



جمهورية العراق / وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة القادسية / كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات  
قسم الرياضيات الطبية

# ستراتيجيات مختلفة لعلاج السرطان باستخدام النمذجة الرياضية

بمحة تقديم به الطالبان

**حيدر كامل جبر**      **هشام شعلان جديول**

الى كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات / قسم الرياضيات الطبية  
وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الرياضيات الطبية

إشرافه

**أ.د. نوري فرحان المياحي**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{أَمَّنْ هُوَ قَانَتْ آنَاءُ اللَّيْلِ سَاجِدًا وَقَائِمًا يَحْذَرُ الْآخِرَةَ وَيَرْجُو رَحْمَةَ رَبِّهِ قُلْ هَلْ يَسْتَوِي

الَّذِينَ يَعْلَمُونَ وَالَّذِينَ لَا يَعْلَمُونَ إِنَّمَا يَتَذَكَّرُ أُولُوا الْأَلْبَابِ} (٣٩ الزمر آية 9)

صدق الله العلي العظيم

## إهداء

أهدي هذا العمل المتواضع إلى أبي الذي لم يبخل علي يوماً بشيء

وإلى أمي التي زودتني بالحنان والمحبة

أقول لهم: أنتم وهبتموني الحياة والأمل والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة

وإلى إخوتي وأسرتي جميعاً

ثم إلى كل من علمني حرفاً أصبح نوراً يضيء الطريق أمامي

وقبل أن نمضي نقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا  
أقدس رسالة في الحياة...

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة...

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل

## نبذة مختصرة:

ان صياغة وتحليل نموذج رياضي يصف الاستجابة المناعية للورم تحت تأثير العلاج المناعي والعلاج الكيميائي ومجموعاتها

في علاجات لقاح. يعتبر تأثير العلاج لقاح كما هو حدودي للاضطراب من هذا النموذج. اما في حالة وجود استجابة مناعية ضعيفة، لا المناعية ولا يوجد علاج كيميائي أن سبب انحسار الورم إلى حجم صغير، والتي ستكون أقل عتبة كشف سريريا. تظهر المحاكاة العددية أن كفاءة العلاج اللقاح يعتمد على كل من حجم الورم وحالة الجهاز المناعي كما كذلك على استجابة الكائن الحي للتلقيح. على وجه الخصوص، وجدنا أن لقاح العلاج يصبح أكثر فعالية عند استخدامها دون تأخير الوقت من التاريخ المحدد للتطعيم بعد الجراحة وغير فعال من دون علاجات الأولوية. ليقوي الاستجابة المناعية، لدينا نموذج يتوقع مغفرة الورم تحت العلاج لقاح. دراستنا من المتعاقبة الكيماوية والعروض من تسلسل العلاج الكيماوي المناعي هو أكثر فعالية في حين أكثر تجنب المتزامنة. والكلمات الرئيسية: المضادة للورم الاستجابة المناعية. النمذجة الرياضية؛ العلاج الكيميائي. للعلاج المناعي. العلاج لقاح

## المحتويات

|    |                                                       |
|----|-------------------------------------------------------|
| ١  | المقدمة .....                                         |
| ٤  | الفصل الأول .....                                     |
| ٥  | نموذج رياضي .....                                     |
| ٧  | مجموعة المعلمة .....                                  |
| ٨  | تحليل حالة مستقرة (الابعاد) .....                     |
| ١١ | التجارب العددية .....                                 |
| ١٢ | الفصل الثاني .....                                    |
| ١٣ | العلاج الكيميائي .....                                |
| ١٤ | العلاج المناعي .....                                  |
| ١٥ | العلاج الكيميائي المتسلسل / المناعي .....             |
| ١٦ | لقاح العلاج .....                                     |
| ١٩ | مقارنة مع المجموعتين الثانية والثالثة من المرضى ..... |
| ٢٢ | الخلاصة .....                                         |
| ٢٤ | المصادر .....                                         |

## المقدمة :-

وتستند بعض الاتجاهات الحديثة في علاج السرطان على قدرة أشكال معينة من الأورام لتحفيز الاستجابة المناعية. وقد تم التحقق من حقيقة أن الجهاز المناعي يلعب دورا هاما في مكافحة السرطان في كل من المختبرات والتجارب السريرية . وقد تبين أن إدراج مكون مناعي في النماذج الرياضية للنمو الورم تعكس الظواهر الملحوظة سريريا مثل نمو غير المنضبط من الورم وسرطان الورم والتذبذبات في حجم الورم . كما تم توقع سلوك ورم مماثل في نموذج معادلات تفاضلية اعتيادية مع أخذ الإنترليوكين ٢- (IL-2) في الاعتبار. الهدف من العلاج المناعي هو تعزيز المقاومة المضادة للورم للكائن الحي وتحسين حالة الجهاز المناعي. هناك ثلاث فئات رئيسية من العلاج المناعي: معدلات الاستجابة المناعية (السيتوكينات)، الأجسام المضادة وحيدة النسيلة واللقاحات. هذه المعدلات المناعية مثل IL-2، IFN- $\alpha$  وكذلك عامل نخر الورم TNF- $\alpha$  وتستخدم بالفعل على نطاق واسع في العلاج المناعي للسرطان وهناك مشكلة هامة هي اختيار الجدول الزمني الصحيح لاستخدام العلاج الكيميائي في تركيبة مع IL-2 والعلاج IFN- $\alpha$  على سبيل المثال، سلسلة من التجارب المتتابعة المرحلة الثانية على أساس دمج IL-2 و IFN- $\alpha$  مع الأمراض القلبية الوعائية (سيسبلاتين، فينبلاستين، و داكاربازين) نظام يدل على أن العلاج الكيميائي يتبع مباشرة عن طريق العلاج المناعي هو أكثر فعالية لعلاج سرطان الجلد النقيلي الإنسان من تسلسلها العكسي. ولوحظ أيضا أن العلاج الكيميائي المتزامن يكاد يكون فعالا مثل تسلسل كيميائي / مناعي عندما يتم إعطاء العلاج المناعي مباشرة بعد الأمراض القلبية الوعائية. في الوقت نفسه، تم العثور على العلاج الكيميائي المتزامن لتكون أقل سمية من نظم متتابعة وتستخدم الأجسام المضادة أحادية النسيلي (MA) في كل من التشخيص والعلاج من السرطان. ويأتي ذلك من قدرة ما على التعرف على المستضدات الورم على سطح الخلايا السرطانية. ونتيجة لذلك، يمكن تقديم كل من الأدوية المضادة للورم والنظائر المشعة بالضبط إلى الخلايا الخبيثة على الرغم من أن لقاحات السرطان لا تزال قيد التحقيقات التجريبية، التجارب السريرية الموجودة تظهر بوضوح أنها يمكن أن تحسن الاستجابة المناعية لبعض أشكال السرطان معظم اللقاحات السرطانية تتكون من الخلايا السرطانية الحية ومنتجات تحللها في حين أن بعضها يحتوي على بروتينات مؤلمة، الببتيدات و غانغليوزيد على سبيل المثال، يتكون اللقاح التجريبي لورم الميلانوما الخبيث من أربعة ببتيدات سرطان الجلد مقيدة بواسطة A1-HLA و A2 و A3 و HLA-DR، ويشمل IL-2 و مستعمرة البلعم المحفز عامل تحفيز كمواد مساعدة. وقد وجد أن هذا التطعيم قادر على تحفيز انحدار الورم في بعض الحالات ، ترتبط السمية الملحوظة لهذا التطعيم بجرعات منخفضة من IL-2. هذه النتائج حفزت اهتمامنا للنظر في نموذجنا آثار الجمع بين العلاج المناعي والعلاج الكيميائي وكذلك العلاج اللقاح. واحدة من المحاولات الأولى للنظر

في آثار العلاج المناعي ضمن نموذج المعادلات التفاضلية الاعتيادية المناسبة أدلى بها العالمان كيرشندر وبانيتا في العلاج المناعي على أساس استخدام IL-2 جنبا إلى جنب مع العلاج المناعي الخلوي بالتبني (ACI) عن طريق إدخال المعادلات الديناميكية حيث تصف تدفق خارجي من كل من IL-2 والخلايا المناعية المستزرعة. في الآونة الأخيرة، وقد اقترح دي بيليس و رادونسكايا النموذج الحركي للاستجابة المناعية المضادة للورم حيث اقترحت المعادلات الفردية لوصف آليات الدفاع المناعي الطبيعي التي قدمتها خلايا NK والاستجابة المناعية المحددة التي تقدمها الخلايا  $CD8 + T$  لاحظ أنه على العكس فإنها لا تنظر في ديناميات طبيعية ل IL-2. في إطار هذا النموذج تم اعتبار آثار العلاج الكيميائي، والعلاج المناعي، وتأثيرها المشترك، فضلا عن العلاج باللقاح . حيث تم النظر في استراتيجيات علاج جديدة تعرف باسم العلاج التدخل (sirRNA) صغيرة في إطار النموذج المقترح في هذا العلاج يقيم إنتاج  $TGF-\beta$  عن طريق استهداف شفرة mRNA ، مما يقلل من وجود وتأثير  $TGF-\beta$  في الخلايا السرطانية. ويتنبأ النموذج بالشروط التي يمكن بموجبها علاج sirRNA أن ينجح في تحويل أورام  $TGF-\beta$  إلى أورام غير منتجة أو تنتج قيمة صغيرة من أورام  $TGF-\beta$  أي حالة الهرب من المناعة. في السنوات الأخيرة ظهرت أهمية الجوانب المكانية للديناميات المناعية الورم على سبيل المثال تم دراسة توزيعات الخلايا السرطانية التي هي شبه ثابتة في الوقت وغير المتجانسة في الفضاء ضمن نموذج معادلات تفاضلية الجزئية بواسطة ماتزافينوس و تشابلين استنادا إلى نموذج معادلات التفاضلية الاعتيادية بواسطة كوزنيتسوف وقد وجد أنه تبعا لمعاملات نموذج هذا النظام التفاعل رد الفعل الكيميائي قادر على محاكاة ظاهرة موثقة جيدا من سكون السرطان، وكذلك الورم الذي يقدم في شكل موجة الانتقال القياسية. تم تطوير نموذج معادلات تفاضلية بديهية من الاستجابة المناعية غير محددة من قبل أوين وشيرات في الاستنتاج المهم لهذا النموذج هو أن الضامة غير قادرة على منع نمو الورم. ومع ذلك، كان من المتوقع آثار كبيرة على شكل الورم، بما في ذلك تشكيل أنماط المكانية. يوضح النموذج وجود حلول موجة الانتقال التي تربط الأنسجة الطبيعية والورم حالات مستقرة المقابلة لورم متزايد. عندما يتم تضمين الكيميائي ، يمكن لهذه الأنماط في بعض الحالات تشعب لإعطاء التذبذبات الزمانية الغير نظامية. وأخيرا، دعونا ان نذكر نهج الخلط الآلي بالمعادلات التفاضلية الجزئية للنمذجة التي تجمع بين المعادلات التفاضلية الجزئية المستمرة للكميات الكيميائية ووصف الخلية القائمة على الخلايا الحية البيولوجية مع وجود الاحتمالات الظاهرية المصدر لديناميكيات الخلية ويتيح هذا النهج للمرء أن يأخذ في الاعتبار التطور المكاني الزمني والثنائي الأبعاد للنظام. وتشمل المحاكاة العددية نمو الورم الكروية، ونمو الورم المتذبذب المستقر وغير المستقر، وتساقط الخلايا، وتسلسل الورم بواسطة الخلايا المناعية. ويستند نموذجنا للاستجابة المناعية لنمو الورم في وقت مبكر (الأوعية الدموية) على آلية التفاعل بين الخلايا سيتوكين بواسطة في الاستجابة المناعية الخلوية التي اقترحها فاغنر والتي تم تعديلها من خلال الأخذ بعين الاعتبار العوامل التكميلية وعموما، يتكون من سبع معادلات تفاضلية عادية. ولتبسيط

التحليل، قمنا بتقليص النموذج إلى ثلاثة معادلات تتضمن أهم المفاهيم الحديثة للديناميكيات المناعية للورم بما في ذلك تأثير ديناميات IL-2. لاحظ أيضا أننا لا نعتبر الهجرة المكانية للسكان الخلوية التي هي الأكثر أهمية لنمذجة الأوعية الدموية (النمو الأوعية الدموية)، ويعد النموذج لوصف التأثير الكيميائي والمناعي. وقبل كل شيء، يتم صياغة نموذج رياضي للديناميات المناعية تحت تأثير كل من العلاج المناعي مع IL-2 و IFN- $\alpha$  والعلاج الكيميائي ويتم إجراء تحليل حالة مستقرة للنموذج. يتم عرض نتائج الدراسات العددية العلاج الكيميائي وحده، IL-2 وحده، IL-2 زائد IFN- $\alpha$ ، ومزيج من العلاج الكيميائي والعلاج المناعي (IL-2 العلاج). يتم النظر في آثار العلاج باللقاح في غياب العلاج الكيميائي والعلاج المناعي.

# الفصل الاول

## نموذج رياضي:

النظام (١) - (٥) يصف أهم مكونات الورم المناعي

ديناميكية في وجود مكونات العلاج. وهي، ونحن نعتبر خمسة

السكان: الخلايا السرطانية (T)، CTL (L)، IL-2 (I<sub>2</sub>)، العلاج الكيميائي (C)، والإنترفيرون (α)

$$\frac{dT}{dt} = -aT \ln \frac{bT}{a} - c(I)TL - M_T(I_2)(1 - e^{-C})T, \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = d + eLI_2 - fL - M_L(I_2)(1 - e^{-C})L, \quad (2)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = V_{I_2}(t) + \frac{gT}{T+l} - jLI_2 - kTI_2, \quad (3)$$

$$\frac{dC}{dt} = V_C(t) - pC, \quad (4)$$

$$\frac{dI}{dt} = V_I(t) - qI. \quad (5)$$

يتم وصف نمو الورم من قبل قانون غومبرتزيان ويتم تدمير الخلايا السرطانية بواسطة CTR (١) ومن المفترض أن معدل التدمير يتناسب مع عدد من الخلايا السرطانية و CTR. في (٢) يميز تدفق ثابت من CTR في موقع الورم. المصطلحات الثانية والثالثة في (٢) وصف انتشار CTR رداً على العمل IL-2 ومعدل الوفيات CTR، في المقابل. في (٣) - (٥) (C، I<sub>2</sub>، I<sub>1</sub>)، يصف التدفقات الخارجية من IL-2، العلاج الكيميائي العقاقير و IFN-α، على التوالي. منذ يتم تعيين العلاج لجدول زمني معين، تؤخذ هذه التدفقات إلى أن تعتمد على الوقت. يوصف إنتاج IL-2 في (٣) من قبل هيبيربولا (المدى الثاني)، والذي يسمح لنا أن نأخذ في الاعتبار وجود قيود في تحفيز الجهاز المناعي عن طريق الورم المتزايد. في T الصغيرة معدل النمو هو تقريبا قيمة خطية في حجم الورم بينما لورم كبير (T >> L) فإنه يميل إلى قيمة ثابتة الحد الأقصى g. تؤثر المعلمة I على معدل إنتاج IL-2. كلما كانت قيمة L أصغر، كلما حقق معدل الإنتاج IL-2 أسرع قيمة g. لاحظ أن g يميز درجة التعبير عن المستضد بالإضافة إلى المجمعات التوافق النسيجي الرئيسية الفئة الثانية (AG-MHC-II) على السطوح APC، أي عرض المستضد.

احتمال تفعيل (إثارة إنتاج IL-2) المساعد السلائف الخلايا القاتلة الطبيعية من قبل APC يزيد مع عرض المستضد. منذ IL-2 هو سيتوكين مسافة قصيرة، يقترح أن الخلايا المستهدفة (الخلايا الليمفاوية T السامة للخلايا) تستهلك بشكل فعال IL-2. يتم تقديم معدل الاستهلاك في الفترة الثالثة في (3). وقد وجد أن تثبيط IL-2 ينتج عن تراكم المواد المناعية لقمع البروستاجلاندين

يقمع إنتاج IL-2 ، ويمكن أن تدمر الخلايا مباشرة الجزيئات التي لها معدل تدمير IL-2 والتي تصفها الحالة رابعة. ان تفاعل عقاقير العلاج الكيميائي مع الخلايا الحساسة يمكن وصفها باستخدام اما حركية ميكابلس-منتن أو الحركية المشبعة أضعافا مضاعفة . نستخدم وصف موت الخلايا التي تسببها العقاقير العلاج الكيميائي. في تركيزات منخفضة معدل الوفيات هي قيمة خطية تقريبا في العقاقير بينما في أعلى تركيزات معدل الوفيات تبين أن C - مستقل. كما لوحظ في هذا يظهر السلوك علاقة جيدة مع منحنيات الاستجابة للجرعة القائمة نفترض أن  $M_j$  الذي يعتمد على تركيز IL-2 على النحو التالي لعلاج الكيميائي وهكذا، يزيد مع تركيز IL-2 ومع ذلك، فإنه لا يتجاوز قيمة تضاعف من العلاج الكيماوي (قتل الخلايا بواسطة العلاج الكيميائي). ويستند هذا على حقيقة أن IL-2 يمكن أن تحدث السيتوكينات الثانوية مثل  $TNF-\alpha$

التي من شأنها زيادة تأثير مضاد للورم من العوامل الكيميائية السامة للخلايا أيضا لنفترض أن المعلمة نموذج في (1) يعتمد على تركيز الإنترفيرون- $\alpha$  كما هو معدل الخلايا السرطانية تعطى من قبل CTL هذا هو تدفق مع حقيقة أن الإنترفيرون  $\alpha$  يعزز الردود المضادة للورم المناعة بواسطة زيادة التعبير عن جزيئات MHC على الخلايا السرطانية، وبالتالي تعزيز قدرتها لاحظ أنه ليس هناك سوى العلاجية ديناميكية IFN- $\alpha$  يعتبر ضمن هذا النموذج .

## مجموعة المعلمة

كما هو مبين أعلاه ، فإن الآليات المحتملة من ديناميات المناعة للورم حساسة جدا لاختيار المعلومات في المعادلات (١) - (٥). في الواقع مجموعات المعلمة تختلف ليس فقط لأنواع السرطان محددة ولكن أيضا من فرد إلى آخر. ويستند نموذجنا على استخدام المعلومات الأكثر نموذجية. ولكي نعكس النتائج السريرية الفردية، نقسم المرضى بشكل مشروط في ثلاث مجموعات . نفترض أن الورم له نفس الهيكل النسيجي (على سبيل المثال، سرطان الجلد) مع مضاعفة الوقت على قدر المساواة والقدرة على التحمل (في الواقع، قد تختلف هذه الخصائص بين عينات الورم). بالإضافة إلى ذلك، يتم اختيار عمر كتل لتكون هي نفسها. ومن ناحية أخرى، فإن تعبير مستضد الورم (CTL)، وقوة الاستجابة المناعية (k , j, g, e) والتفاعل مع التطعيم تؤخذ على أن تكون محددة لكل مجموعة. وقد تم تقدير بعض قيم المعلومات النموذجية باستخدام البيانات التجريبية المتاحة. على وجه الخصوص، تم الحصول على معلومات النمو سرطان الجلد البشري أ و ب على التجارب الفئران حيث تم اختبار سرطان الجلد البشري في الفئران ع باستخدام طريقة المربعات الصغرى، وتركيب المنحنى التجريبية التي تنتجها البيانات من مجموعة السيطرة لمنحنى غومبرتزيان. وقد تم تقدير معدل الوفيات من كتل باستخدام العلاقة  $f = 1 / \tau$  حيث  $\tau$  هو متوسط عمرها المعروف. تم حساب معدل تدفق ثابت من كتل من العلاقة  $d = FL$  حيث يقدر أن عدد CTL قادرة على التعرف على مستضد سرطان الجلد محددة في الكائن الحي دون ورم تقدر حوالي  $2.25 \times 10^7$  الخلايا باستخدام البيانات لعدد كامل من الخلايا CD8 + T في الدم وقيمة في المئة من الخلايا التائية الخاصة لمستضد سرطان الجلد. المعلومات التي تميز موت الخلايا الناجمة عن تأثير العلاج الكيميائي MT والكيميائية ML مأخوذة من نموذج دي بيليس]. وقد تم تقدير معدلات القضاء على العقاقير في العلاج الكيميائي (داكاربازين) و  $IFN-\alpha$  باستخدام أوقات نصف العمر المعروفة والعلاقات:  $p = \ln 2 / tC1 / 2$  و  $q = \ln 2 / tI1 / 2$ . بالنسبة لبقية المعلومات اخترنا القيم الأنسب لنموذجنا. ويسمح لنا الأدب الطبي الحالي، تحليل الحساسية باستنتاج أن التفاعلات المقابلة لها أهمية في وصف الاستجابة المناعية.

## تحليل حالة مستقرة (الأبعاد)

للمتغيرات أبعاد ومعلمات كما في التالي:  $\tau = f$  حيث  $t' = t/\tau$ , و  $T' = T/T_0$ ,  $L' = L/L_0$ ,  $I_2' = I_2/I_{20}$ ,  $I' = I/I_0$ ,  $C' = C/C_0$ .  
 1- (أيام) يتم إعطاء قيم  $T_0, L_0, I_{20}, I_0$  الواردة في الجدول لاحظ أن يتم إعطاء المتغير لمكافحة العقاقير والعلاج الكيميائي،  $C$ ، وحدات النسبية. ويستند اختيار عامل  $\tau$  على نطاق والوقت على حقيقة أن عمر نفسه من CTL هنالك حاجة إلى نحو ثلاثة أيام ووقت مماثل لانتشار CTL و IL-2 اسقاط يعطي لوضوح الترميزية، والمعادلات (٦) - (١٠) وحدات طبيعية تأخذ الشكل التالي

$$\frac{dT}{dt} = -h_1 T \ln \frac{h_2 T}{h_1} - h_3 (2 - e^{-I}) TL - m_1 (2 - e^{-I_2}) (1 - e^{-C}) T, \quad (6)$$

$$\frac{dL}{dt} = h_4 + h_5 LI_2 - L - m_2 (2 - e^{-I_2}) (1 - e^{-C}) L, \quad (7)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = m_3(t) + \frac{h_6 T}{T + h_9} - h_7 LI_2 - h_8 TI_2, \quad (8)$$

$$\frac{dC}{dt} = m_4(t) - m_5 C, \quad (9)$$

$$\frac{dI}{dt} = m_6(t) - m_7 I, \quad (10)$$

لإجراء تحليل حالة مستقرة ندرس النظام

$$\frac{dT}{dt} = -h_1 T \ln \frac{h_2 T}{h_1} - h_3 TL, \quad (11)$$

$$\frac{dL}{dt} = h_4 + h_5 LI_2 - L, \quad (12)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \frac{h_6 T}{T + h_9} - h_7 LI_2 - h_8 TI_2, \quad (13)$$

الذي يتبع من (6)–(10) at  $V_i(t) = 0$  ( $i = I_2, C, I$ ) and  $C(0) = I(0) = 0$ .

وهناك طريقة ممكنة لإجراء تحليل الحالة الثابتة هو استخدام إيسوكلينس. عند النظر في المرحلة مخطط TL، وهذا يدل على التفاعلات بين اثنين من الخلايا الرئيسية: الخلايا السرطانية و CTL. في هذه الحالة، يتم كتابة معادلات إيسوكلينس الأفقية والرأسية كما

$$(h_4 - L)(T + h_9)(h_7 L + h_8 T) + h_5 h_6 TL = 0, \quad (14)$$

$$L = -\frac{h_1}{h_3} \ln \frac{h_2 T}{h_1}, T = 0. \quad (15)$$

التقاطعات ايسوكلينس (14) و (15). لنا ويظهر التحليل أن في أي اختيار المعلمات النظام (11) - (13) لديه غير مستقرة

النقطة (0، H4، 0) والتي تقع عند تقاطع (ايسوكلينس) (14) و  $T = 0$ . وهذا يعني أن لا يسمح النظام من الانحدار الورم كاملا.

ونحن نعتبر  $g$  (تميز العرض مستضد) كمعلمة متفاوتة. يتم تقديم المخطط التشعب H6 المعلمة أبعاد في الشكل 1 حيث

ويتم الحصول على وظيفة  $H6(T)$  من خلال استبدال  $L$  من (15) إلى (14). كما هو واضح، هناك هما نقطة التشعب. لذلك يمكن للمرء أن يميز ثلاثة أنظمة الديناميكية الرئيسية. المنطقة الأولى تعطى (1)  $(H6 < h6min)$  يميز الاستجابة المناعية الضعيفة. النظام (13) - (11) واثنين من النقاط الثابتة: نقطة السرج (0، H4، 0) (وعقدة غير سليمة  $(T3, L3, I23)$  وهذا يعني أنه في ظل نقص في إنتاج  $IL-2$  ، وخلايا الورم قادرة على الهروب من الاستجابة المناعية. الورم ينمو والمناعة نظام يصبح قمعها. في المنطقة الثانية تعطى (2)  $(h6min < H6 < h6max)$  ، التي تربطها مع استجابة مناعية قوية، تظهر هناك نقطتين ثابتة إضافية: مستقر دوامة  $(T1, L1, I21)$  والسرج  $(T2, L2, I22)$ . لذلك يمكن أن أنظمة مختلفة موجودة اعتمادا على الظروف الأولية. أولا، عندما حجم الاولي للسكان CTL هو كبير بما فيه الكفاية للحد من السكان الورم، وتراجع الورم حتى الصغيرة حجم ثابت حيث التوازن الديناميكي بين الورم والجهاز المناعي الاوصل إليها. في هذه الحالة، الورم يتجلى من خلال نظام المناعة متحمس. ثانيا CTL ليست كبيرة بما فيه الكفاية لدفع النظام فينقطة التوازن  $(T1, L1, I21)$  الديناميكية)، وهي دوامة مستقرة. وهكذا، فإن الورم تنمو الى أعلى حجم ممكن، والتي تم تعريفها للسكان ورم يجري في شروط التغذية مقيدة. التوازن الديناميكي بين الورم ويتم التوصل إلى نظام المناعة عند نقطة ثابتة  $(T3, L3, I23)$  التي هي عقدة غير سليمة. وأخيرا، في المنطقة الثالثة  $(H6 > h6max)$  نقاط ثابتة  $(T2, L2, I22)$  و  $(T3, L3, I23)$  تختفي. ونتيجة لذلك، هناك نوعان من النقاط الثابتة: نقطة السرج  $(0, H4, 0)$  ، ومستقرة دوامة  $(T1, L1, I21)$  في هذه الحالة، تم العثور على انخفاض في حجم الورم عند التوازن بين الورم ويكون الجهاز المناعي المعمول بها. ويرتبط المنطقة الثالث مع حجم الورم .

## التجارب العددية

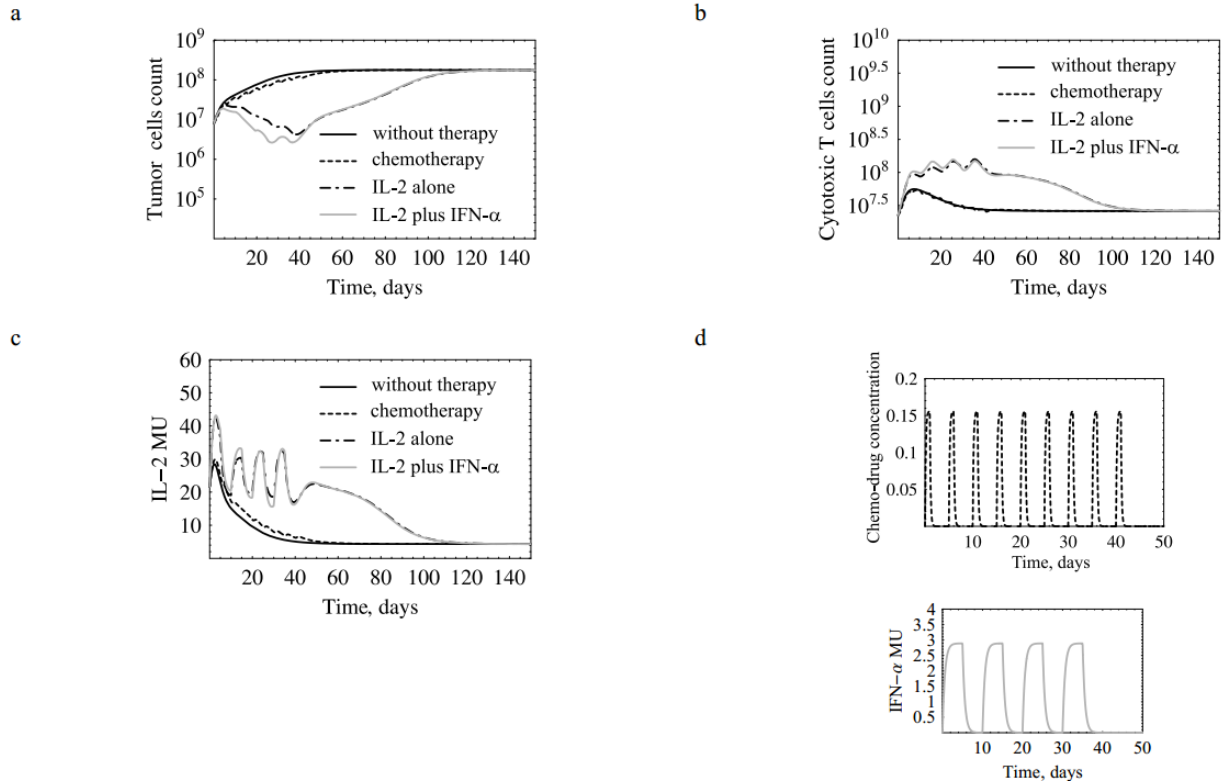
في هذا القسم نقوم بدراسة آثار العلاج الكيميائي وحده، L-2 لوحده، IL-2 زائد علاج الإنترفيرون-IFN  $\alpha$ ، نظم متابعة وكذلك العلاج لقاح

لثلاث مجموعات من المرضى. اثنان منهم (p1,p2) تولد الاستجابات مناعية ضعيفة إلى الورم في حين أن (P3) يولد استجابة مناعة قوية. و P2 مجموعة يتميز فيها التعبير مستضد أقل مقارنة مع P1 ، يبدي استجابة مناعية ضعيفة . هذه المرحلة الثانية من سرطان الجلد الخبيث على حد سواء العلاج الكيميائي والعلاج المناعي عادة ما تدار بعد العلاج . وبالتالي، أن الورم الأولي له قيمة افتراضية من العلاج T  $8 \times 10^6 \sim (0)$ . عندما ندرس آثار العلاج تدار بدون جراحة الأولية، يفترض أن حجم الورم الأولي لاتخاذ قيمة افتراضية من  $3 \times 10^7$  خلايا لمجموعة من المرضى. (P1)

## الفصل الثاني

# العلاج الكيميائي

نختبر العلاج الذي يعمل فيه تسعة جرعات نابضة من العلاج الكيميائي كل جرعة ممثلة في  $VC(t) = 1$  في (٤) أيام ، وتعطى مرة واحدة كل (٥ أيام ) كما هو واضح من الشكل 1 (أ)، لا يلاحظ الانحدار وينمو عدد الورم. عدد الخلايا السرطانية يتأرجح في الوقت المناسب نتيجة لحجم نابض من الجرعات. تم العثور على معدل نمو الورم إلى الانخفاض في مقارنة مع حالة من دون علاج. وهذا يرجع تماما إلى تأثير العلاج الكيميائي لأن الديناميات CTL تتأثر قليلا من العلاج الكيميائي (انظر الشكل 1(ب)). وهناك سبب محتمل هو أن الزيادة في انتشار ال CTR الناجمة عن زيادة تركيز IL-2 يتم تعويضها عن طريق وفاة CTR في إطار عمل العقاقير الكيميائية. وهكذا، تبين دراستنا أن العلاج الكيميائي يؤدي إلى تقزم نمو الورم. على وجه الخصوص، في اختيارنا من المعلومات الورم يحقق حجم خطير حوالي عشرة أيام في وقت لاحق من في غياب العلاج



شكل (١)

# العلاج المناعي

## IL-2 وحدة

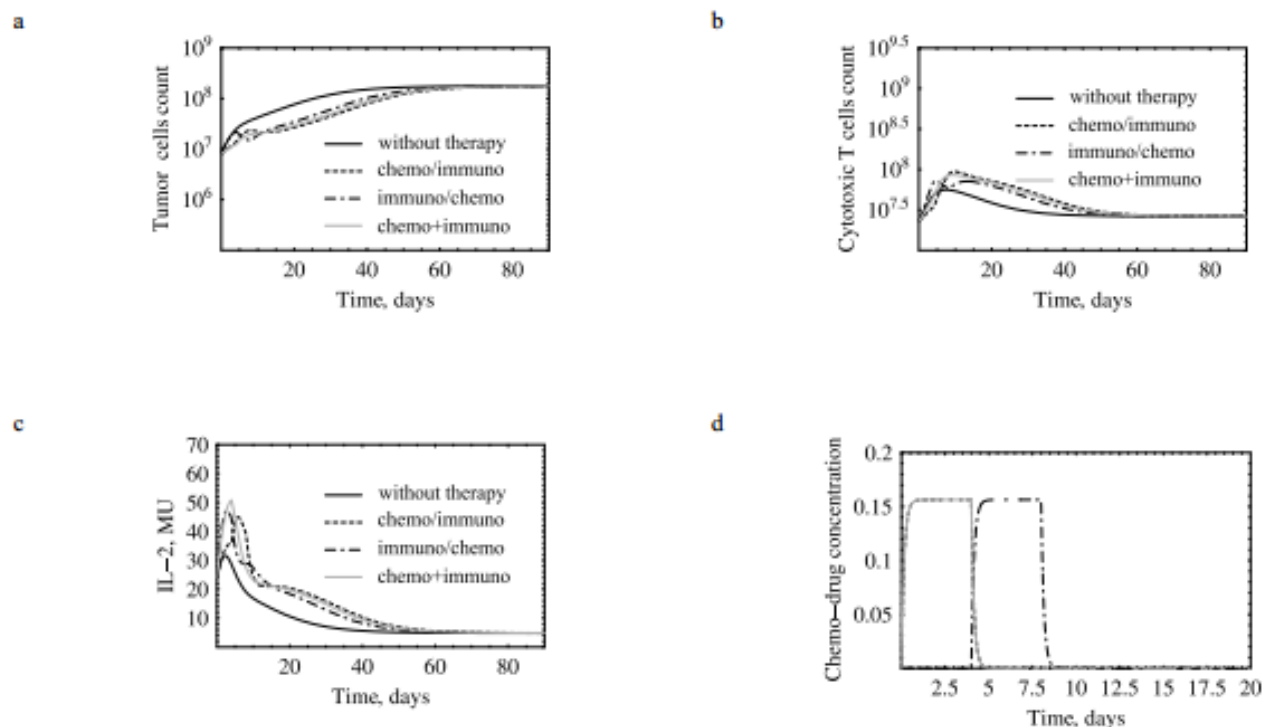
ويفترض النظام التالي للعلاج IL-2 وحده: أربع جرعات نابضة من IL-2، كل يساوي ١٠ جره /يوم لمدة أربعة أيام، وتدار كل ١٠ أيام. كما هو مبين من الشكل ١ (أ)، وهناك تخفيف الورم مع مدة حوالي ٤٠ يوما. وفي الوقت نفسه لا يلاحظ الانحدار ورم كامل. في الواقع، مع نمو IL-2 ينمو، يتم زيادة عدد CTR أيضا حوالي عامل من ٧ في ٤٠ يوما (انظر الشكل ١ (ب)). ومع ذلك، بعد عشرة أيام تقريبا من التوقف عن العلاج يقلل تركيز IL-2 (انظر الشكل ١ (ج)). وبالتالي، فإن CTR السكان يتراجع أيضا، ونتيجة لذلك، ينمو الورم. وهكذا، هذا بالطبع من العلاج يؤدي إلى تخفيف مؤقت فقط (لمدة ١-١.٥ أشهر في حالتنا)....

## IL-2 + IFN- $\alpha$

دعونا ننظر في دورة مشتركة من العلاج المناعي، عندما يتم إعطاء IL-2 + IFN- $\alpha$  في وقت واحد. ويعتبر نمط إدارة الجرعة IL-2 هو نفسه كما في القسم الفرعي السابق. جنبا إلى جنب مع IL-2 يتم إعطاء IFN- $\alpha$  في الجرعة ٥ مو / يوم لمدة أربعة أيام في دورة ١٠ يوما (الشكل ١ (د)). كما هو مبين في الشكل ١ (أ)، وهناك انخفاض كبير في عدد الخلايا السرطانية خلال العلاج. يصبح الورم أكثر وضوحا بالمقارنة مع الحالة السابقة على الرغم من أن الوقت الانحدار هو نفسه تقريبا. وهكذا، تبين دراستنا أن العلاج المناعي هو أكثر فعالية في وقت الورم بالمقارنة مع العلاج الكيميائي. كما استنتاج آخر، والعلاج IL-2 وحده ينبغي اعتبار العلاج أكثر تجنبا بالمقارنة مع حالة IL-2 + IFN- $\alpha$  في الواقع، على الرغم من أفضل تخفيف الورم العلاج IL-2 + IFN- $\alpha$  العلاج IL-2 وحده هو أقل سمية.

## العلاج الكيميائي المتسلسل / المناعي

في الأقسام الثلاثة التالية، ندرس آثار العلاج الكيميائي يتبعه مباشرة العلاج المناعي أو العكس بالعكس، فضلا عن العلاج الكيميائي المتزامن. نحن نعتبر نظام العلاج التتابعي التالي: يتم عرض نبض واحد من العلاج الكيميائي عن طريق وضع في (٤)  $V_C(t)=1$  في اليوم لمدة أربعة أيام (الشكل ٢ (د)). خلال الأيام الأربعة المقبلة تدار جرعه واحدة من العلاج IL-2 في كميات من يوم  $V_{I_2}(t) = 10 \text{ MU}$  في (٣). ويبين الشكل ٢ (أ) ديناميات الخلايا السرطانية. كما يرى، فإن النظام المختار من العلاج المتسلسل لا يؤدي إلى انحدار الورم. ومع ذلك، لوحظ تقزم نمو الورم بشكل ملحوظ (السكان الخلايا السرطانية تصل إلى القيمة القصوى بعد حوالي ثلاثين يوما في هذه الحالة). في المرحلة الأولى ( $t < 8$  أيام)، ويرجع تباطؤ نمو الورم تماما إلى تأثير العلاج الكيميائي. وعلاوة على ذلك، فإن عدد الخلايا السرطانية يقل قليلا. ويعود هذا التأثير إلى زيادة تركيز IL-2 خلال ثمانية أيام (انظر الشكل ٢ (ج))، مما يؤدي إلى انتعاش عدد CTR (الذي انخفض من خلال العلاج الكيميائي) والزيادة التالية (انظر الشكل ٢ (ب)). في وقت لاحق، والورم ينمو باطراد وقمع وظائف المناعة يحدث. لاحظ، أن معدل نمو الورم في هذه المرحلة هو أصغر من  $T < 8$  أيام. وهكذا، على الرغم من أن هذا النظام المتسلسل لا يؤدي إلى انحدار الورم فإنه يسمح لتأخير نمو الورم.



شكل (٢)

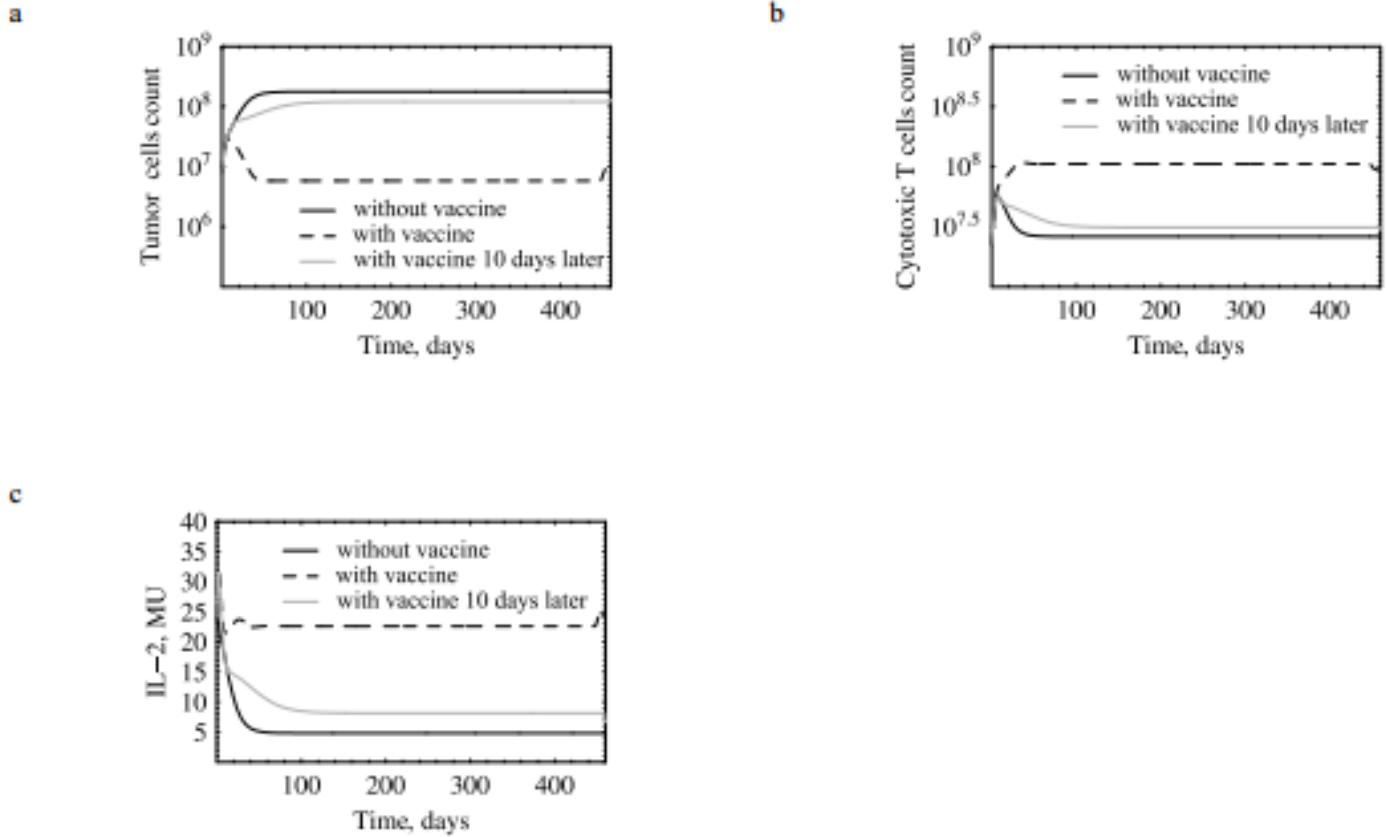
## لقاح العلاج

تعتبر لقاحات السرطان واحدة من طرق واعدة من العلاج المناعي. استخدام لقاح يسمح توعية الجهاز المناعي إلى وجود أشكال معينة من السرطان. ونتيجة لذلك، فإن الجهاز المناعي تكون قادرة على العثور على وليمز الخلايا السرطانية على نحو أكثر فعالية. عندما يظهر اللقاح في الجسم يحدث تشكيل الخلايا الليمفاوية المضادة للورم. وتعتمد فعالية التطعيم على العوامل التالية: (١) عدد الخلايا السرطانية ونشاطها الانقسامي، (٢) نوع الورم، أي هيكلها النسيجي، وهيكل المستضد، وعدد جزيئات هلا-A-المعبر عنها في الخلايا السرطانية و (٣) الشروط الأولية للجهاز المناعي.

في هذا القسم الفرعي، نعتبر لقاح السرطان يتكون من أربعة ببتيدات مستمدة من الورم مع مساعده للحصول على قائمة الحالية من التجارب الجارية. وطالما تحفز المجمعات المستضدية / المساعدة على الاستجابة المناعية للقاح وبالتالي تعزز الاستجابة المناعية للخلايا السرطانية للمريض، يمكن أن يؤخذ تأثير التطعيم في الاعتبار من خلال معلمات النموذج. لذلك، من أجل محاكاة العلاج اللقاح نغير قيم أربعة معلمات نموذج في وقت التطعيم. يمكن استخلاص المعلمات الحساسة للتلقيح من النتائج التجريبية التي تم الحصول عليها من تجارب لقاح الفئران من قبل ديفنباخ وآخرون. على وجه التحديد، نحن نركب المنحنيات التجريبية التي تنتجها البيانات ديفنباخ إلى نموذجنا وجدت المعلمات التي من شأنها أن تتغير لتعكس إدارة لقاح علاجي. فهي CTR، ومعدل تعطيل الخلايا السرطانية من قبل CTR. ه، معدل انتشار CTR الناجم عن IL-2؛ g، عرض المستضد (احتمال التفاعل بين السلائف المساعدة T الخلية و APC). و z، معدل الاستهلاك IL-2 بواسطة CTL. وأخيرا، لمحاكاة العلاج اللقاح نغير المعلمات نموذج المقابلة في نفس الاتجاه لأنها تتغير في نموذج الفئران ديفنباخ ونتيجة لذلك، تم العثور على جميع المعلمات الأربعة (cCTL, e, g, and j) لتزداد

نعرض هنا نتائج العلاج باللقاح وحده، بحيث نضع  $V_c(t), V_{12}(t), V_1(t)$  يساوي الصفر وكذلك  $C = I = 0$  في (١) - (٥). نظام التلقيح المختار لمحاكاة علاج اللقاح هو التالي: لقاح السرطان الذي يدار مرة واحدة في الأسبوع خلال ١-٣، ٥-٧، ١٣، ٢٧، ٤٠، و ٥٣ أسبوعا، على التوالي. نحن نفترض أن اللقاح فعال بعد ٨٣ يوما من الحقن الأخير. هذه القيمة ليست حتمية. ويبدو من المعقول أن هذا الإجراء قد يستمر لفترة أطول. نفترض أنه عند انتهاء هذه الفترة يتم استعادة معلمات النظام إلى قيمها الأولية. ونتيجة لذلك، يتم إعادة نمو الورم. ولذلك مطلوب إعادة التطعيم لتجنب تكرار المرض. ويتضح من المناقشة أعلاه أن قيم المعلمات cCTL و e و g و z سوف تعتمد على نظام التطعيم، أي في الوقت المحدد. وبعبارة أخرى، خلال عمل اللقاح نقوم بزيادة المعلمات بنسبة معينة في المئة للقيمة

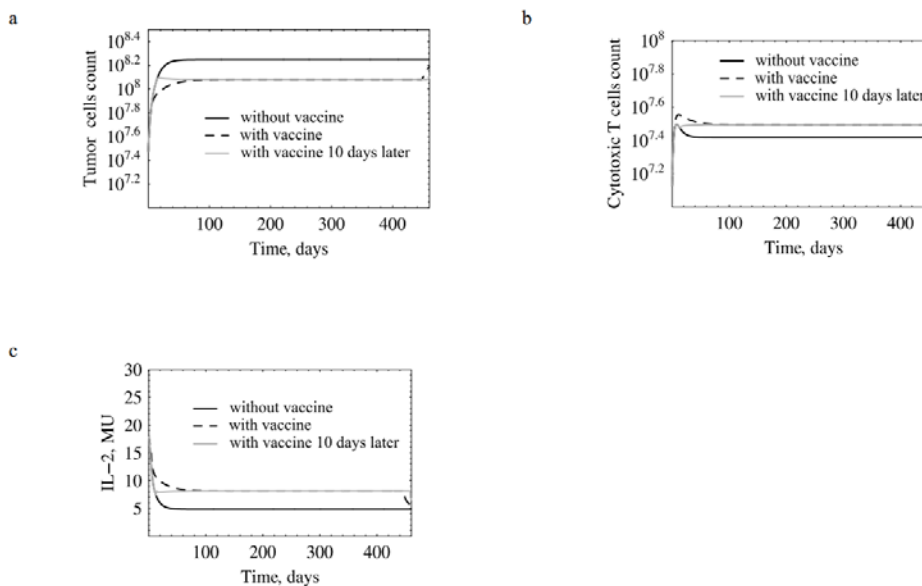
وفي ظل هذه الافتراضات، تتغير ظروف الحالة المستقرة ل P1 بحيث يمر النظام (١١) - (١٣) إلى المنطقة الثانية على الرسم البياني للتشعب تذكر أن في هذه المنطقة نتيجة العلاج يعتمد بشكل ملحوظ على حجم الورم الأولي وظروف الجهاز المناعي. ويبين الشكل ٥ النتائج لدورتين من التطعيم: الأولى كانت تدار دون تأخير في حين أن الثانية تدار بعد ١٠ يوماً، عندما بلغ عدد الخلايا السرطانية قيمة كبيرة بما فيه الكفاية للهروب من الاستجابة المناعية (الشكل ٣)



شكل (٣)

أولا تحليل سلوك النظام تحت اللقاح تدار بعد الجراحة. للعلاج دون تأخير، فإن العدد الأولي من الخلايا السرطانية يكفي للبحث على الاستجابة المناعية. وكما يتضح من الشكل ٤ (ج)، ينمو تركيز IL-2، وبالتالي يزيد عدد CTL. منحنيات متكاملة تميل إلى نقطة دوامة مستقرة ويلاحظ تخفيف الورم (الشكل ٤ (أ)). ١٠. في هذه الحالة، يكون للورم الوقت للوصول إلى حجم كبير بما فيه الكفاية وكل من تركيز IL-2 و CTL أخذ في التناقص (الشكل ٤ (ب) و ٤ (ج)). منحنيات متكاملة تميل إلى عقد غير لائقه، وهو ما يعني الورم التقدمي. وتبين عمليات المحاكاة أن إعطاء التطعيم في وقت مبكر هو أكثر فعالية لعلاج السرطان.

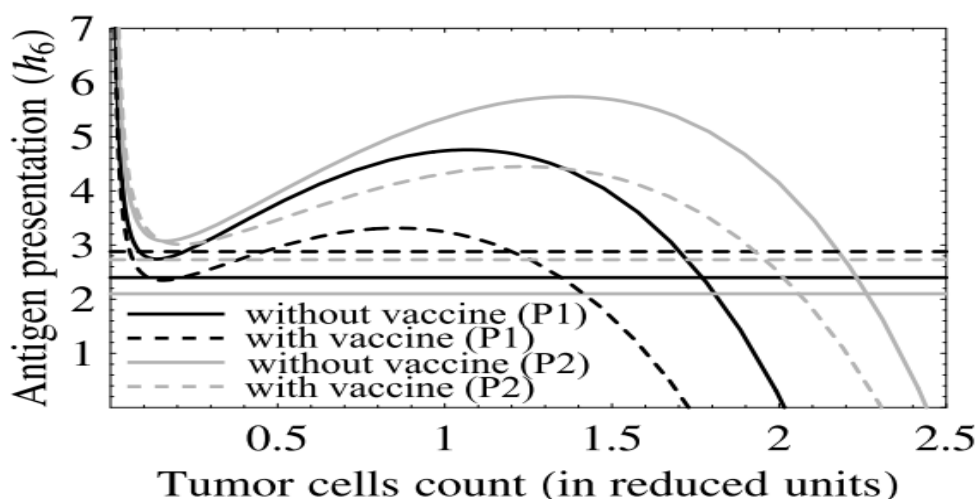
محاكاة اللقاح تدار دون جراحة سابقة. ويبين الشكل ٥ (أ) أنه حتى بالنسبة للعلاج دون تأخير لا يحدث الانحدار للورم، ويلاحظ فقط بعض تقزم نمو الورم مع انخفاض مستوى التشعب بالمقارنة مع حالة دون علاج. يمكن للمرء أن يفترض أن مستوى التشعب دون علاج يتوافق مع حجم الورم الخطير في المرحلة الثانية من العملية الخبيثة. ثم يمكن اعتبار مستوى التشعب السفلي مع التطعيم حالة مستقرة للمريض أثناء عمل اللقاح (الشكل ٥ (أ)). في حالة التأخير لمدة ١٠ أيام، وحجم الورم تقريبا تصل إلى مستوى التشعب العلاجي (الشكل ٥ (A)). كما هو مبين، فإن تعزيز بوساطة اللقاح من الاستجابة المناعية يمنع نمو الورم للوصول إلى حجم خطير. أي بعد ١٥ يوما من نمو منحنى الورم يذهب قليلا إلى أسفل ويميل إلى مستوى التشعب العلاجي. ولكن هذا لا يعني أن التأخير في التلقيح ليس خطرا. في الواقع، كما ذكر أعلاه، نحن لا نأخذ في الاعتبار الأوعية الدموية، والتي تبدأ في حجم معين من الورم ويثير انفجارها أخرى وبعبارة أخرى، فإن وجود مستوى التشعب لا يعني إنهاء نمو الورم. (الشكل ٥ ب و ٥ ج) ديناميات عرض CTL و IL-2، على التوالي.



الشكل (٤)

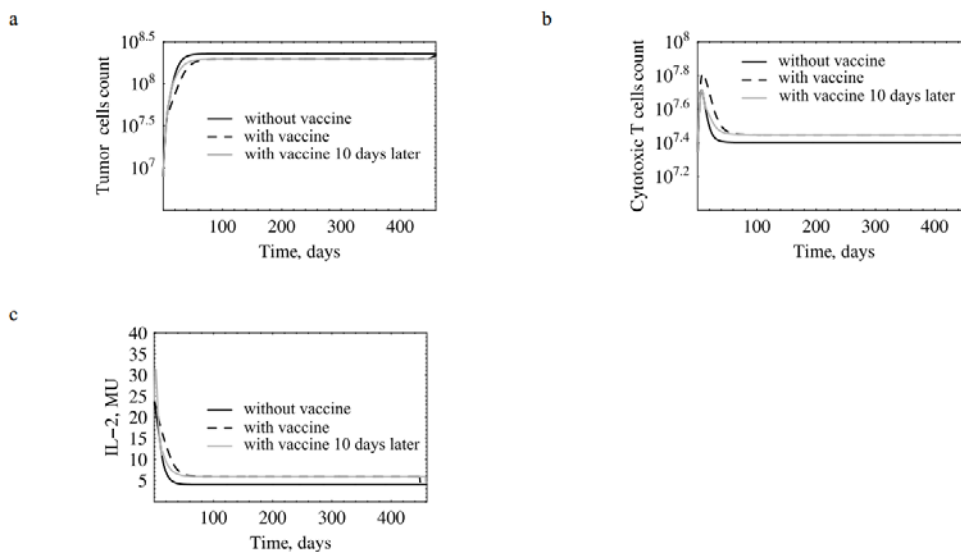
## مقارنة مع المجموعتين الثانية والثالثة من المرضى

النتائج الرئيسية للأقسام الفرعية للمجموعة الأولى من المرضى وكذلك يعرض النتائج لمجموعتين آخرين. دعونا نقارن ثلاث مجموعات من المرضى. للمجموعة الثانية من المرضى IL-2 وحده و IL-2 بالإضافة إلى العلاجات IFN- $\alpha$  يؤدي إلى توسع الورم أبطأ بالمقارنة مع العلاج الكيميائي. بعد 6 أسابيع من العلاج IL-2 وحده حجم الورم يصل تقريبا نفس القيمة كما هو الحال في العلاج الكيميائي. تم العثور على نتائج نظام الكيميائي / المناعي لتكون مماثلة للمناعة / الكيميائية والتزامن الكيميائي المتزامن. هذا يختلف بشكل ملحوظ عن المجموعة الأولى حيث زيادة حجم الورم لتسلسل كيميائي / المناعة أصغر بالمقارنة مع تسلسل عكسي. لذلك، يمكن للمرء أن يستنتج أن الاعتماد على الجدول الزمني هو أكثر وضوحا في المجموعة الأولى. كسبب محتمل، والعلاج IL-2 هو أقل فعالية في المجموعة الثانية. هذا هو نتيجة لانخفاض التعبير المستضد للورم عندما تحفز انتشار CTL من قبل IL-2 يصبح غير كاف للاعتراف الفعال للخلايا السرطانية. على الرغم من أن العلاج IL-2 زائد IFN- $\alpha$  تبدو أكثر ملاءمة لـ P2 بالمقارنة مع العلاجات الأخرى، واحد يجب أن نأخذ في الاعتبار أن العلاج اللقاح هو أقل سمية. دعونا ننظر في سلوك المجموعة الثانية من المرضى ردا على التطعيم مزيد من التفاصيل. وكما يتبين من ذلك، فإن القيم المقترحة تختلف عن هذه بالنسبة إلى P1. ويبين (الشكل ٥) أنه في هذه الحالة لا تتغير ظروف الحالة الثابتة. تبدو هذه النتيجة غير متوقعة إلى حد ما. في الواقع، وهذا يعني عدم وجود استجابة سريرية إيجابية على الرغم من أن رد فعل مناعي للورم يؤخذ إلى تعزيزها من قبل اللقاح حتى أفضل بالمقارنة مع المجموعة الأولى. في الواقع، لقد اتخذنا عمدا النمو النسبي الأكبر للمعلومات لـ P1 بالمقارنة

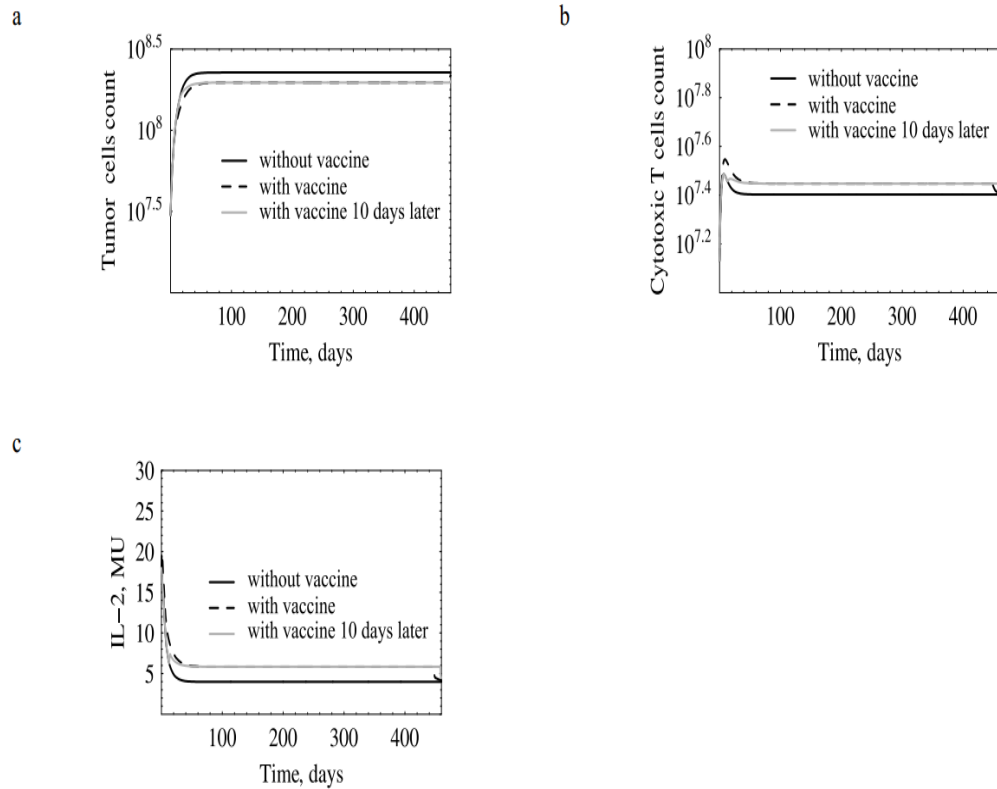


الشكل (٥)

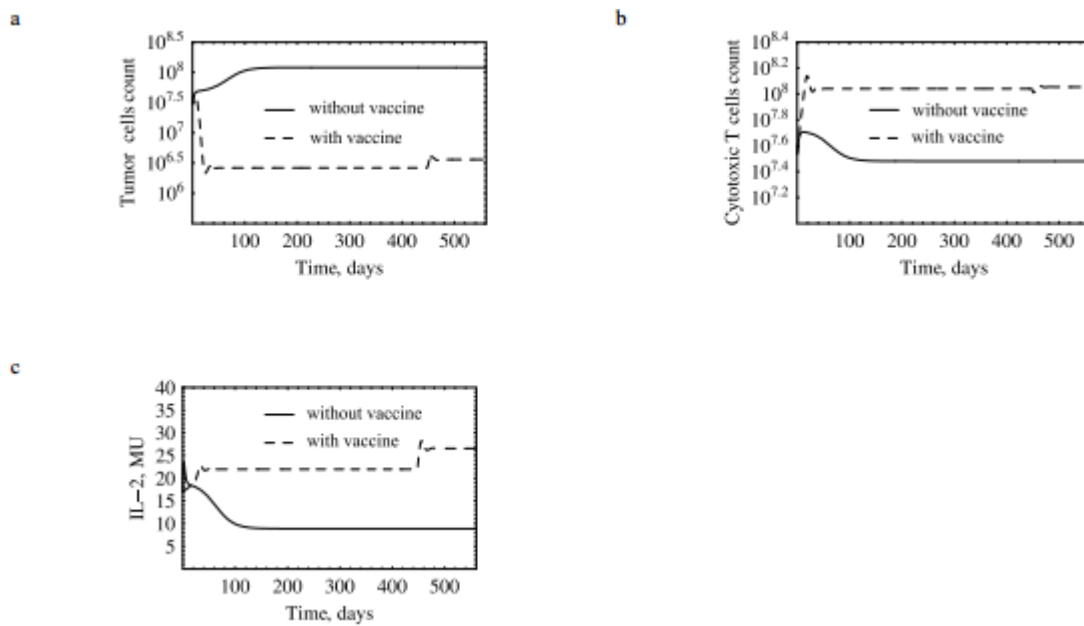
ويبين الشكل (٦) نتائج التطعيم بعد الجراحة ويبين الشكل ٧ الحالة دون معالجة أولية. في الحالة الأولى، استخدام اللقاح دون تأخير يسمح بتقزم نمو الورم ويصل إلى مستوى التشبع العلاجي في ٧٠ يوماً. إلى جانب ذلك، مع اللقاح يصبح مستوى التشبع أقل من دون علاج. وتجدر الإشارة إلى أن اللقاح المدار مع تأخير ١٠ أيام ليست فعالة لأنه لا يوجد تباطؤ في نمو الورم لاحظ (الشكل ٦ أ)). التطعيم غير فعال عندما يدار دون جراحة أولية (الشكل ٧ أ)). وتجدر الإشارة إلى أن الاستجابة الإيجابية للعلاج يمكن أيضاً وصفها في نموذج من أجل إظهار هذا الاحتمال نعتبر المجموعة الثالثة من المرضى في غياب العلاج ينمو الورم إلى حجم خطير (انظر الشكل ٨) فإن جميع النظم العلاجية النظرية تؤدي إلى انحدار الورم إلى الحجم الصغير الذي يتوافق مع نقطة ثابتة (عقدة دوامة) للنظام. بالنسبة للأنظمة المتسلسلة، يتم العثور على انخفاض أبطأ لحجم الورم بالمقارنة مع IL-2 وحده، IL-2 بالإضافة إلى IFN- $\alpha$  وعلاجات اللقاح. هناك انحدار أكثر وضوحاً من حجم الورم في حالات تسلسل كيميائي / المناعة والتناظر الكيميائي المتزامن بالمقارنة مع تسلسل المناعة / الكيميائية. وفي الوقت نفسه، نود أن نذكر أكثر من ٥٠٪ انخفاض حجم الورم الذي يعني فعالية جميع نظم النظر فيها. وهكذا، تظهر المحاكاة لدينا أنه بعد توقف العلاج يتراجع الورم. يتم الحصول على نتائج مثيرة للاهتمام في حالة العلاج باللقاح (انظر الشكل ٨). ونعتبر الحالة عندما يمر النظام في إطار العلاج باللقاح إلى المنطقة الثالثة في الشكل ١. في هذه الحالة، فإن تأثير العلاج باللقاح لا يعتمد على حجم الورم الأولي وظروف الجهاز المناعي. ونتيجة لذلك، فإن تأخير الوقت هو من أهمية (دون أخذ الأوعية الدموية في الاعتبار). كما هو مبين من الشكل ٨ أ)، ينخفض عدد الخلايا السرطانية إلى حجم صغير. في حين بعد انتهاء عمل اللقاح ينمو الورم، ومع ذلك لا يتجاوز أبداً حجم (T1 المقابلة لولبية مستقرة ل (P3)).



(شكل ٦)



(الشكل ٧)



(شكل ٨)

# الخلاصة

لقد درسنا آثار نظم العلاج المختلفة على كل من نمو الورم والاستجابة المناعية ضمن نموذج معادلة تفاضلية اعتيادية بسيط يصف ديناميات تومورمون مع العلاج الكيميائي والعلاج المناعي. ووجد أن نظام الانحدار الكامل للورم غير مقبول في نموذجنا. هذا الاستنتاج يتفق مع بعض الملاحظات السريرية الحالية حيث لوحظ تكرار الورم. يظهر الرسم البياني التشعب لعرض المستضد ثلاثة أنظمة ديناميكية رئيسية. المنطقة الأولى تعكس نموا تدريجيا عندما يكون الورم قادرا على الهروب من الاستجابة المناعية. المنطقة الثانية تصف نظامين من المرض اعتمادا على كل من ١٨ حجم الورم الأولي وحالة الجهاز المناعي:

(١) الانحدار إلى ورم صغير عندما يتم تأسيس التوازن الديناميكي

(٢) نمو الورم التقدمي إلى أعلى حجم ممكن .

بالنسبة للمنطقة الثالثة يتم العثور على انخفاض حجم الورم عندما يتم إنشاء التوازن بين الورم والجهاز المناعي. من أجل وصف إمكانية استجابات مختلفة لنظم العلاج، تم تقسيم المرضى مشروطا في ثلاث مجموعات المعممة. وتتميز كل مجموعة من قبل محددة تعبير مستضد الورم، وقوة الاستجابة المناعية، ورد فعل للتطعيم. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من استجابة مناعية ضعيفة وجد أن العلاج باللقاح هو الأكثر فعالية بالمقارنة مع العلاجات الأخرى الموصوفة عند استخدامها دون تأخير زمني من تاريخ محدد للتطعيم بعد الجراحة. وهذا يعني أن استخدام اللقاح يعطي أفضل النتائج للمرضى الذين يعانون من كل من حجم صغير من الورم وجهاز المناعة، والتي لا قمعها نمو الورم وقادرة على الاستجابة لللقاح. بالنسبة للمجموعة الأولى، يظهر العلاج باللقاح ليكون العلاج الوحيد الممكن الذي يسمح بإغفال الورم لفترة طويلة. ولذلك، فإننا نلاحظ تأثير واحد من العلاج اللقاح لتحسين الاستجابة المناعية لهذه المجموعة. هذا يتفق نوعيا مع النتائج وبالنسبة للمجموعة الثانية، فإن جميع العلاجات التي تم النظر فيها تؤدي إلى نمو تدريجي. ومع ذلك، من المتوقع أن يكون أكثر تجنب العلاج اللقاح دون تأخير بعد الجراحة. لاحظنا أنه بالنسبة للمرضى الذين يعانون من استجابة مناعية قوية IL-2 وحده وIL-2 زائد  $IFN-\alpha$  والعلاج المناعي الحياتي متتابعة يمكن أن تستخدم كبديل معقول للتطعيم. وتظهر دراستنا أنه جنبا إلى جنب مع المرض التدريجي الردود السريرية الإيجابية للعلاج التي تميزها تخفيف من نمو الورم يتفق نوعيا مع الملاحظات السريرية الحديثة. في الواقع، أظهرت التجارب السريرية للعلاج الكيميائي وتسلسل النظم لسرطان الجلد أنه جنبا إلى جنب مع الأمراض التقدمية الردود الجزئية وحتى الردود الكاملة كانت ممكنة داخل مجموعات المرضى. كما ظهر في تجارب علاج اللقاح أن استجابة CTR لللقاح بحد ذاته لم تضمن انحدار الورم. على سبيل المثال، بالنسبة للعديد من المرضى تم العثور على

استجابة الخلايا القاتلة الطبيعية إلى اللقاح ليست قوية بما فيه الكفاية لتقليل حجم الورم، ونتيجة لذلك، كان الورم يتقدم. وفي الوقت نفسه، لوحظ انحدار الورم بالنسبة لعدد قليل من المرضى الذين يعانون من الاستجابات المناعية للقاح. في نموذجنا، يمكن تفسير هذه الملاحظات من قبل كل من التغيرات للتعبير المستضد للورم والخصائص الخاصة بالمريض للاستجابة المناعية. وينبغي التأكيد على أن كل هذه التنبؤات يمكن أن تكون صالحة فقط لوصف المراحل المبكرة من نمو الورم عندما تكون عمليات الأوعية الدموية والانبثاث ليست ذات أهمية حاسمة. كخطوة تالية، ونحن نخطط لتوسيع نموذجنا المعادلة التفاضلية البسيطة لنموذج المعادلات التفاضلية الجزئية لتشمل المكونات المكانية لتوزيعات الخلايا والأدوية. في هذا السياق، التحليل المقدم هو من الاهتمام لأنه يعطي حركية كامنة لنموذج المعادلات التفاضلية الجزئية أكثر عمومية. لاحظ أيضا أن سمية كل من العلاج الكيميائي والعلاج المناعي يتطلب العثور على بروتوكول العلاج الأمثل. هناك بعض المحاولات لدراسة هذه المشكلة ضمن نماذج معدلات تفاضلية اعتيادية مناسبة لديناميات توموريمون وسيكون من المثير للاهتمام أن ننظر في نموذجنا. وهذه الدراسات جارية الآن.

# References

- [1] J.A. Adam and N. Bellomo, *A survey of models for tumor-immune system dynamics*. Birkhäuser, Boston, MA, 1996
- [2] J.C. Arciero, D.E. Kirschner and T.L. Jackson, *A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment*, Disc. Cont. Dyn. Syst-B, 4 (2004), pp. 39—58.
- [3] T. Burden, J. Ernstberger and K. Renee Fister, *Optimal control applied to immunotherapy*, Discrete and Continuous dynamical systems-series B, 4(1) (2004), pp. 135-146.
- [4] A.C. Buzaid and M. Atkins, *Practical guidelines for the management of biochemotherapy-related toxicity in melanoma*, Clin. Cancer Res, 7 (2001), pp. 2611—2619.
- [5] A.C. Buzaid, *Strategies for combining chemotherapy and biotherapy in melanoma*, Cancer Control, 7(2) (2000), pp. 185—197.
- [6] D.L. Chao, M. P. Davenport, S. Forrest and A.S. Perelson, *A stochastic model of cytotoxic T cell responses*, Journal of Theoretical Biology, 228 (2004), pp. 227—240.
- [7] M.A.J. Chaplain, *Mathematical models in cancer research*, in: *The Cancer Handbook*, Nature publishing group, Chapter 60 2003 pp. 937—951.
- [8] R.J. De Boer, P. Hogeweg, F.J. Dullens, R.A. De Weger and W. Den Otter, *Macrophage T lymphocyte interactions in the anti-tumor immune response: a mathematical model*, J. Immunol. 134 (1985), pp. 2748—2758.
- [9] R.J. De Boer, M. Oprera, R. Antia, K. Murali-Krishna, R. Ahmed and A. S.

Perelson, *Recruitment*

*times, proliferation, and apoptosis rates during the CD8+ T cell Response to lymphocytic*

*choriomeningitis virus*, Journal of Virology, 75 (2001), pp. 10663—10669.

[10] L.G. de Pillis and A.E. Radunskaya, *Immune response to tumor invasion*, in: *Computational Fluid*

*and Solid Mechanics*, K. Bathe, eds., Vol. 2 Cambridge: MIT Press, MA, 2003 pp. 1661—1668.

[11] L.G. de Pillis, W. Gu and A.E. Radunskaya, *Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors:*

*modeling, applications and biological interpretations*, J. of Theoretical Biology. 238(4) (2006), pp.

841-862.

[12] L.G. de Pillis and A. Radunskaya, *A mathematical tumor model with immune resistance and drug*

*therapy: an optimal control approach*, Journal of Theoretical Medicine, 3 (2001), pp. 79-100.

[13] L.G. de Pillis, W. Gu, K.R. Fister, T. Head, K. Maples, T. Neal, A. Murugan and K. Yoshida,

*Chemotherapy for tumors: an analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal*

*controls*, Mathematical Biosciences, 209 (2007), pp. 292-315.

[14] A. Diefenbach, E.R. Jensen, A.M. Jamieson and D. Raulet, *Rae1 and H60 ligands of the NKG2D*

*receptor stimulate tumor immunity*, Nature, 413 (2001), pp. 165—171.

[15] J.D. Farrar, K.H. Katz, J. Windsor, G. Thrush, R.H. Scheuermann, J.W. Uhr, N.E. Street, *Cancer*

*dormancy. VII. A regulatory role for CD8+ T cells and IFN-gamma in establishing*

*and maintaining*

*the tumor-dormant state*, J. Immunol. 162(5) (1999), pp. 2842—2849.

[16] R. Garay and R. Lefever, *A kinetic approach to the immunology of cancer: stationary states*

*properties of effector-target cell reactions*, J. Theor. Biol. 73 -1978 pp. 417—438.

[17] S. Garbelli, S. Mantovani, B. Palermo and C. Giachino, *Melanocyte-specific, cytotoxic T cell*

*responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity*, Pigment Cell Res., 18 (2005), pp.

234—242.

[18] S.N. Gardner, *A mechanistic, predictive model of dose-response curves for cell cycle phase-specific*

*and nonspecific drugs*, Cancer Res., 60 (2000), pp. 1417—1425.

[19] B.L. Gause, M. Sznol, W.C. Kopp, J.E. Janik, J.W. Smith II, R.G. Steis, W.J. Urba, W. Sharfman,

R.G. Fenton, S.P. Creekmore, J. Holmlund, K.C. Conlon, L.A. VanderMolen and D.L. Longo,

*Phase I study of subcutaneously administered interleukin-2 in combination with interferon alfa-2a*

*in patients with advanced cancer*, J. of Clin. Oncol, 14 (1996), pp. 2234—2241.

[20] I. Hara, H. Hotta, N. Sato, H. Eto, S. Arakava and S. Kamidono, *Rejection of mouse renal cell*

*carcinoma elicited by local secretion of interleukin-2*, J. Cancer Res, 87 (1996),