligned} \text{Min} \quad & \frac{1}{2}(w_S^2 + w_R^2) + \frac{\gamma}{2}(e_{S_i}^2 + e_{R_i}^2 + \xi_{S_i}^2 + \xi_{R_i}^2) \\ \text{S. to :} \quad & w_S\varphi'(t_i) = f(t_i, S_i, R_i) + e_{S_i}, \quad i = 2, \dots, N; \\ & w_R\varphi'(t_i) = g(t_i, S_i, R_i) + e_{R_i}, \quad i = 2, \dots, N; \\ & w_S\varphi(t_1) + b_S = p; \\ & w_R\varphi(t_1) + b_R = q; \\ & S_i = w_S\varphi(t_i) + b_S + \xi_{S_i}, \quad i = 2, \dots, N; \\ & R_i = w_R\varphi(t_i) + b_R + \xi_{R_i}, \quad i = 2, \dots, N. \end{aligned} \quad (1.4)$$

تابع لاگرانژ برای مساله بهینه سازی (۱.۴) به صورت زیر است:

$$\begin{aligned}
 & L(w_S, w_R, b_S, b_R, e_{S_i}, e_{R_i}, \xi_{S_i}, \xi_{R_i}, S_i, R_i; \alpha_{S_i}, \alpha_{R_i}, \eta_{S_i}, \eta_{R_i}, \beta_S, \beta_R) \\
 &= \frac{1}{\gamma} (w_S^* + w_R^*) + \frac{\gamma}{\gamma} (e_{S_i}^* + e_{R_i}^* + \xi_{S_i}^* + \xi_{R_i}^*) \\
 &- \sum_{i=1}^N \alpha_{S_i} (w_S \varphi'(t_i) - f(t_i, S_i, R_i) - e_{S_i}) - \beta_S (w_S \varphi(t_1) + b_S - p) \\
 &- \sum_{i=1}^N \alpha_{R_i} (w_R \varphi'(t_i) - g(t_i, S_i, R_i) - e_{R_i}) - \beta_R (w_R \varphi(t_1) + b_R - q) \\
 &- \sum_{i=1}^N \eta_{S_i} (S_i - w_S \varphi(t_i) - b_S - \xi_{S_i}) - \sum_{i=1}^N \eta_{R_i} (R_i - w_R \varphi(t_i) - b_R - \xi_{R_i}),
 \end{aligned} \tag{۲.۴}$$

که در آن $\{\alpha_{S_i}, \alpha_{R_i}, \eta_{S_i}, \eta_{R_i}\}_{i=1}^N$ و β_S و β_R ضرایب لاگرانژ هستند. حال با استفاده از شرایط بهینگی KKT داریم:

$$\left\{ \begin{aligned}
 w_S &= \sum_{i=1}^N \alpha_{S_i} \varphi'(t_i) + \beta_S \varphi(t_1) - \sum_{i=1}^N \eta_{S_i} \varphi(t_i); \\
 w_R &= \sum_{i=1}^N \alpha_{R_i} \varphi'(t_i) + \beta_R \varphi(t_1) - \sum_{i=1}^N \eta_{R_i} \varphi(t_i); \\
 \sum_{i=1}^N \eta_{S_i} - \beta_S &= 0; \\
 \sum_{i=1}^N \eta_{R_i} - \beta_R &= 0; \\
 e_{S_i} &= -\frac{\alpha_{S_i}}{\gamma}, \quad i = 1, \dots, N; \\
 e_{R_i} &= -\frac{\alpha_{R_i}}{\gamma}, \quad i = 1, \dots, N; \\
 \xi_{S_i} &= -\frac{\eta_{S_i}}{\gamma}, \quad i = 1, \dots, N; \\
 \xi_{R_i} &= -\frac{\eta_{R_i}}{\gamma}, \quad i = 1, \dots, N; \\
 \alpha_{S_i} \left(\frac{\partial f(t_i, S_i, R_i)}{\partial S_i} \right) - \eta_{S_i} &= 0, \quad i = 1, \dots, N; \\
 \alpha_{R_i} \left(\frac{\partial g(t_i, S_i, R_i)}{\partial R_i} \right) - \eta_{R_i} &= 0, \quad i = 1, \dots, N; \\
 f(t_i, S_i, R_i) &= w_S \varphi'(t_i) - e_{S_i}, \quad i = 1, \dots, N; \\
 g(t_i, S_i, R_i) &= w_R \varphi'(t_i) - e_{R_i}, \quad i = 1, \dots, N; \\
 w_S \varphi(t_i) + b_S + \xi_{S_i} - S_i &= 0, \quad i = 1, \dots, N; \\
 w_R \varphi(t_i) + b_R + \xi_{R_i} - R_i &= 0, \quad i = 1, \dots, N; \\
 p &= w_S \varphi(t_1) + b_S; \\
 q &= w_R \varphi(t_1) + b_R.
 \end{aligned} \right. \tag{۳.۴}$$

با حذف متغیرهای اولیه $\{e_{S_i}, e_{R_i}, \xi_{S_i}, \xi_{R_i}\}_{i=2}^N$ و w_R و w_S به کار بردن قضیه مرسر [۱۹]. پاسخ مساله دوگان از حل دستگاه حاصل از شرایط KKT به صورت زیر به دست می آید:

$$\begin{bmatrix} \hat{\Omega}_1^1 & \Omega_1^1 & \mathbf{h}_1^T & \mathbf{o}_{N-1} & O_{N-1 \times N-1} & \circ & \circ & \circ & \circ & \circ \\ (\hat{\Omega}_1^1)^T & \hat{\Omega}_1^1 & \mathbf{h}_1^T & \mathbf{l}_{N-1} & -I_{N-1} & \circ & \circ & \circ & \circ & \circ \\ \mathbf{h}_1 & \mathbf{h}_1 & \hat{\Omega}_1^1 & \mathbf{l}_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1}^T & \circ & \circ & \circ & \circ & \circ \\ \mathbf{o}_{N-1}^T & \mathbf{l}_{N-1}^T & \mathbf{l}_{N-1} & \mathbf{l}_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1}^T & \circ & \circ & \circ & \circ & \circ \\ D_S & I_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1} & O_{N-1 \times N-1} & \circ & \circ & \circ & \circ & \circ \\ \circ & \circ & \circ & \circ & \circ & \hat{\Omega}_1^1 & \Omega_1^1 & \mathbf{h}_1^T & \mathbf{o}_{N-1} & O_{N-1 \times N-1} \\ \circ & \circ & \circ & \circ & \circ & \Omega_1^1 & \hat{\Omega}_1^1 & \mathbf{h}_1^T & \mathbf{l}_{N-1} & -I_{N-1} \\ \circ & \circ & \circ & \circ & \circ & \mathbf{h}_1 & \mathbf{h}_1 & \hat{\Omega}_1^1 & \mathbf{l}_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1}^T \\ \circ & \circ & \circ & \circ & \circ & \mathbf{o}_{N-1}^T & \mathbf{l}_{N-1}^T & \mathbf{l}_{N-1} & \mathbf{l}_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1}^T \\ \circ & \circ & \circ & \circ & \circ & D_R & I_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1} & \mathbf{o}_{N-1} & O_{N-1 \times N-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_S \\ \eta_S \\ \beta_S \\ b_S \\ \mathbf{S} \\ \alpha_R \\ \eta_R \\ \beta_R \\ b_R \\ \mathbf{R} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{f}_S \\ \mathbf{o}_{N-1} \\ p \\ \circ \\ \mathbf{o}_{N-1} \\ \mathbf{g}_R \\ \mathbf{o}_{N-1} \\ q \\ \circ \\ \mathbf{o}_{N-1} \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

به طوری که،

$$\begin{aligned} \mathbf{h}_1 &= [\Omega_1^1]_{i,1} = \left[[\Omega_1^1]_{2,1}, [\Omega_1^1]_{3,1}, \dots, [\Omega_1^1]_{N,1} \right], \quad \hat{\Omega}_1^1 = \Omega_1^1 + I_{N-1}/\gamma, \\ \mathbf{h}_1 &= [\Omega_1^1]_{i,1} = \left[[\Omega_1^1]_{2,1}, [\Omega_1^1]_{3,1}, \dots, [\Omega_1^1]_{N,1} \right], \quad \hat{\Omega}_1^1 = \Omega_1^1 + I_{N-1}/\gamma, \\ \mathbf{f}_S &= [f(t_2, S_2, R_2), f(t_3, S_3, R_3), \dots, f(t_N, S_N, R_N)]^T, \\ \mathbf{g}_R &= [g(t_2, S_2, R_2), g(t_3, S_3, R_3), \dots, g(t_N, S_N, R_N)]^T, \\ \mathbf{f}'_S &= \left[\frac{\partial f(t, S, R)}{\partial S} \bigg|_{t=t_2, S=S_2}, \frac{\partial f(t, S, R)}{\partial S} \bigg|_{t=t_3, S=S_3}, \dots, \frac{\partial f(t, S, R)}{\partial S} \bigg|_{t=t_N, S=S_N} \right], \\ \mathbf{g}'_R &= \left[\frac{\partial g(t, S, R)}{\partial R} \bigg|_{t=t_2, R=R_2}, \frac{\partial g(t, S, R)}{\partial R} \bigg|_{t=t_3, R=R_3}, \dots, \frac{\partial g(t, S, R)}{\partial R} \bigg|_{t=t_N, R=R_N} \right], \\ \alpha_S &= [\alpha_{S_2}, \alpha_{S_3}, \dots, \alpha_{S_N}]^T, \quad \eta_S = [\eta_{S_2}, \eta_{S_3}, \dots, \eta_{S_N}]^T, \quad \mathbf{o}_{N-1} = [\circ, \circ, \dots, \circ]^T, \\ \alpha_R &= [\alpha_{R_2}, \alpha_{R_3}, \dots, \alpha_{R_N}]^T, \quad \eta_R = [\eta_{R_2}, \eta_{R_3}, \dots, \eta_{R_N}]^T, \quad \mathbf{l}_{N-1} = [1, 1, \dots, 1]^T, \\ \tilde{\Omega}_1^1 &= [\Omega_1^1]_{1,1}, \quad O_{N-1 \times N-1} = \mathbf{o}_{N-1} \times \mathbf{o}_{N-1}^T, \quad D_R = \text{diag}(\mathbf{g}'_R), \quad D_S = \text{diag}(\mathbf{f}'_S), \\ [\Omega_n^m]_{i,j} &= \nabla_n^m K(t_i, t_j), \quad n, m \in \{0, 1\}. \end{aligned}$$

با محاسبه مجهولات مساله می توان تقریب S و R را به صورت زیر به دست آورد:

$$\begin{aligned} \hat{S}(t) &= \sum_{i=2}^N \alpha_{S_i} [\nabla_1^1 K](t_i, t) - \sum_{i=2}^N \eta_{S_i} [\nabla_1^1 K](t_i, t) + \beta_S [\nabla_1^1 K](t_1, t) + b_S; \\ \hat{R}(t) &= \sum_{i=2}^N \alpha_{R_i} [\nabla_1^1 K](t_i, t) - \sum_{i=2}^N \eta_{R_i} [\nabla_1^1 K](t_i, t) + \beta_R [\nabla_1^1 K](t_1, t) + b_R. \end{aligned} \quad (5.4)$$

۵ فرآیند درمان و تاثیر القا بر اثربخشی درمان

به طور خاص، ضریب القای مقاومت در معادله (۳.۲) که با α نشان داده شده است، تاثیر قابل توجهی بر موفقیت نسبی درمان سنتی با دوز ثابت دارد. برای نشان دادن کیفی نقش القای مقاومت در طراحی برنامه های درمانی، سه دارو با پتانسیل سیتوتوکسیک یکسان (یعنی نرخ یکسان مرگ ناشی از دارو) را در نظر می گیریم که هر کدام دارای سطح مشخصی از القای مقاومت هستند. پارامتر $\alpha = 0$ مربوط به عدم مقاومت ناشی از درمان است (به عنوان داروی حفظ فنوتیپ مشخص می شود). بنابراین در نظر گرفتن این مورد امکان مقایسه بین مفهوم سنتی تکامل تصادفی به سمت مقاومت ($\alpha = 0$) و مقاومت ناشی از دارو ($\alpha > 0$) را فراهم می کند [۸].

برای تعیین اثرات کمیت القای مقاومت، یک فرآیند درمانی باید مشخص شود. فرض می‌کنیم که سرطان توسط تعداد کمی از سلول‌های $S(0) = S_0$ و $R(0) = R_0$ شروع می‌شود. حجم تومور را در زمان t با $V(t)$ نشان می‌دهیم و داریم:

$$V(t) = S(t) + R(t).$$

سیس تومور بدون درمان پیشرفت می‌کند تا زمانی که حجم خاص V_d شناسایی شود. زمان رسیدن به V_d با t_d نشان داده می‌شود. به‌طور کلی به تمام پارامترهایی که در دستگاه معادلات دیفرانسیل (۳.۲) ظاهر می‌شوند بستگی دارد. توجه داشته باشید که با فرض $\epsilon > 0$ ، یک جمعیت مقاوم غیر صفر در شروع درمان وجود خواهد داشت. سپس درمان که با دوز موثر دارو $u(t)$ ، نشان داده می‌شود، اعمال خواهد شد تا زمانی که تومور به اندازه بحرانی V_c برسد که ما آن را شکست در درمان می‌دانیم [۸].

جدول ۱: پارامترهای مورد استفاده شبیه‌سازی عددی [۸].

پارامتر	تفسیر بیولوژیکی	مقدار (بدون در نظر گرفتن ابعاد)
S_0	جمعیت سلول‌های حساس اولیه	10^{-2}
R_0	جمعیت سلول‌های مقاوم اولیه	۰
V_d	حجم تومور قابل تشخیص	10^{-1}
ϵ	نرخ جهش پس زمینه	10^{-6}
d	سیتوتوکسیک سلول‌های حساس	۱
$u(t)$	دوز درمانی ثابت	15×10^{-1}

۶ نتایج شبیه‌سازی عددی

حال با استفاده از پارامترهای موجود در جدول ۱ و روند پیاده‌سازی رویکرد ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات به شبیه‌سازی عددی در سه حالت متفاوت از مدل کلی خواهیم پرداخت.

۱.۶ حالت اول

در این وضعیت، مدل بدون در نظر گرفتن نرخ مرگ سلول‌های مقاوم و همچنین ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم، به‌صورت $d_R = v = 0$ در نظر گرفته می‌شود. در این صورت نمایش ریاضی آن به شکل زیر به‌دست می‌آید:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = f(t, S, R), & S(0) = p; \\ \frac{\partial R}{\partial t} = g(t, S, R), & R(0) = q \end{cases} \quad (۱.۶)$$

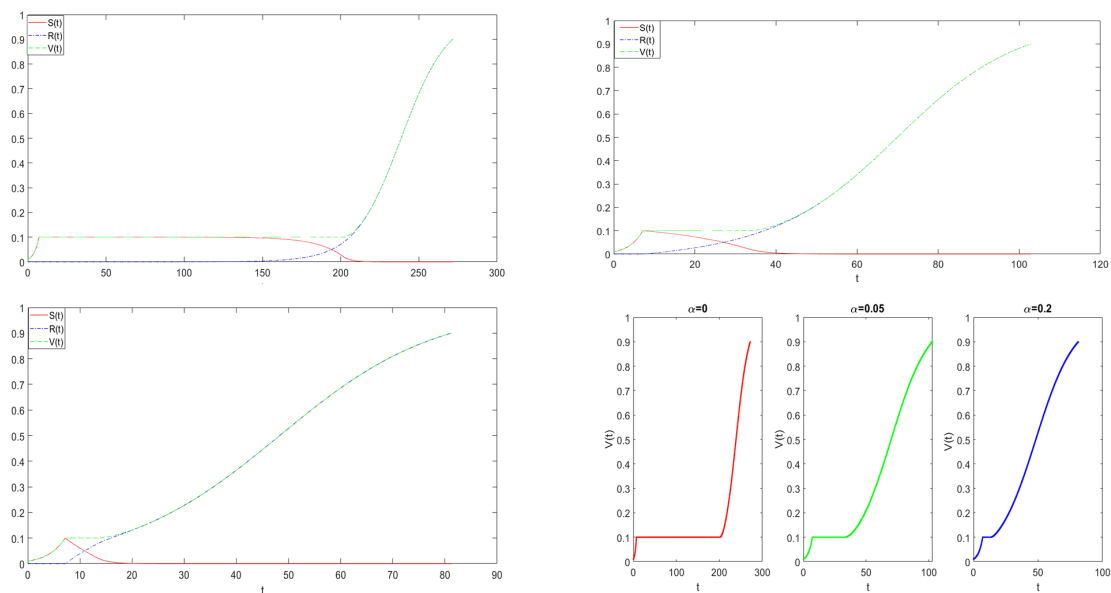
به‌طوری‌که

$$\begin{cases} f(t, S, R) := (1 - (S + R))S - (\epsilon + \alpha u(t))S - du(t)S; \\ g(t, S, R) := p_r(1 - (S + R))R - (\epsilon + \alpha u(t))S. \end{cases}$$

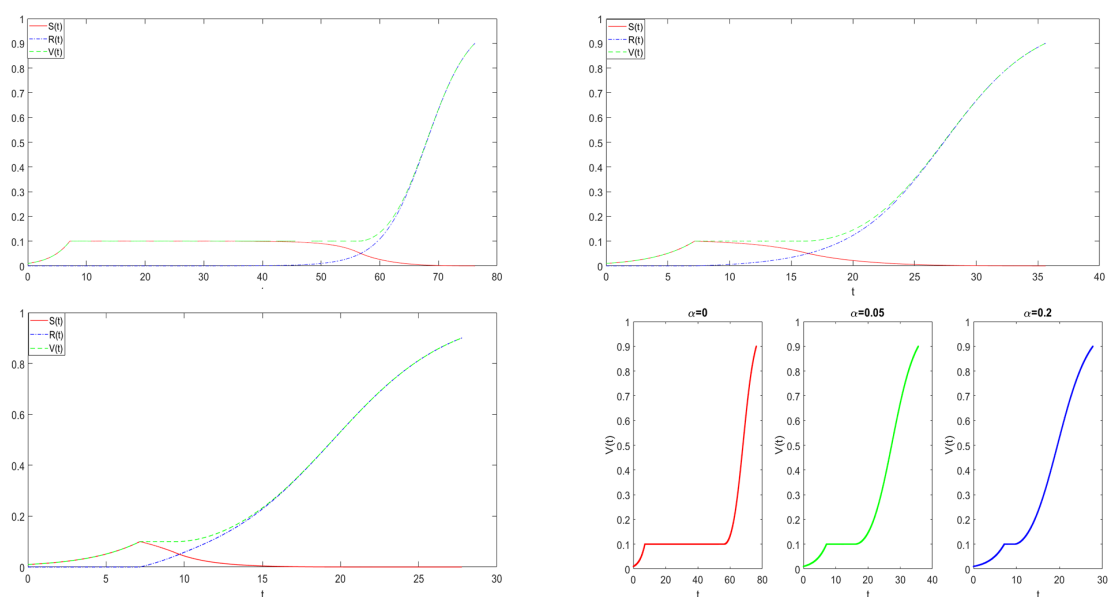
شبیه‌سازی عددی این حالت را با در نظر گرفتن دو نرخ رشد سلول‌های مقاوم p_r و سه داروی شیمی‌درمانی با ضرایب القای مقاومت متفاوت α انجام خواهیم داد. بنابراین همان‌گونه که در نمودارهای ۲ و ۳ نشان داده شده است با صرف‌نظر کردن از ضرایب القا و نرخ رشد، سلول‌های حساس $S(t)$ با گذشت زمان در اثر داروهای شیمی‌درمانی به صفر میل می‌کنند؛ درحالی‌که سلول‌های مقاوم $R(t)$ به دلیل عدم وجود نرخ مرگ و برگشت‌پذیری مجدد و همچنین تبدیل سلول‌های حساس به مقاوم در اثر داروهای شیمی‌درمانی به‌صورت تکامل خودبه‌خودی، سیر صعودی و رو به افزایش دارند. بنابراین حجم کل تومور که شامل سلول‌های حساس و مقاوم است پس از تزریق داروی

شیمی‌درمانی با توجه به ضریب القای آن دارو، مجدد شروع به رشد خواهد کرد تا زمانی که به حجم بحرانی، $V_c = 0.9$ برسد که ما آن را شکست در درمان می‌نامیم.

همچنین مشاهده می‌شود که با افزایش ضریب القا از $\alpha = 0$ تا $\alpha > 0$ زمان کنترل تومور پس از تزریق داروی شیمی‌درمانی، کاهش پیدا می‌کند؛ زمانی که $\alpha = 0.5$ است زمان کنترل تومور بیشتر از زمانی است که $\alpha = 0.2$ می‌باشد. بنابراین ضریب القا نقشی اساسی در کنترل رشد تومور در طول درمان با شیمی‌درمانی خواهد داشت. با توجه به نمودارهای ۲ و ۳ مشاهده می‌شود که با افزایش نرخ رشد سلول‌های مقاوم از 0.2 تا 0.8 زمان رشد تومور تا حجم قابل تشخیص، $V_d = 0.1$ و حجم بحرانی، $V_c = 0.9$ ، کاهش پیدا می‌کند و رشد تومور به‌صورت قابل توجهی افزایش می‌یابد.



شکل ۲: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ رشد $p_r = 0.2$.



شکل ۳: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ رشد $p_r = 0.8$.

۲.۶ حالت دوم

مدل دارای نرخ مرگ سلول های مقاوم و بدون ضریب برگشت پذیری مجدد سلول های مقاوم، یعنی $0 \leq d_R < 1$ و $v = 0$ است. بنابراین معادله به شکل زیر می باشد:

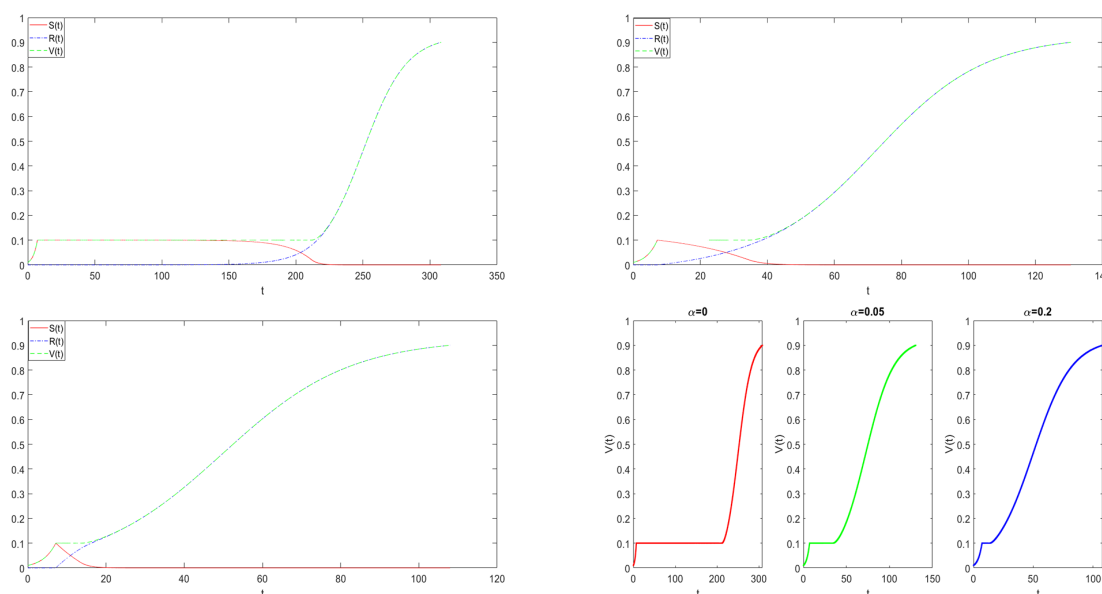
$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = f(t, S, R), & S(0) = p; \\ \frac{\partial R}{\partial t} = g(t, S, R), & R(0) = q \end{cases} \quad (2.6)$$

به طوری که

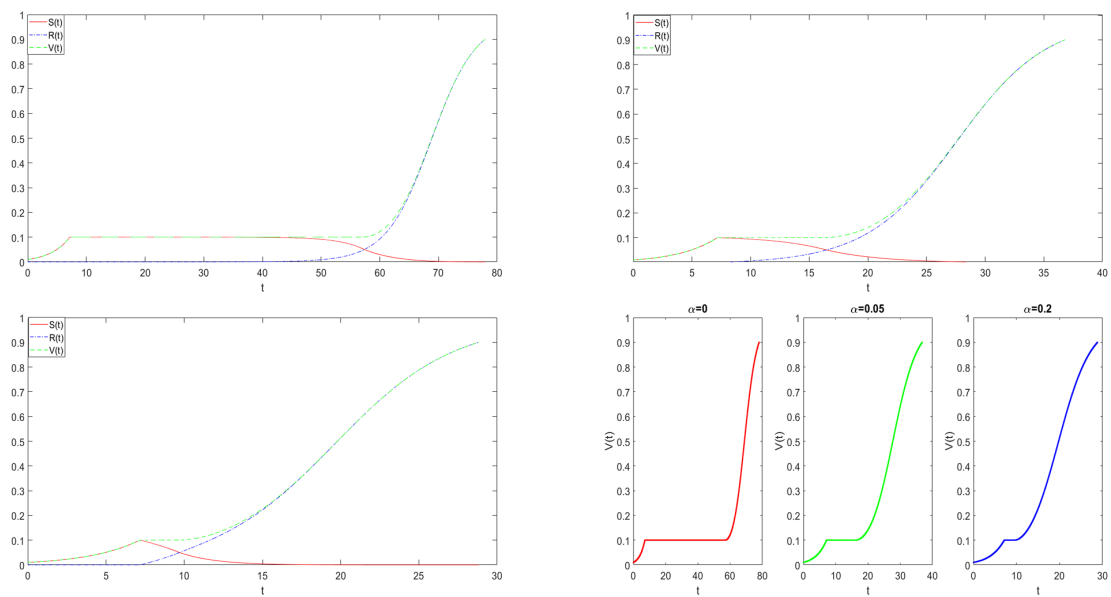
$$\begin{cases} f(t, S, R) := (1 - (S + R))S - (\epsilon + \alpha u(t))S - d_u(t)S; \\ g(t, S, R) := p_r(1 - (S + R))R - (\epsilon + \alpha u(t))S - d_R u(t)R. \end{cases}$$

شبیه سازی عددی در این حالت را با در نظر گرفتن دو نرخ رشد p_r به همراه دو نرخ مرگ d_R متفاوت برای سلول های مقاوم به کمک سه داروی شیمی درمانی با ضرایب القای مقاومت متفاوت α در دو حجم بحرانی تومور V_c انجام خواهیم داد. با توجه به این که در حالت دوم نرخ مرگ سلول های مقاوم در بازه $[0, 1]$ قرار دارد و ضریب برگشت پذیری مجدد آن ها صفر است، می توانیم در نمودارهای ۴ تا ۷ مشاهده کنیم که روند رشد سلول های حساس $S(t)$ مانند حالت اول به دلیل نرخ مرگ سلول های حساس و تبدیل به سلول های مقاوم، به صفر میل می کند. درحالی که روند رشد سلول های مقاوم $R(t)$ با توجه به نرخ مرگ سلول های مقاوم متفاوت است؛ هنگامی که $d_R = 0.01$ است تفاوت زیادی با حالت اول نخواهد داشت و سیر صعودی خود را حفظ خواهد کرد اما هنگامی که $d_R = 0.1$ به دلیل نرخ مرگ بالاتر، روند رشد دیرتر آغاز خواهد شد.

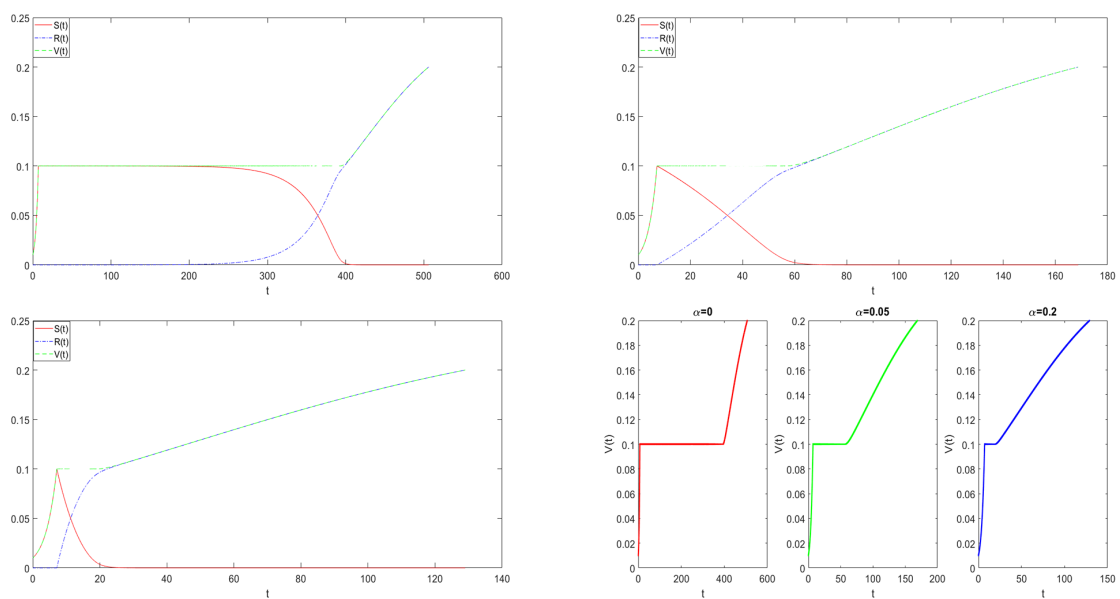
مانند آنچه که در حالت اول مشاهده کردیم، در این حالت نیز با توجه به نمودارها مشاهده می شود که با افزایش ضریب القا از $\alpha = 0$ تا $\alpha > 0$ زمان کنترل تومور پس از تزریق داروی شیمی درمانی، کاهش پیدا می کند؛ زمانی که $\alpha = 0.05$ است زمان کنترل تومور بیشتر از $\alpha = 0.2$ است، بنابراین ضریب القا، نقشی اساسی در کنترل رشد تومور در طول درمان با شیمی درمانی خواهد داشت. همچنین با افزایش نرخ رشد سلول های مقاوم از 0.2 تا 0.8 زمان رشد تومور تا حجم قابل تشخیص، $V_d = 0.1$ و حجم بحرانی V_c ، کاهش یافته و رشد تومور به صورت قابل توجهی افزایش می یابد.



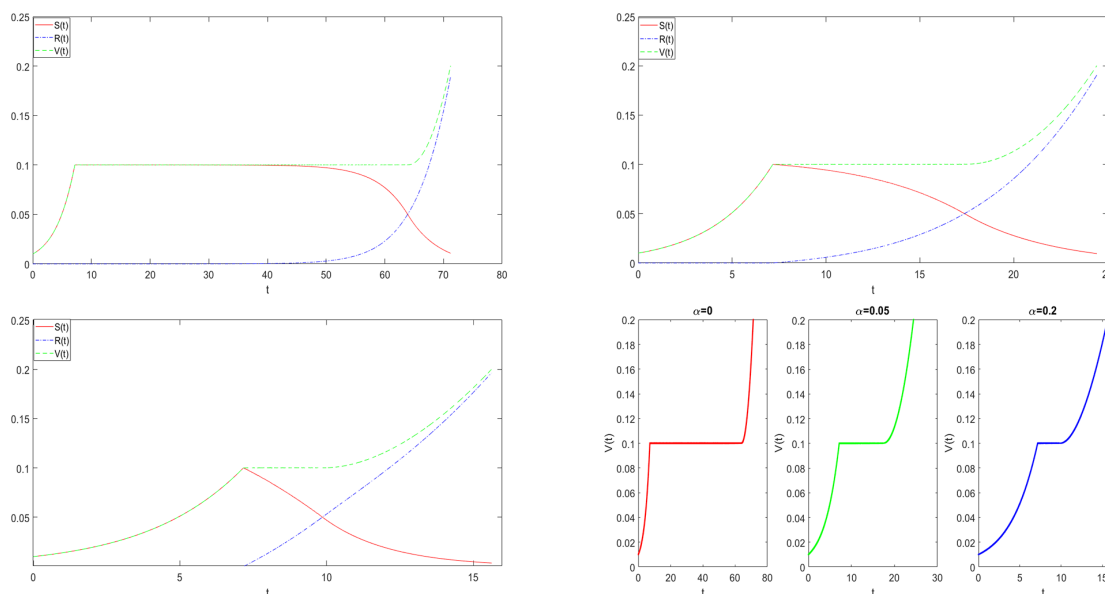
شکل ۴: روند رشد سلول های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.2$ ، نرخ مرگ سلول های مقاوم $d_R = 0.01$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.9$.



شکل ۵: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.2$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 0.01$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.2$.



شکل ۶: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.08$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 0.01$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.08$.



شکل ۷: روند رشد سلول های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.8$ ، نرخ مرگ سلول های مقاوم $d_r = 0.1$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.2$.

۳.۶ حالت سوم

در این حالت با در نظر گرفتن نرخ مرگ سلول های مقاوم و ضریب برگشت پذیری مجدد سلول های مقاوم، یعنی d_R و v در بازه $[0, 1]$ به مطالعه می پردازیم. بنابراین معادله به شکل زیر بیان می شود:

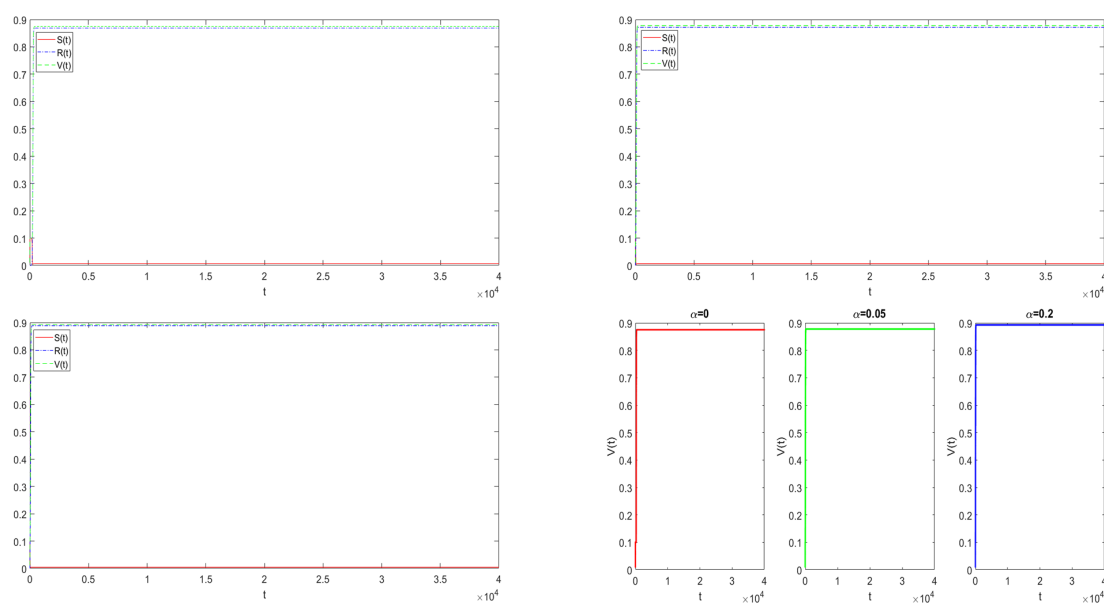
$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = f(t, S, R), & S(0) = p; \\ \frac{\partial R}{\partial t} = g(t, S, R), & R(0) = q \end{cases} \quad (3.6)$$

به طوری که

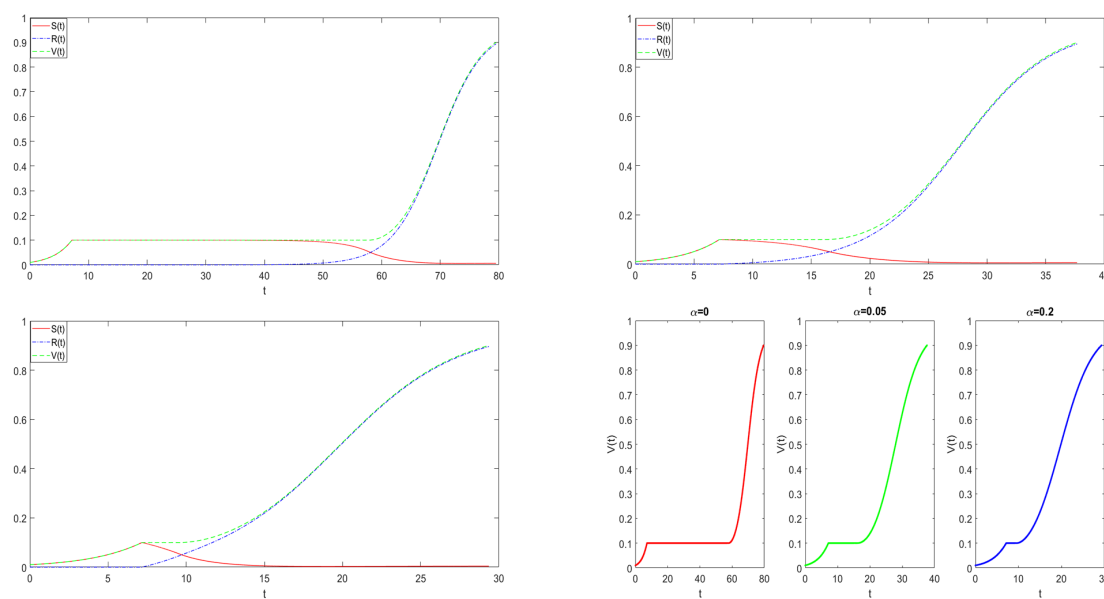
$$\begin{cases} f(t, S, R) := (1 - (S + R))S - (\epsilon + \alpha u(t))S - du(t)S + vR; \\ g(t, S, R) := p_r(1 - (S + R))R - (\epsilon + \alpha u(t))S - d_R u(t)R - vR. \end{cases}$$

شبیه سازی عددی این حالت را با در نظر گرفتن دو نرخ رشد p_r به همراه دو نرخ مرگ d_R و دو ضریب برگشت پذیری مجدد v متفاوت برای سلول های مقاوم به کمک سه داروی شیمی درمانی با ضرایب القای مقاومت متفاوت α در دو حجم بحرانی تومور V_c انجام خواهیم داد. با توجه به این که در حالت سوم نرخ مرگ سلول های مقاوم و ضریب برگشت پذیری مجدد آن ها در بازه $[0, 1]$ قرار دارد، می توانیم در نمودارهای ۸ تا ۱۳ مشاهده کنیم که روند رشد سلول های حساس $S(t)$ مانند حالت اول و دوم به دلیل نرخ مرگ سلول های حساس و تبدیل به سلول های مقاوم به صفر میل می کند؛ این در حالی است که روند رشد سلول های مقاوم $R(t)$ با توجه به نرخ مرگ سلول های مقاوم و ضریب برگشت پذیری مجدد مختلف آن ها، متفاوت است. اما به طور کلی حجم سلول های مقاوم به نسبت حالت اول و دوم بیشتر کنترل می شود و پس از آن دارای سیر صعودی است. همچنین هنگامی که $v = 0.1$ با $d_R = 0.2$ است، تومور قبل از رسیدن به حجم بحرانی کاملاً ثابت می شود، همان گونه که در نمودارهای شکل ۹ قابل مشاهده است.

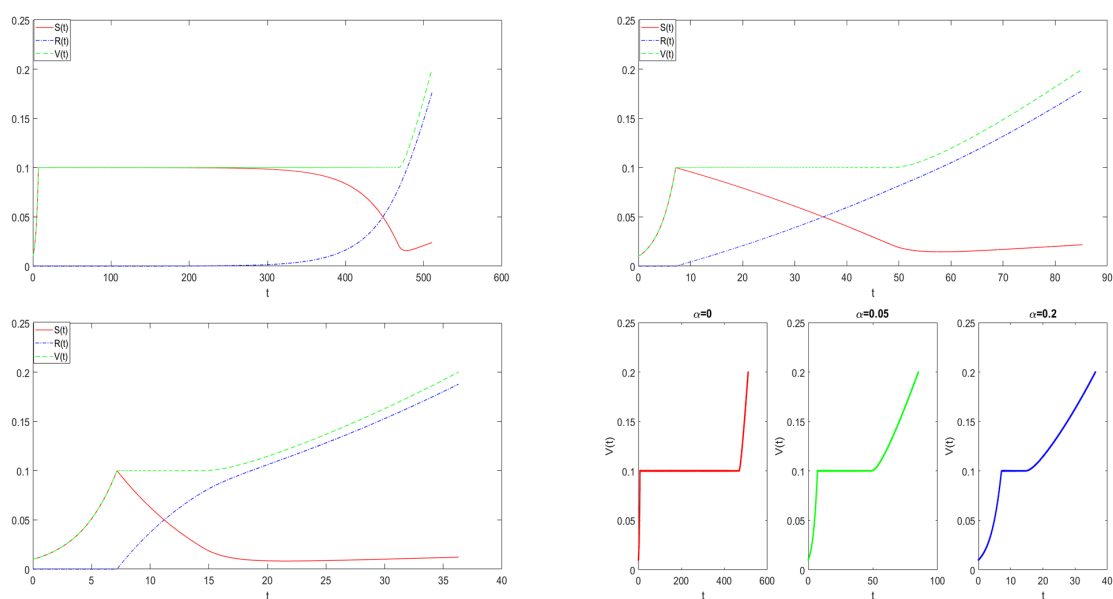
تغییر آن چه که در حالت اول و دوم مشاهده کردیم، در این حالت نیز با توجه به نمودارها مشاهده می شود با افزایش ضریب القا از $\alpha = 0$ تا $\alpha > 0$ زمان کنترل تومور پس از تزریق داروی شیمی درمانی، کاهش پیدا می کند؛ وقتی $\alpha = 0.5$ است زمان کنترل تومور بیشتر از وضعیت $\alpha = 0.2$ است؛ بنابراین ضریب القا، نقشی اساسی در کنترل رشد تومور در طول درمان با شیمی درمانی را خواهد داشت. همچنین با افزایش نرخ رشد سلول های مقاوم از 0.2 تا 0.8 زمان رشد تومور تا حجم قابل تشخیص $V_d = 0.1$ و حجم بحرانی V_c کاهش پیدا می کند و رشد تومور به صورت قابل توجهی افزایش می یابد.



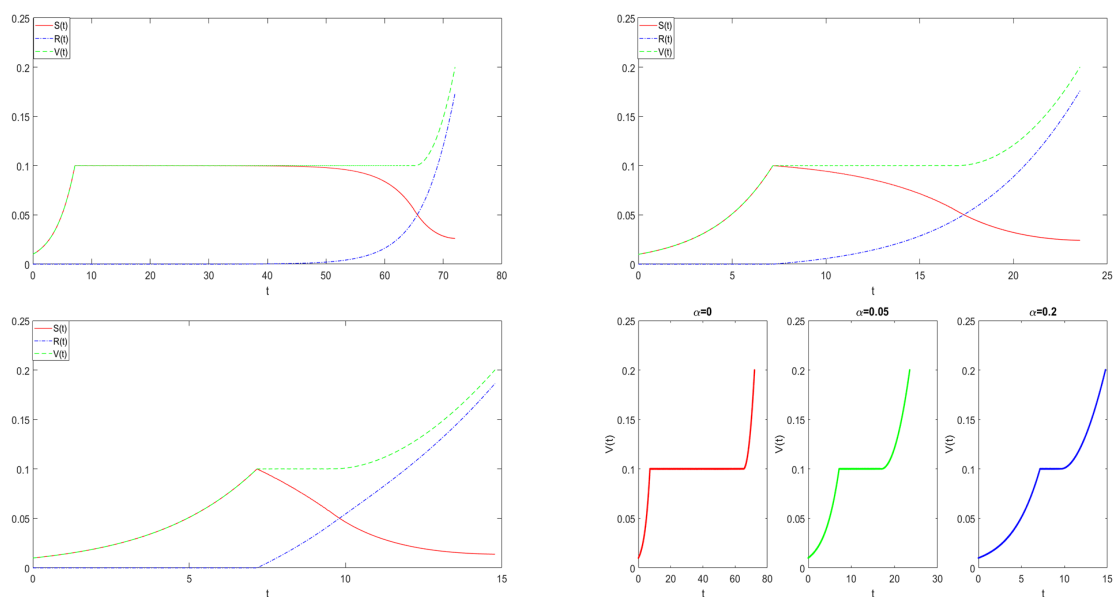
شکل ۸: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 2\%$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 1\%$ ، ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم $v = 1\%$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 9$.



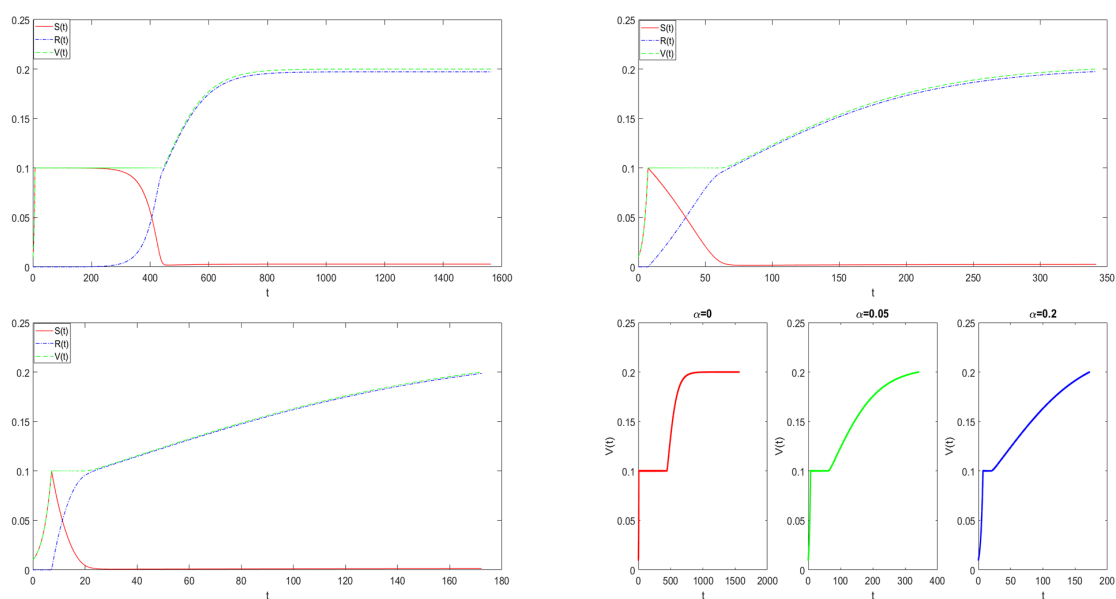
شکل ۹: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 2\%$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 1\%$ ، ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم $v = 1\%$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 2$.



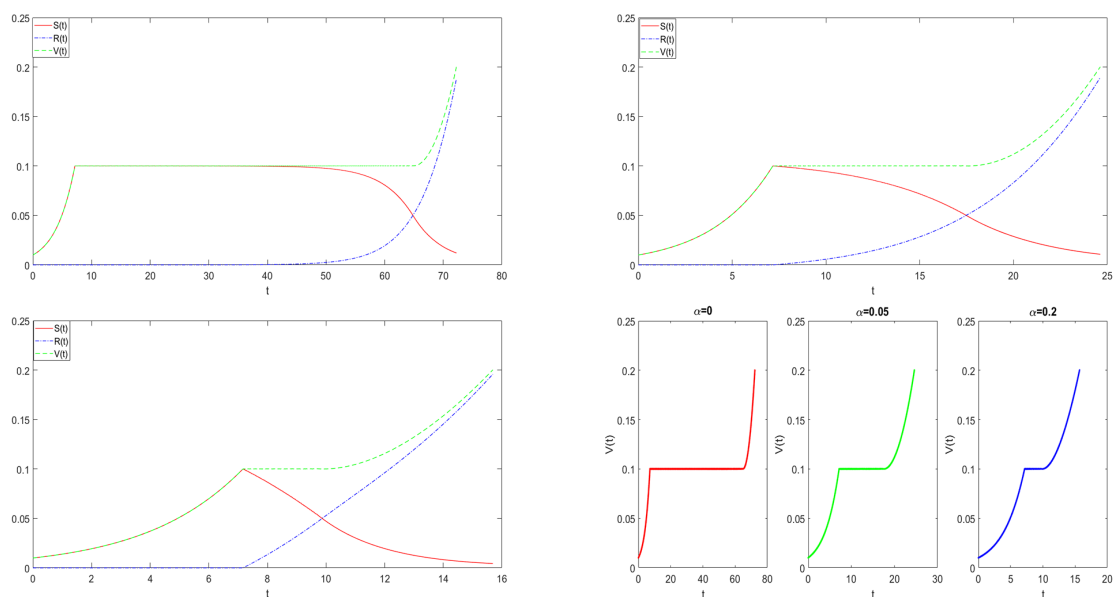
شکل ۱۰: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.2$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 0.1$ ، ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم $v = 0.1$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.2$.



شکل ۱۱: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.1$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 0.1$ ، ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم $v = 0.1$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.1$.



شکل ۱۲: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.8$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 0.1$ ، ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم $v = 0.1$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.2$.



شکل ۱۳: روند رشد سلول‌های حساس و مقاوم و تاثیر سه دارو با ضرایب القا متفاوت بر روند رشد تومور با نرخ $p_r = 0.8$ ، نرخ مرگ سلول‌های مقاوم $d_r = 0.1$ ، ضریب برگشت‌پذیری مجدد سلول‌های مقاوم $v = 0.1$ و حجم بحرانی تومور $V_c = 0.2$.

۷ نتیجه‌گیری

هدف اصلی در این مقاله شبیه‌سازی چارچوب مدل‌سازی کلی برای توصیف مقاومت دارویی در طول شیمی‌درمانی که به سه حالت متفاوت تعمیم داده شده است، با استفاده از ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات می‌باشد. بنابراین ابتدا با بیان مفاهیم بیولوژیکی به معرفی مدل کلی تکامل مقاومت دارویی در طول فرآیند شیمی‌درمانی سرطان پرداختیم. در ادامه با معرفی ماشین بردار پشتیبان کمترین مربعات این رویکرد را

بر روی دستگاه معادلات مدل پیاده‌سازی و در انتها با بیان فرآیند درمان نتایج پیاده‌سازی این روش بر روی سه حالت مختلف از مدل کلی را بررسی کردیم که کاملاً مشابه انتظار از این مدل بوده است [۸].

فهرست منابع

- [1] Aggarwal, C.C., 2018. *Neural Networks and Deep Learning*. Springer. doi: 10.1007/978-3-319-94463-0
- [2] Banerjee, S. and Sarkar, R.R., 2008. Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth. *Biosystems*, 91(1), pp.268-288. doi: 10.1016/j.biosystems.2007.10.002
- [3] Bekisz, S. and Geris, L., 2020. Cancer modelling: from mechanistic to data-driven approaches, and from fundamental insights to clinical applications. *Journal of Computational Science*, 46, pp.101198. doi: 10.1016/j.jocs.2020.101198
- [4] Borges, F., Iarosz, K., Ren, H., Batista, A., Baptista, M., Viana, R., Lopes, S. and Grebogi, C., 2014. Model for tumour growth with treatment by continuous and pulsed chemotherapy. *Biosystems*, 116, pp.43-48. doi: 10.1016/j.biosystems.2013.12.001
- [5] Franssen, L.C., Lorenzi, T., Burgess, A.E. and Chaplain, M.A., 2019. A mathematical framework for modelling the metastatic spread of cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, 81(6), pp.1965-2010. doi: 10.1007/s11538-019-00597-x
- [6] Géron, A., 2022. *Hands-on Machine Learning with Scikit-Learn, Keras, and TensorFlow*, O'Reilly Media. Inc..
- [7] Gestel, T.V., Suykens, J.A.K., Baesens, B., Viaene, S., Vanthienen, J., Dedene, G., Moor, B.D. and Vandewalle, J., 2004. Benchmarking least squares support vector machine classifiers. *Machine Learning*, 54, pp.5-32. doi: 10.1023/B:MACH.0000008082.80494.e0
- [8] Greene, J.M., Gevertz, J.N. and Sontag, E.D., 2019. Mathematical approach to differentiate spontaneous and induced evolution to drug resistance during cancer treatment. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 3, pp.1-20. doi: 10.1200/CCI.18.00087
- [9] Mehrkanoon, S., Falck, T. and Suykens, A.K., 2012. Approximate solutions to ordinary differential equations using least squares support vector machines. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 23(9), pp.1356-1367. doi: 10.1109/TNNLS.2012.2202126
- [10] Mehrkanoon, S. and Suykens, J.A.K., 2015. Learning solution to partial differential equations using LS-SVM. *Neurocomputing*, 159, pp.105-116. doi: 10.1016/j.neucom.2015.02.013
- [11] Mohri, M., Rostamizadeh, A. and Talwalkar, A., 2018. *Foundations of Machine Learning*. MIT Press.
- [12] Padmanabhan, R., Meskin, N. and Ala-Eddin, A.M., 2021. *Mathematical Models of Cancer and Different Therapies*. Springer: Singapore. doi: 10.1007/978-981-15-8640-8
- [13] Pakniyat, A., Parand, K. and Jani, M., 2021. Least squares support vector regression for differential equations on unbounded domains. *Chaos Solitons and Fractals*, 151, pp.111232. doi: 10.1016/j.chaos.2021.111232
- [14] Parand, K., Aghaei, A.A., Jani, M. and Ghodsi, A., 2021. A new approach to the numerical solution of Fredholm integral equations using least squares-support vector regression. *Mathematics and Computers in Simulation*, 180, pp.114-128. doi: 10.1016/j.matcom.2020.08.010
- [15] Pinho, S., Freedman, H. and Nani, F., 2002. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Mathematical and Computer Modelling*, 36(7-8), pp.773-803. doi: 10.1016/S0895-7177(02)00227-3

- [16] Pillis, L.D. and Radunskaya, A., 2001. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 3(2), pp.79-100. doi: 10.1080/10273660108833067
- [17] Pillis, L.D. and Radunskaya, A., 2003. The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. *Mathematical and Computer Modelling*, 37(11), pp.1221-1244. doi: 10.1016/S0895-7177(03)00133-X
- [18] Sun, X. and Hu, B., 2018. Mathematical modeling and computational prediction of cancer drug resistance. *Briefings in Bioinformatics*, 19(6), pp.1382-1399. doi: 10.1093/bib/bbx065
- [19] Suykens, A.K., Gestel, T.V., Brabanter, J.D., Moor, B.D. and Vandewalle, J., 2002. Least-Squares Support Vector Machines. *World Scientific*.
- [20] Schölkopf, B., Luo, Zh. and Vovk, V., 2013. Empirical Inference: Festschrift in Honor of Vladimir N. Vapnik. *Springer*. doi: 10.1007/978-3-642-41136-6
- [21] Tse, S.M., Liang, Y., Leung, K.S., Lee, K.H. and Mok, T.S.K., 2007. A memetic algorithm for multiple-drug cancer chemotherapy schedule optimization. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics. Part B*, 37(1), pp.84-91. doi: 10.1109/TSMCB.2006.883265
- [22] Wu, H.K., Chen, P.J. and Hsieh, J.G., 2006. Simple algorithms for least square support vector machines. *IEEE International Conference on Systems; Man and Cybernetics*, 6, pp.5106-5111. doi: 10.1109/ICSMC.2006.385118



Numerical study of the mathematical model of the evolution of drug resistance during cancer chemotherapy with the least squares support vector machine approach

Zhaleh Mehrdad,⁽¹⁾ Ameneh Taleei,^{(1) 5} Alireza Fakharzadeh Jahromi⁽¹⁾

⁽¹⁾Department of Mathematics, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

Communicated by: Mehrdad Namdari

Received: 22 May 2023

Accepted: 23 November 2023

Abstract: Tumor resistance to chemotherapy and targeted drugs is one of the main factors of treatment failure. Experimental evidence in recent years shows that the progression of cancer cells to drug resistance does not have to happen by chance, but may be caused by the treatment itself. In this regard, understanding the clinical consequences of resistance caused by treatment in the process of chemotherapy helps to develop appropriate solutions. In this paper, to investigate this issue, we first introduce the general mathematical model of drug resistance in the chemotherapy process in the form of a device of nonlinear ordinary differential equations. Then we perform the numerical simulation of the dynamic behavior of the model in three different cases using the least squares support vector machine approach. In this study, the effects of three drugs with different drug resistance induction coefficients are considered. Finally, we will examine the results of these simulations according to the type of drug prescribed in tumor growth control.

Keywords: Chemotherapy, Cancer, Ordinary Differential Equations, Least Squares Support Vector Machine approach.



©2024 Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

⁵Corresponding author

E-mail addresses: (Zh. Mehrdad) zhalehmehrdad@gmail.com, (A. Taleei) a.taleei@sutech.ac.ir (A.R. Fakharzadeh) a_fakharzadeh@sutech.ac.ir