



Increasing the Efficacy of Treating Cancer Tumors in the Chemotherapy Process by Using Mathematical Model Optimization

Seyed Vahab Shojaedini

Associate Professor in Biomedical Engineering,
Iranian Research Organization for Science and
Technology, Iran.

Nafiseh Dokht Masoumi

Master of Electronics Engineering and Medical
Equipment Specialist at Kosar Hospital, Qazvin,
Iran.

Sareh Jalali *

PhD student in Industrial Management, Islamic
Azad University, Qazvin, Iran.

Abstract

In mathematical modeling of cancer growth with chemotherapy, the optimization problem is typically formulated to minimize the total amount of therapeutic drugs administered. This is due to the side effects of chemotherapy, including immune system suppression, which can increase the risk of infections and reduce the immune system's ability to combat cancer. In this study, a mathematical model of immune-tumor interactions with chemotherapy is presented, and strategies for treatment optimization are investigated. The dynamics of this model are analyzed, and optimal control strategies for drug therapy are described. Numerical results demonstrate that optimal control strategies, including quadratic control and linear control, can effectively reduce tumor burden and improve immune response. Additionally, the existence of optimal controls for both quadratic and linear cases is proven.

Keywords: mathematical modeling, cancer growth, chemotherapy optimization, optimal control, immune-tumor interactions, quadratic control, linear control

Received: 31/August/2025

Accepted: 10/September/2025

eISSN: 3115-7610

ISSN: 3115-7572

افزایش کارایی درمان تومورهای سرطانی در فرآیند شیمی درمانی با استفاده از بهینه‌سازی مدل ریاضی

سید وهاب شجاع‌الدینی

دانشیار پژوهشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران.

نفیسه دخت معصومی

کارشناس ارشد برق الکترونیک، مهندس تجهیزات پزشکی بیمارستان کوثر قزوین، قزوین، ایران.

ساره جلالی*

دانشجوی دکترای مدیریت صنعتی (تولید و عملیات)؛ دانشکده مدیریت و حسابداری، دانشگاه آزاد اسلامی، قزوین، ایران.

چکیده

در مدل‌سازی ریاضی رشد سرطان با شیمی درمانی، معمولاً مسئله بهینه‌سازی به گونه‌ای تنظیم می‌شود که میزان کل داروی درمانی به حداقل برسد. این امر به دلیل عوارض جانبی شیمی درمانی، از جمله تضعیف سیستم ایمنی بدن است که می‌تواند منجر به افزایش احتمال عفونت و کاهش توانایی سیستم ایمنی در مقابله با سرطان شود. در این پژوهش، یک مدل ریاضی از تعاملات ایمنی-تومور با شیمی درمانی ارائه شده و راهکارهایی برای بهینه‌سازی درمان بررسی شده است. دینامیک‌های این مدل تجزیه و تحلیل شده و کنترل‌های بهینه مربوط به دارودرمانی توصیف شده‌اند. نتایج عددی نشان می‌دهد که استراتژی‌های کنترل بهینه، از جمله کنترل درجه دوم و کنترل خطی، می‌توانند در کاهش بار تومور و بهبود پاسخ ایمنی مؤثر باشند. همچنین، وجود کنترل بهینه در هر دو حالت درجه دوم و خطی اثبات شده است.

کلیدواژه‌ها: شیمی درمانی، کنترل بهینه، تعاملات ایمنی-تومور، مدل‌سازی ریاضی

مقدمه

سرطان به رشد غیرطبیعی سلول‌ها در هر نقطه از بدن گفته می‌شود که با تغییر شکل غیرطبیعی و از بین رفتن تمایز سلولی مشخص می‌گردد [۱]. سرطان جزو بیماری‌های شایع و دومین علت مرگ‌ومیر در جهان است [۲] و درمان آن با سه روش اصلی جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی انجام می‌شود [۳]. شیمی‌درمانی یکی از رایج‌ترین روش‌های درمان سرطان به شمار می‌رود [۴].

شیمی‌درمانی از داروهای خاصی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی یا جلوگیری از رشد و گسترش آن‌ها به سایر قسمت‌های بدن استفاده می‌کند [۵]. تحقیقات گسترده‌ای در جهت مدل‌سازی و درمان سرطان صورت گرفته است. با بهینه‌سازی زمان‌بندی تزریق دارو، می‌توان مضرات یا عوارض روش درمانی را به کمترین سطح رساند [۶]. به منظور بررسی رشد سیستم‌های بیولوژیکی، مدل‌های متعددی معرفی شده‌اند. این مدل‌ها به صورت گوناگون به دینامیک جمعیت می‌پردازند و یا به‌طور عمده جمعیت‌های بزرگ را شبیه‌سازی می‌کنند [۷]. مدل‌سازی همواره به عنوان یکی از راهکارهای عملی برای فهم بیشتر و جلوگیری از اتلاف وقت و هزینه در آزمایش‌های بیولوژیک مطرح بوده است [۸]. در دهه‌های اخیر، روش‌های درمانی مولکولی هدفمند جدیدی بر پایه مدل‌های ریاضی ظهور یافته‌اند [۹].

استفاده از مدل‌های ریاضی یکی از راه‌های کلیدی برای درک چگونگی تعامل تومورها با جریان مستقیم الکتریکی به منظور بهبود درمان است. این مدل‌ها می‌توانند اثربخشی جریان مستقیم الکتریکی را با پارامترهای جنبشی رشد تومور، در یک رابطه وابسته به زمان و دوز، پیوند دهند. مدل‌سازی ریاضی ابزاری بسیار قدرتمند در توسعه پروتکل‌های مؤثر جریان مستقیم الکتریکی محسوب می‌شود که می‌تواند از طریق مجموعه‌ای از نتایج تجربی ارزیابی گردد. چالش‌های پیش‌رو بدون شک به طرح مسائل ریاضی جدید منجر خواهد شد و توسعه روش‌های نوین ریاضی و محاسباتی را به همراه خواهد داشت. این پیشرفت‌ها به‌ویژه با استفاده از میدان‌های الکتریکی متغیر با زمان قابل دستیابی هستند [۱۰، ۱۱].

مدل‌های ریاضی رشد و تکثیر سلولی می‌توانند به شبیه‌سازی رفتار سلول‌های سرطانی در تقابل با سلول‌های سالم، دستگاه ایمنی بدن و داروهای شیمیایی مورد استفاده در درمان سرطان بپردازند. همچنین می‌توانند در تخمین و اندازه‌گیری میزان سمیت داروها و تأثیرات آن‌ها بر روی بافت‌های سالم مؤثر باشند [۶].

در این پژوهش، یک مدل ریاضی برای توصیف رشد تومور و تعامل آن با سیستم ایمنی و داروهای شیمی‌درمانی ارائه شده است. هدف اصلی، بهینه‌سازی دوز دارویی برای حداقل‌سازی عوارض جانبی و حداکثرسازی اثربخشی درمان است. این مدل شامل معادلات دیفرانسیل غیرخطی است که دینامیک سلول‌های تومور، سلول‌های ایمنی و داروهای شیمی‌درمانی را توصیف می‌کنند.

مواد و روش‌ها

درمان سرطان با شیمی‌درمانی نیازمند تعیین دوز بهینه دارو است تا ضمن کنترل رشد تومور، عوارض جانبی به حداقل برسد. در این پژوهش، یک مدل دینامیکی غیرخطی برای توصیف رشد تومور سرطانی و تأثیر شیمی‌درمانی ارائه شده است. با استفاده از کنترل بهینه، دو روش مربعی و خطی برای حداقل‌سازی دوز دارو و حداکثرسازی اثربخشی درمان طراحی شده است. حل عددی مسئله با توابع اسپلاین و روش مستقیم انجام شده و نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که روش پیشنهادی در مقایسه با کارهای قبلی، عملکرد بهتری در کاهش حجم تومور و حفظ سلول‌های ایمنی دارد.

مدل ارائه شده شامل چهار متغیر اصلی است:

- غلظت سلول تومور، $T(t)$
 - غلظت سلول تاثیرگذار بر ایمنی بدن، $N(t)$
 - غلظت لنفوسیت^۱ در گردش، $C(t)$
 - غلظت داروی شیمی درمانی $M(t)$
- هدف، یافتن کنترل بهینه هدف، $u(t)$ (دوز دارو) برای حداقل سازی تابع هزینه است.

مدل دینامیکی سیستم

مدل دینامیکی چهارمتغیره تومور-ایمنی-دارو با رشد لوجستیک تومور، اصطلاحات کشتار ایمنی و اثر دارو، و تحریک/اشباع ایمنی از نوع میکائیلیس-منتن، بر اساس کارهای کلاسیک Kirschner و Panetta [۱۲] و توسعه‌های بعدی de Pillis و Radunskaya [۱۳، ۱۴] تدوین شده است. همچنین استفاده از ترم‌های اشباعی در برهم‌کنش‌های تومور-ایمنی مطابق مرور اخیر [۱۵] متداول است.

معادلات دیفرانسیل حاکم بر سیستم به صورت زیر هستند:

$$\begin{aligned}\dot{T} &= aT(1 - bT) - cNT - dMT, \\ \dot{N} &= e - fN - g \frac{TN}{h + T} - kMN, \\ \dot{C} &= l - mC - nMC, \\ \dot{M} &= u(t) - pM,\end{aligned}$$

که در آن پارامترهای مثبت (a, b, d) در جدول ۱ آمده‌اند:

جدول ۱. پارامترهای مدل

توضیحات	واحد	مقدار	پارامتر
نرخ رشد تومور	روز ^{-۱}	۰/۱	a
معکوس ظرفیت حمل تومور	-	۰/۰۱	b
اثر بخشی دارو بر تومور	-	۰/۵	d

کنترل بهینه

۱- کنترل مربعی

تابع هزینه:

$$J(u) = \int_0^T (qT^2 + ru^2) dt,$$

که q و r وزن‌های مربوط به حجم تومور و دوز دارو هستند.

شرایط بهینه‌سازی با اصل پونت‌ریاگین:

هامیلتونی:

$$H = qT^2 + ru^2 + \lambda_1 \dot{T} + \lambda_2 \dot{N} + \lambda_3 \dot{C} + \lambda_4 \dot{M}.$$

کنترل بهینه

$$u^*(t) = -\frac{\lambda_4(t)}{2r}.$$

۲- کنترل خطی

تابع هزینه:

$$J(u) = \int_0^T (qT + ru) dt.$$

کنترل بهینه به صورت Bang-Bang یا سینگولار تعیین می‌شود.

۳- حل عددی با توابع اسپلاین

متغیرهای حالت و کنترل با توابع بی‌اسپلاین تقریب زده می‌شوند:

$$T(t) \approx \sum_{i=1}^n \alpha_i B_i(t), \quad u(t) \approx \sum_{i=1}^n \beta_i B_i(t),$$

که $B_i(t)$ توابع پایه هستند. این تقریب مسئله را به یک برنامه‌ریزی غیرخطی (NLP) تبدیل می‌کند.

۴- نتایج شبیه‌سازی

۴-۱- کنترل مربعی

برای طراحی استراتژی درمان، از روش کنترل مربعی استفاده شده است که پیش‌تر در مدل‌های بهینه‌سازی شیمی درمانی توسط Schättler و Ledzewicz [۱۶، ۱۷] و نیز Martin و همکاران [۱۸] بررسی و اعتبارسنجی شده است. همچنین، استفاده از توابع بی‌اسپلاین برای تقریب بهینه‌سازی دوز دارو با رویکرد مشابه در مطالعات اخیر قابل توجیه است. نابودی تومور: در روش پیشنهادی، حجم تومور پس از ۱۰ روز به صفر می‌رسد، در حالی که در روش مرجع این زمان ۲۰ روز است.

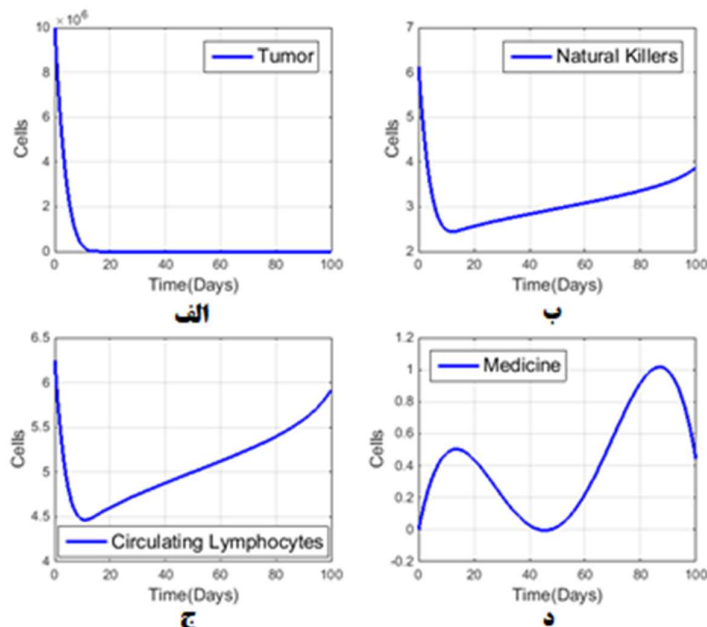
سلول‌های ایمنی: غلظت N و C در روش پیشنهادی بهتر حفظ می‌شوند.

شرایط اولیه متغیرها:

$$T(0) = 1 \times 10^7, \quad N(0) = 6.12, \quad C(0) = 6.25, \quad M(0) = 0$$

مقادیر پارامترهای تابع بی‌اسپلاین:

$$n = 6, \quad s = 4, \quad r = 5$$



شکل ۱. نتایج شبیه‌سازی رویکرد پیشنهادی (مستقیم) برای بهینه‌سازی مربعی

۲-۴- کنترل خطی

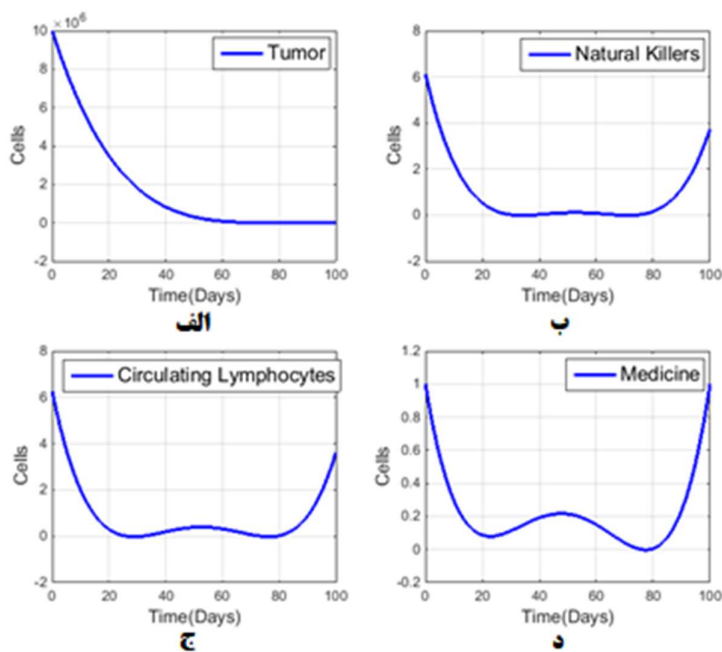
نابودی تومور: کندتر از کنترل مربعی (۸۰ روز)، اما با عوارض جانبی کمتر.

شرایط اولیه متغیرها:

$$T(0) = 1 \times 10^7, \quad N(0) = 6.12, \quad C(0) = 6.25, \quad M(0) = 0$$

مقادیر پارامترهای تابع بی-اسپلاین:

$$n = 6, \quad s = 5, \quad r = 5$$



شکل ۲. نتایج شبیه‌سازی رویکرد پیشنهادی (مستقیم) برای بهینه‌سازی خطی

بحث و نتیجه‌گیری

این پژوهش شامل استفاده از دو جمعیت سلول ایمنی شامل دینامیک‌ها برای کاهش بار تومور، نتایج کیفی برای سناریوهای کنترل بهینه درجه دوم و خطی و نمایش گرافیکی نمایش یک قوس حداقل منفرد است. از آنجا که تعیین نماینده‌های منفرد دشوار است توانایی تولید یک نماینده برای یک مدل کاملاً بهم پیوسته و به تصویر کشیدن مناطقی که کنترل واحد در آنها بهینه است قابل توجه است. نتایج عددی بینشی در مورد شرایط مختلف شیمی درمانی نشان می‌دهد که می‌تواند با افزودن جمعیت سلول‌های ایمنی و محدودیت‌های حالت‌ها ایجاد شود. جنبه بیولوژیکی دادن حداکثر دارو برای دوز اولیه و سپس تزریق مداوم دارو در موارد غیر محدود به این معنی است که بار تومور به شدت کاهش می‌یابد و سلول‌های ایمنی سرکوب می‌شوند. متعاقباً سلول‌های ایمنی موثر و لنفوسیت‌های در گردش در حالت درجه دوم و خطی تقریباً به ۸۰ درصد از سطح اصلی خود بهبود می‌یابند. نتایج شبیه‌سازی حاکی از اثربخشی بهتر روش پیشنهادی در مقایسه با روش ذکر شده قبلی می‌باشد.

در این پژوهش، کنترل بهینه برای کاهش دوز داروی شیمی‌درمانی با دو روش مربعی و خطی بررسی شد. استفاده از توابع اسپلاین در حل عددی، دقت و کارایی روش را افزایش داد.

نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که در کنترل مربعی:

- سلول‌های تومور پس از ۱۰ روز به صفر می‌رسند.
- غلظت سلول‌های ایمنی و لنفوسیت‌ها در پایان درمان به ترتیب به ۴ و ۶ می‌رسند.
- دوز دارو در محدوده مجاز (بین ۰ و ۱) باقی می‌ماند.

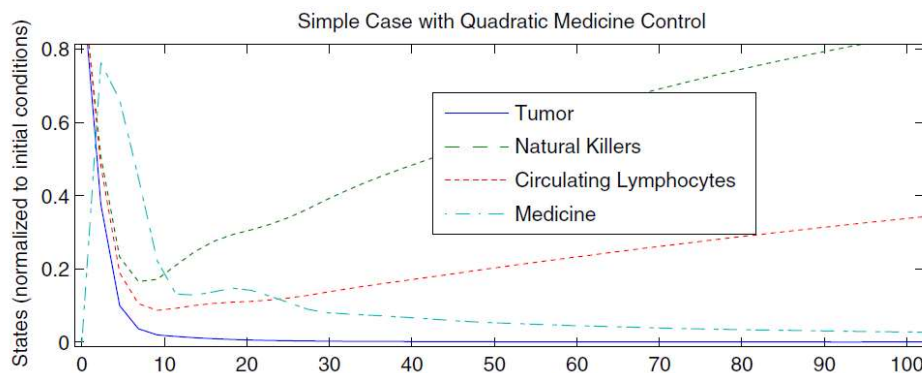
در کنترل خطی:

- سلول‌های تومور پس از ۸۰ روز به صفر می‌رسند.
- غلظت سلول‌های ایمنی و لنفوسیت‌ها به ترتیب به ۳٫۸ و ۳٫۵ می‌رسند.
- دوز دارو همچنان در محدوده مجاز کنترل می‌شود.

کنترل مربعی برای نابودی سریع تومور و کنترل خطی برای کاهش عوارض جانبی مناسب‌اند. استفاده از توابع اسپلاین دقت حل عددی را افزایش می‌دهد و روش پیشنهادی در حفظ تعادل بین اثربخشی درمان و سلامت سیستم ایمنی برتر است.

مقایسه نتایج شبیه‌سازی بهینه‌سازی مربعی

در شکل ۳ نتایج شبیه‌سازی فیلپس و همکاران [۱۹] نشان داده شده است.



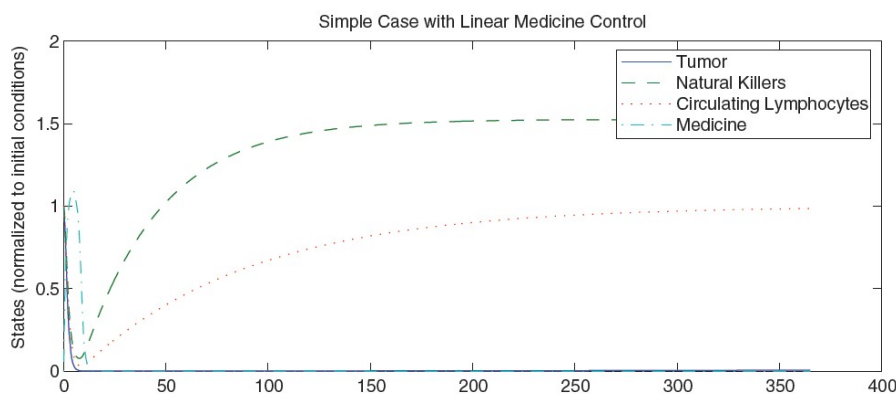
شکل ۳. نتایج شبیه‌سازی فیلپس و همکاران (غیرمستقیم) برای بهینه‌سازی مربعی

با مقایسه نتایج شبیه سازی رویکرد پیشنهادی و رویکرد استفاده شده در مقاله فیلیپس و همکاران [۱۹]، موارد زیر ملاحظه می شود:

- سرعت نابودی سلول های تومور در روش پیشنهادی بالاتر از روش فیلیپس می باشد به طوریکه در روش فیلیپس این سلول ها پس از گذشت تقریباً ۲۰ روز نابود شده اند در حالی که در روش پیشنهادی غلظت این سلول ها تقریباً پس از گذشت ۱۰ روز به صفر رسیده است. (گراف الف شکل ۱)
- غلظت سلول تاثیرگذار بر ایمنی بدن $N(t)$ و سلول لنفوسیت در گردش $C(t)$ در روش فیلیپس در پایان دوره درمانی به ترتیب برابر ۱ و ۰/۳۵ بوده است در حالی که در روش پیشنهادی غلظت این سلول ها در پایان دوره درمانی برابر ۴ و ۶ بوده است گراف ب و ج شکل ۱ که عملکرد بهتر رویکرد پیشنهادی را نشان می دهد.
- با توجه به داروی شیمی درمانی ملاحظه می شود که میزان داروی تجویزی در روش پیشنهادی در محدوده مجاز (بین صفر و یک) می باشد. (گراف د شکل ۱ که بار روش فیلیپس همخوانی دارد)

مقایسه نتایج شبیه سازی بهینه سازی خطی

شکل ۴ نتایج شبیه سازی فیلیپس را برای حالت بهینه سازی خطی نشان می دهد.



شکل ۴. نتایج شبیه سازی فیلیپس و همکاران (غیرمستقیم) برای بهینه سازی خطی

با مقایسه نتایج شبیه سازی رویکرد پیشنهادی و رویکرد استفاده شده در مقاله فیلیپس و همکاران [۱۹]، موارد زیر ملاحظه می شود:

- سرعت نابودی سلول های تومور در روش بهینه سازی خطی پایین تر از روش قبلی می باشد به طوریکه در روش قبلی این سلول ها پس از گذشت تقریباً ۱۰ روز نابود شده اند (شکل ۱ الف) در حالی که در روش خطی غلظت این سلول ها تقریباً پس از گذشت ۸۰ روز به صفر رسیده است. (شکل ۲ الف)
- غلظت سلول تاثیرگذار بر ایمنی بدن $N(t)$ و سلول لنفوسیت در گردش $C(t)$ در روش فیلیپس در پایان دوره درمانی به ترتیب برابر ۱/۵ و ۱ بوده است در حالی که در روش بهینه سازی خطی غلظت این سلول ها در پایان دوره درمانی برابر ۳/۸ و ۳/۵ (گراف های ب و ج شکل ۲) بوده است که عملکرد بهتر رویکرد پیشنهادی را نشان می دهد.

درمورد به داروی شیمی درمانی ملاحظه می شود که میزان داروی تجویزی در روش بهینه سازی خطی پیشنهادی در محدوده مجاز (بین صفر و یک) می باشد. (گراف د شکل ۲) که کم و بیش با نتایج شبیه سازی فیلپس همخوانی دارد.

خلاصه نتایج

جدول ۲ برای یک میزان مشخص داروی تجویزی (بین ۰ تا یک) نتایج شبیه سازی این تحقیق را که به کمک روش مستقیم توابع اسپلاین بدست آمده است را با نتایج روش غیرمستقیم فیلپس و همکاران [۱۹] برای دو حالت خطی و غیرخطی (مربعی) مقایسه می کند.

جدول ۲. مقایسه روش پیشنهادی با روش فیلپس در محدوده مجاز دارویی

روش پیشنهادی (مستقیم اسپلاین)	روش قبلی (غیرمستقیم)
سرعت نابودی تومور (۱۰ روز) <	سرعت نابودی تومور (۲۰ روز)
غلظت سلول موثر ایمنی (۴) <	غلظت سلول موثر ایمنی (۱)
غلظت لنفوسیت در گردش (۶) <	غلظت لنفوسیت در گردش (۰/۳۵)
سرعت نابودی تومور (۸۰ روز) >	سرعت نابودی تومور (۱۰ روز)
غلظت سلول موثر ایمنی (۳/۸) <	غلظت سلول موثر ایمنی (۱/۵)
غلظت لنفوسیت در گردش (۳/۵) <	غلظت لنفوسیت در گردش (۱)

نتایج نشان می دهد که کنترل مربعی در مقایسه با کنترل خطی، سرعت بالاتری در نابودی سلولهای تومور دارد، اما کنترل خطی عملکرد بهتری در حفظ سلولهای ایمنی نشان می دهد. این یافته ها می توانند به عنوان پایه ای برای طراحی پروتکل های درمانی شخصی سازی شده مورد استفاده قرار گیرند.

پیشنهادهای

پیشنهاد می شود که محققان این موارد را نیز در پژوهش های آتی خود جهت بررسی افزایش کارایی درمان تومورهای سرطانی در فرآیند شیمی درمانی، بکار گیرند:

- ترکیب ایمنی درمانی و شیمی درمانی برای کنترل بار تومور
- به کارگیری توابع ریاضیاتی دیگر در پارامتری سازی مسئله کنترل بهینه
- در نظر گرفتن عدم قطعیت پارامتری در مدل سیستم

منابع

- Tahan M, Akherati Evari M, Ahangri E. The effect of music therapy on stress, anxiety, and depression in patients with cancer in Valiasr Hospital in Birjand, 2017. Journal of Clinical Nursing and Midwifery. 2018;7(3):186-93.
- Salehi F, Mohsenzade F, Arefi M, Salehi Zahabi S, Amirifard N. Death Anxiety in Patients With Cancer in Kermanshah. Iranian Journal of Cancer Care. 2022;1(1):24-9.
- Pandey M, Sarita GP, Devi N, Thomas BC, Hussain BM, Krishnan R. Distress, anxiety, and depression in cancer patients undergoing chemotherapy. World Journal of Surgical Oncology. 2006;4:68.
- Bakhtiari-Dovvombaygi H, Karimi R, Cheken AM, Ghane G. Effect of auricular acupressure on nausea and vomiting induced by chemotherapy: a review study. Iranian Journal of Cancer Care. 2024;2(4):59-68.
- Kessel KA, Bohn C, Engelmann U, Oetzel D, Bougatf N, Bendl R, Debus J, Combs SE. Five-year experience with setup and implementation of an integrated database system for

- clinical documentation and research. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2014;114(2):206-17.
102. Ghaffari A, Azizi K, Amini M. Mathematical Modeling of Cancer and Designing an Optimal Chemotherapy Protocol Based on Lyapunov Stability Criteria. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;29(174):3117-26.
103. Zobdeh P, Sardari D. Examination of logistic mathematical models and providing an appropriate response for treatment of cancerous tumors. *Payesh (Health Monitor) Journal*. 2019;18(2):149-59.
104. Nasab HE, Nasrabadi AM. Presentation and Simulation of a Mathematical Model for Tumor Growth and Immune System Interaction, Considering the Regulatory Mechanism of the Immune System (Regulatory T Cells) 15th Iranian Conference on Biomedical Engineering, Mashhad, 2008.
105. Ghasemi m, Akbarimajd A, Kia S. Nonlinear adaptive control of mathematical model of lung cancer tumor growth using angiogenic inhibition. *Iranian Journal of Biomedical Engineering*. 2024;18(1):1-10.
106. Lin JC. *Advances in electromagnetic fields in living systems*: Springer; 1994.
107. Palti Y. Stimulation of internal organs by means of externally applied electrodes. *Journal of Applied Physiology*. 1966;21(5):1619-23.
108. Kirschner D, Panetta JC. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *J Math Biol*. 1998;37(3):235-52.
109. de Pillis LG, Radunskaya AE. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *J Theor Med*. 2001;3(2):79-100.
110. de Pillis LG, Radunskaya AE. The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study. *Math Comput Model*. 2003;37(11):1221-44.
111. Mahlbacher GE, Curtis LT, Lowengrub JS, Frieboes HB. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions. *J Theor Biol*. 2019;469:47-60.
112. Ledzewicz U, Schättler H. Optimal and suboptimal protocols for a class of mathematical models of chemotherapy. *Math Biosci*. 2002;162(2):123-41.
113. Ledzewicz U, Schättler H. Analysis of optimal controls for a mathematical model of tumor anti-angiogenesis. *Optim Control Appl Methods*. 2008;29(1):41-57.
114. Martin RB, Fisher ME, Minchin RF, Teo KL. Optimal control of tumor size used to maximize survival time when cells are resistant to chemotherapy. *Math Biosci*. 1992;110(2):201-19.
115. de Pillis LG, Gu W, Fister KR, Head TA, Maples K, Murugan A, Neal T, Yoshida K. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical biosciences*. 2007;209(1):292-315.

