

مدل ریاضی برای رشد و ویفر تراپی گلیو بلاستوما

*دکتر عنایت فروحی (Ph D)

*نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

پست الکترونیک: eforouhi@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۳/۱۶ تاریخ پذیرش: ۸۸/۹/۳

چکیده

مقدمه: گلیو بلاستوما بدخیم ترین و معمول ترین گلیوما در بزرگسالان است. مدل ریاضی وسیله قدرتمندی برای تجزیه و تحلیل مسایل مربوط به تشکیل و رشد تومورها است. مدل ریاضی به محققین اجازه گسترش و آزمایش فرضیه‌هایی را می‌دهد که منجر به درک بهتر این بدخیمی‌ها از جمله گلیو بلاستوما می‌شود. **هدف:** ساخت یک مدل ریاضی به منظور بیان اثر جهش‌های ژنتیکی بر رشد گلیو بلاستوما در غیاب و در حضور داروی ضد سرطان کارموستین به صورت ویفر. **مواد و روش‌ها:** یک رابطه لجستیک اصلاح شده (به صورت جبری و دیفرانسیل هر دو) برای توصیف اثر جهش‌های ژنتیکی بر رشد گلیو بلاستوما پیشنهاد شد. پیش‌بینی مدل با یافته‌های تجربی و بالینی موجود مطابقت داده شد. یک رابطه نیمه آروینی (semi-empirical) شبیه تابع دانسته احتمال توزیع گاما برای توصیف انتشار داروی کارموستین از یک پلی‌مر کاشته شده (ویفر) در مغز به کار گرفته شد. پارامترهای این رابطه از یافته‌های تجربی موجود برای مغز میمون تخمین زده شد. فرم کلی این رابطه با فرم دیفرانسیلی رابطه لجستیک اصلاح شده (مذکور در بالا) ترکیب شده برای توصیف ویفر تراپی استفاده شد. پیش‌بینی‌های این مدل ترکیبی با الگوی عود کردن گلیو بلاستوما که در مراجع گزارش شده مقایسه شد. **نتایج:** در تمام موارد تطابق خوبی بین پیش‌بینی‌های مدل و یافته‌های تجربی و بالینی مشاهده و در مورد کاربردهای مختلف مدل بحث شد. **نتیجه‌گیری:** مدل به خوبی اثر جهش‌های ژنتیکی بر رشد تومور را در غیاب و در حضور کارموستین توصیف می‌نماید. ترکیب مدل حاضر با مدل Swanscm و همکارانش می‌تواند به درک بهتر تهاجمی بودن گلیو بلاستوما کمک نماید. از مدل حاضر می‌توان به صورت آینده نگر برای بهینه سازی طراحی آزمایش‌های جدید استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: جهش / سرطان‌ها / کارموستین / گلیو بلاستوما / مدل‌های نظری

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره نوزدهم شماره ۷۳، صفحات: ۱۲-۱

مقدمه

گلیوما (Glioblastoma Multiforme GBM). سازمان بهداشت جهانی چهار درجه (یک تا چهار) از بدخیمی را برای گلیوماها مشخص کرده است. GBM با درجه‌ی چهار غالب‌ترین نوع گلیوماها بوده و بیش از ۵۰ درصد تومورهای اولیه مغز را تشکیل می‌دهد. گلیوماهای درجه دو و سه نیز با پیشرفت به سوی بدخیمی در نهایت به صورت GBM در می‌آیند. GBM به صورت سه بعدی و غیرمنظم رشد کرده و به اطراف نفوذ می‌کند (۴ و ۳).

درمان استاندارد برای GBM جراحی دقیق و به دنبال آن استفاده از تشعشع است. از شیمی‌درمانی اغلب بعد از عود تومور استفاده می‌شود، اما در بعضی موارد به عنوان کمک به برنامه‌های دیگر درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در سال‌های اخیر روش‌های درمانی جدیدتری

گلیوما (gliomas) تومورهایی هستند که از سلول‌های گلیال (glial) یا اعقاب آن‌ها در مغز سرچشمه می‌گیرند و حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد نئوپلاسم‌های داخل مغزی را تشکیل می‌دهند (۱). تلاش‌های زیادی برای فهم مکانیسم‌های ملکولی تشکیل، رشد و تبدیل‌های بدخیم تومورهای مغزی در جریان است. از جمله موضوعاتی که در این تلاش‌ها مورد توجه هستند عبارت است از تعیین سرچشمه، تشخیص ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی عامل ایجاد این تومورها و یافتن علت تهاجمی بودن آن‌ها (۵-۲). علاوه بر مشاهدات بالینی (۱۰-۶)، روش‌های تجربی مثل کشت سلولی (۱۱ و ۱۲) برای بررسی این تومورها به کار گرفته شده است. معمول‌ترین و بدخیم‌ترین گلیوماها عبارت است از گلیو بلاستوما با اشکال متعدد

شده است تا حالت تهاجمی سلول‌های توموری در نظر گرفته شده باشد (۱، ۱۲، ۱۶، ۱۷، ۲۰ و ۲۱). از این نوع مُدل برای تخمین مدت زنده ماندن بیماران بعد از برداشتن تومور با جراحی استفاده شده است (۲۱).

در کار حاضر مُدلی به صورت رابطه لجستیک اصلاح شده برای بیان رشد گلیوماها از جمله گلیوبلاستوما ارائه می‌شود. در این مُدل اثر سه مرحله از تغییرات (ژنتیکی، فیزیکی یا فیزیولوژیکی) بر رشد سلول توموری گنجانده می‌شود. پارامترهای مُدل از روی یافته‌های تجربی موجود تعیین می‌شود. با استفاده از یافته‌های تجربی موجود درباره انتشار داروی ضدسرطان کارموستین در مغز میمون رابطه‌ای نیمه آروینی (Semi-Empirical) برای غلظت موضعی کارموستین در فواصل مختلف از ویفر برحسب زمان تعیین می‌گردد و صورت کلی آن برای مغز انسان تعمیم داده می‌شود. از روی این رابطه سرعت مرگ سلول‌های توموری در اثر داروی ضدسرطان کارموستین تعیین می‌گردد. از ترکیب سرعت رشد تومور (فرم دیفرانسیلی رابطه‌ی لجستیک اصلاح شده) و سرعت مرگ آن در حضور ویفر، مُدل ویفرتراپی به دست می‌آید. نتایج حاصل از حل این مدل با یافته‌های تجربی موجود در مورد عود گلیوبلاستوما بعد از عمل جراحی مقایسه می‌شود. در مورد نتایج حاصل از مُدل و کاربدهای آن بحث می‌شود.

مواد و روش‌ها

مُدل ریاضی برای رشد سلول‌های توموری: نویسنده مقاله حاضر در گذشته مُدلی به صورت رابطه لجستیک اصلاح شده برای بیان رشد میکروآرگانسیم‌ها در شرایط و حالات مختلف پیشنهاد کرده است (۲۲). همان رابطه با اصلاحات مناسب دیگر برای بیان رشد سلول‌های توموری به صورت زیر پیشنهاد می‌شود:

برای شیمی‌درمانی مستقیم تومورهای مغزی امتحان و پیشنهاد شده است (۱۳ و ۱۴)؛ از جمله آن‌ها می‌توان ویفرتراپی (Wafer Therapy) را نام برد (۱۵). ویفر عبارت است از یک دیسک نازک به اندازه‌ی تقریباً یک سگه یک ریالی که در آن داروی ضدسرطان کارموستین (Carmustine) بین زنجیره‌های یک نوع پلی‌مر قرار دارد. تومور گلیوبلاستوما با جراحی برداشته می‌شود و به جای آن تعدادی ویفر در حفره ایجاد شده جاگذاری می‌شود. کارموستین با نفوذ از ویفر به مغز تا حدی رشد تومور را مهار می‌کند (۶).

نزدیک‌بودن بافت‌ها و ساختارهای مهم به همدیگر در مغز، جراحان را در مورد برداشتن GBM محدود می‌سازد. اثر تشعشع و شیمی‌درمانی هم بستگی به موضع، اندازه و شکل هندسی و همچنین ساختار بافت و عوامل بیولوژیک دارد.

انتظار می‌رود به کمک مدل ریاضی درک بهتر و بیشتری از تشکیل و رشد تومور و درمان آن حاصل شود. تکامل مدل‌های ریاضی ساخته شده برای گلیوما (از جمله GBM) در (۱۶ و ۱۷) دوره شده است. مُدل‌سازی ریاضی اجازه می‌دهد برای مسایلی درباره رشد اولیه GBM، برای درمان مؤثر یا حتی اثر ساختار و شکل هندسی مغز (۱۷) و ماتریکس خارج سلولی (۱۸) راه‌حلی ارائه شود. از جمله مُدل‌های مهمی که برای رشد اولیه GBM ساخته شده است، مُدل خودکار سلولی (Cellular Automaton Model) است (۱۹). در این نوع مدل سه بعدی با شروع سیستم از تعداد کمی سلول توموری، می‌توان تکامل را تا ایجاد یک تومور کامل (۱۰^{۱۱} سلول) پی‌گیری کرد. در یک مُدل مهم دیگر، رشد و انتشار سلول‌های توموری به وسیله یک معادله دیفرانسیل جزئی بیان شده است. در این مُدل حرکت فعال سلول‌های گلیوما به صورت انتشار (Diffusion) گنجانده

مدل ریاضی برای انتشار داروی ضد تومور کارموستین

از ویفر در مغز: همان طور که گفته شد ویفر (wafer) عبارت است از یک دیسک از جنس پلی مر، به صورت استریل، به قطر ۱/۴۵ سانتی متر و ضخامت یک میلی متر. هر ویفر حاوی ۱۹۲/۳ میلی گرم از یک نوع کوپلی مر (copolymer) و ۷/۷ میلی گرم کارموستین (carmustine) است. اسم تجارتي ویفر، GLIADEL است. بعد از برداشتن تومور با جراحی تا حداکثر ۸ ویفر در محل حفره ایجاد شده جاگذاری می شود (شکل ۱) (۶).

رابطه ای به صورت زیر برای انتشار کارموستین در بافت مغز پیشنهاد می گردد و به کار گرفته می شود. جملات این رابطه فرم جملات تابع دانسیته احتمال توزیع گاما را دارد (۲۳)

$$c = \frac{1}{1+x} (\alpha_1 t^{\beta_1} \cdot e^{-\lambda_1 t} + \alpha_2 t^{\beta_2} \cdot e^{-\lambda_2 t} + \alpha_3 t^{\beta_3} \cdot e^{-\lambda_3 t}) \quad (۶)$$

که در آن c ، غلظت کارموستین، t ، زمان و x ، فاصله هر نقطه از مغز در مقابل ویفر تا سطح ویفر است. $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ پارامترهایی هستند که از روی یافته های تجربی به دست می آیند. لازم به ذکر است که رابطه ۶ با توصیفی که از نحوه انتشار دارو از ویفر به بافت مغز و پخش شدن آن در قسمت های مختلف مغز ارایه شده است (۲۴) و به طور خلاصه مطابق شکل ۲ می باشد، نوشته شده است. هر یک از سه جمله داخل پرانتز در رابطه ۶ را می توان به یکی از سه فضای نشان داده شده در شکل ۲ نسبت داد که در جهت x مقدارشان کاهش پیدا می کند، به همین دلیل هر جمله به $(1+x)$ تقسیم شده است. سه فضای نشان داده شده در شکل ۲ عبارتند از فضای زیر عنکبوتیه ای یا بطنی، فضای خارج سلولی یا بینایی و عروق خونی مغز. ضمناً همان طور که در شکل ۱ مشخص شده است چون بین ویفر و سطح حفره فضای باریکی وجود دارد، فرض شده است که در زمان صفر غلظت دارو در سطح حفره در بافت صفر است

رابطه ۱
$$x = \frac{x_0 \exp(k_1 t)}{1 - f_1 \cdot f_2 \cdot f_3}$$

رابطه ۲
$$f_1 = \frac{x_0}{b_1} [1 - \exp(k_1 t)]$$

رابطه ۳
$$f_2 = \frac{1 + \exp[k_2 (t - t_{m2})]}{1 + b_2 \exp[k_2 (t - t_{m2})]}$$

رابطه ۴
$$f_3 = \frac{1 + \exp[k_3 (t - t_{m3})]}{1 + b_3 \exp[k_3 (t - t_{m3})]}$$

رابطه ۵
$$b_3 = a_1 t + a_2$$

که در آن x ، قطر تومور و t زمان است. x_0 عبارت است از قطر تومور (یا سلول توموری) در زمان صفر. f_1 و f_2 به ترتیب نشان دهنده اثر اولین و دومین تغییر ژنتیکی بر رشد تومور است. f_3 نشان دهنده اثر تغییرات ژنتیکی، فیزیکی یا فیزیولوژیکی بعدی از جمله مرگ سلول های توموری در مرکز کره تومور است. پارامترهای b_1, b_2 و b_3 به ترتیب سقف رشد تومور را بعد از هر یک از سه مرحله تغییر نشان می دهد. سومین سقف یعنی b_3 به صورت یک خط است که طبق رابطه ۵ با زمان تغییر می کند. t_{m2} و t_{m3} به ترتیب زمان اوج جهش ژنتیکی (یا تغییر) دوم و سوم را نشان می دهد. اولین جهش ژنتیکی در واقع در زمان صفر اتفاق می افتد. در صورتی که t کوچک باشد f_2 و f_3 با تقریب خوب برابر یک خواهد بود و در صورتی که t خیلی بزرگ باشد مقدار f_2 و f_3 به ترتیب برابر $\frac{1}{b_3}$ و $\frac{1}{b_2}$ خواهد شد. وقتی t زیاد می شود x به طور پله ای به طرف $b_1 b_2 b_3$ میل می کند. ابتدا به طرف مقدار b_1 ، بعد $b_1 b_2$ و در نهایت به طرف $b_1 b_2 b_3$. در واقع از همین خصوصیات ریاضی رابطه لجستیک و روابط ۳ و ۴ برای نشان دادن اثر تغییرات ژنتیکی یا فیزیولوژیکی بر تکثیر سلول توموری به صورت یک مدل ریاضی استفاده شده است.

پارامترهای این مدل از روی یافته های تجربی موجود در مرجع (۲۰) تخمین زده می شود.

سرعت از بین رفتن سلول‌های توموری، v در اثر داروی کارموستین از رابطه زیر محاسبه می‌شود.

$$v = k_6 x \int_h^{h+x} c \cdot dx \quad \text{رابطه ۷}$$

که در آن x ، قطر تومور و h ، فاصله‌ی تومور پس از عود کردن تاسطح حفره‌ی ایجاد شده بعد از برداشتن تومور اولیه است (شکل ۱). k_6 یک عدد ثابت است. فرض شده است که سرعت مردن سلول‌های توموری بر اثر داروی کارموستین متناسب است با غلظت دارو و مساحت سطح تومور که کروی شکل فرض شده است. چون غلظت دارو در امتداد قطر کره در جهت انتشار دارو پارامتر است، انتگرال‌گیری در طول x در این امتداد ضروری است. با جاگذاری از رابطه ۶ در رابطه ۷ خواهیم داشت.

$$v = k_6 x \varphi(t) \int_h^{h+x} \frac{dx}{1+x} \quad \text{رابطه ۸}$$

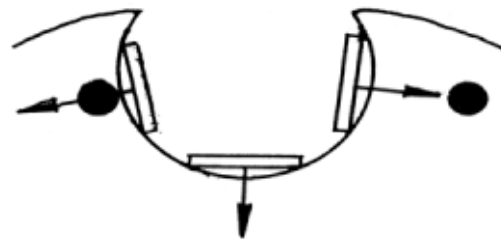
که در آن $\varphi(t)$ برابر است با سه جمله‌ی داخل پرانتز در رابطه‌ی ۶ که فقط تابع زمان هستند. پس از انتگرال‌گیری خواهیم داشت.

$$v = k_6 \varphi(t) x \ln\left(\frac{1+h+x}{1+h}\right) \quad \text{رابطه ۹}$$

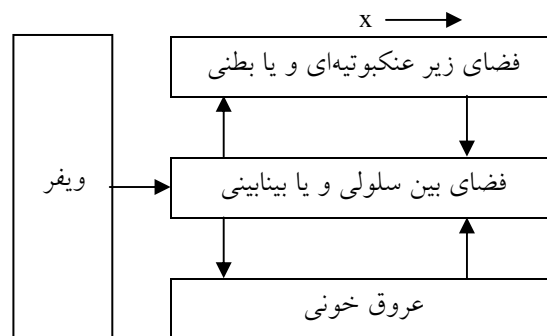
پارامتر k_6 از روی یافته‌های موجود (۶) مربوط به زمان عود کردن تومور در سطح حفره ایجاد شده بعد از برداشتن تومور تخمین زده می‌شود. چون این یافته‌ها مربوط به انسان است، اختلاف بین میمون و انسان تا حدی با تخمین پارامتر k_6 جبران می‌شود. به علاوه همان طور که گفته شد، اگر چه رابطه ۶ برای میمون به دست آمده، بیشتر فرم کلی آن مورد توجه بوده است که قابل به کارگیری برای مغز انسان نیز هست. اختلاف بین غلظت کارموستین در ویفرهای به کار گرفته شده در میمون و انسان نیز کاملاً در پارامتر k_6 مستتر می‌شود.

مدل ریاضی برای عود کردن تومور: مدل ریاضی برای عود کردن تومور همان شکل کلی رابطه ۱ را دارد، فقط فرض شده است که بعد از برداشتن تومور به وسیله

و سپس به تدریج افزایش یافته و مجدداً کاهش می‌یابد. یعنی دارو از ویفر وارد فضای باریک بین ویفر و سطح حفره شده و سپس به مغز نفوذ می‌کند. با تطابق رابطه ۶ با یافته‌های تجربی موجود (۲۴)، مقادیر پارامترها به دست می‌آید. آن طور که در مرجع ۲۴ آمده است بعد از کاشتن یک ویفر در مغز هر میمون (cynomous monkey) و قربانی کردن میمون‌ها در روزهای ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۳۰، غلظت کارموستین در بُرش‌های برداشته شده از فواصل مختلف در جلوی ویفر اندازه‌گیری شد. بُرش‌ها عمود بر جهت انتشار دارو در شکل ۲ بوده است. بنابراین هر بُرش قسمتی از سه فضای ذکر شده در شکل ۲ را در خود دارد. قطر ویفر ۱۰ میلی‌متر و ضخامت آن یک میلی‌متر؛ و غلظت کارموستین در آن ۲۰ درصد وزنی به وزنی بوده است.



شکل ۱: قرار گرفتن ویفر در حفره ایجاد شده پس از برداشتن تومور مغزی با جراحی. پیکان‌ها جهت انتشار داروی کارموستین را نشان می‌دهد. دایره‌های سیاه تومور را در حال عود کردن نشان می‌دهد.



شکل ۲: نحوه‌ی انتشار دارو از ویفر به بافت مغز و پخش شدن آن در قسمت‌های مختلف مغز. جهت x جهت انتشار دارو را نشان می‌دهد.

دیفرانسیل گرفت. خواهیم داشت:

$$\frac{df}{dt} = f_5 \cdot \frac{df_4}{dt} + f_4 \cdot \frac{df_5}{dt} \quad \text{رابطه ۱۷}$$

از طرفین روابط ۱۱ و ۱۲ دیفرانسیل می‌گیریم خواهیم داشت:

$$\frac{df_4}{dt} = k_4(f_4 + 1) \quad \text{رابطه ۱۸}$$

$$\frac{df_5}{dt} = (k_5 - a_3 \cdot f_5 - k_5 b_5 f_5)(1 - f_5)/(b_5 - 1) \quad \text{رابطه ۱۹}$$

با جاگذاری از روابط ۱۱ و ۱۲ و ۱۸ و ۱۹ در رابطه‌ی ۱۷ مقدار df/dt به دست می‌آید. بنابراین روابط ۱۱ تا ۱۹ با هم مدل دیفرانسیلی رشد تومور را در حضور ویفر به دست می‌دهند. اگر k_6 را برابر صفر بگیریم معنایش این است که ویفر به صورت پلاسبو (placebo) وجود دارد. مقدار k_6 را از روی زمان عود تومور در حضور ویفر که در مرجع ۶ داده شده است حساب می‌کنیم. زمان عود تومور در سطح حفره ($h = 0$ در رابطه ۹) و در فاصله ۲ سانتی‌متری از سطح حفره در داخل مغز ($h = 20\text{mm}$ در رابطه ۹) از روی مدل دیفرانسیلی به دست می‌آید و با نتایج تجربی موجود (۶) مقایسه می‌شود. نتایج در مرجع ۶ از پی‌گیری عود تومور در ۲۴ بیمار به کمک MRI به صورت سریال به دست آمده است.

محاسبات کامپیوتری: برای تخمین پارامترها لازم است که پارامترها طوری انتخاب شوند که مربع تفاضل یافته‌های تجربی و پیش‌بینی مدل با حدس و خطا به حداقل رسانده شود. با نوشتن برنامه به زبان بیسیک (basic)، محاسبات مربوط به تخمین پارامترها انجام شد. محاسبات مربوط به تعیین پروفیل قطر تومور، x بر حسب زمان، t از روی مدل‌های جبری (روابط ۱ تا ۵ و روابط ۱۰ تا ۱۳) نیز با نوشتن برنامه به زبان بیسیک انجام شد. تخمین پارامترها در رابطه ۶ به ترتیبی که در بالا گفته شد، انجام پذیرفت و محاسبات تعیین پروفیل غلظت کارموستین بر حسب فاصله در زمان‌های مختلف از روی رابطه ۶ با نوشتن یک برنامه به زبان بیسیک انجام گرفت.

جراحی سلول‌های باقی مانده اولین جهش ژنتیکی را پشت سر گذاشته‌اند، بنابراین مدل ریاضی برای رشد مجدد این سلول‌ها به صورت عود تومور به فرم زیر خواهد بود.

$$x = \frac{x_0 \exp(k_4 t)}{1 - f_4 \cdot f_5} \quad \text{رابطه ۱۰}$$

$$f_4 = \frac{x_0}{b_4} [1 - \exp(k_4 t)] \quad \text{رابطه ۱۱}$$

$$f_5 = \frac{1 + \exp[k_5(t - t_{m5})]}{1 + b_5 \exp[k_5(t - t_{m5})]} \quad \text{رابطه ۱۲}$$

که در آن x_0 قطر اولیه سلول پس از برداشتن تومور است. k_4, k_5, b_4, t_{m5} ثابت است و همان معنای فیزیولوژیکی یا بیولوژیکی پارامترهای متناظر در روابط ۱ تا ۵ را دارند. b_5 مطابق رابطه زیر به طور خطی با زمان تغییر می‌کند و همان معنای بیولوژیکی پارامتر b_3 را در رابطه‌ی ۴ دارد.

$$b_5 = a_3 t + b_4 \quad \text{رابطه ۱۳}$$

که در آن a_3 و a_4 ثابت است.

برای ویفرتراپی فرم دیفرانسیلی این مدل لازم است که از دیفرانسیل‌گیری رابطه‌ی ۱۰ به دست می‌آید. فرم دیفرانسیلی در غیاب ویفر به صورت زیر خواهد بود.

$$\frac{dx}{dt} = k_4 x - \frac{x^2}{b_4(f_4 - 1)} \cdot \frac{df}{dt} \quad \text{رابطه ۱۴}$$

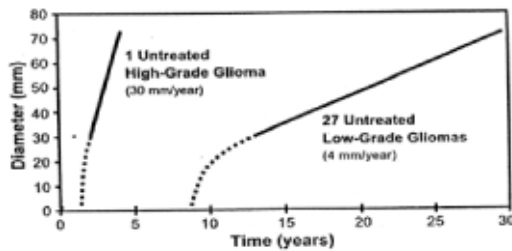
در حضور ویفر مدل به صورت زیر است.

$$\frac{dx}{dt} = k_4 x - \frac{x^2}{b_4(f_4 - 1)} \cdot \frac{df}{dt} - v \quad \text{رابطه ۱۵}$$

که در آن v یعنی سرعت مرگ سلول‌های تومور در اثر کارموستین از رابطه ۹ در رابطه ۱۵ جاگذاری می‌شود. معنی علامت منفی در جلوی v ، این است که کارموستین باعث کاهش سرعت رشد می‌شود. در این رابطه f برابر $f_4 \cdot f_5$ است، یعنی:

$$f = f_4 \cdot f_5 \quad \text{رابطه ۱۶}$$

در رابطه ۱۵ یعنی مدل دیفرانسیلی به df/dt نیاز است. برای به دست آوردن df/dt باید از طرفین رابطه‌ی ۱۶



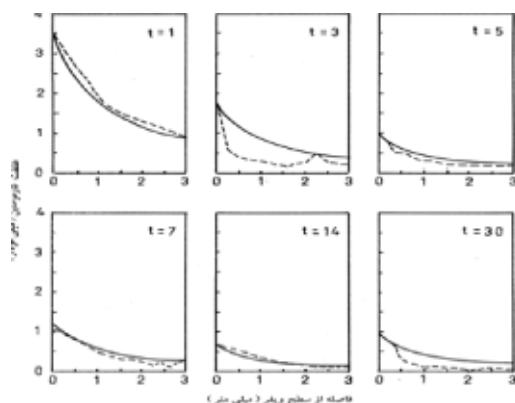
شکل ۴: منحنی رشد تومور از روی یافته‌های تجربی (مرجع ۲۰)

جدول ۱. مقادیر پارامترهای مدل ریاضی (روابط ۱ تا ۵)

پارامترها	گلیوبلاستوما	گلیوماها با درجه‌ی پایین
X_0	۰/۰۱	۰/۰۱
b_1	۱/۰	۱/۰
b_2	۲۵/۰	۲۵/۰
k_1	۱۰/۰	۱/۰
k_2	۱۰۰/۰	۳/۰
k_3	۱/۰	۱/۰
t_{m2}	۰/۷	۹/۵
t_{m3}	۰/۷	۹/۵
a_1	۰/۸۸	۰/۱
a_2	-۰/۶۴	-۰/۱

جدول ۲. مقادیر پارامترهای مدل ریاضی انتشار کارموستین در مغز میمون (رابطه‌ی ۶)

α_1	0.00132	α_2	22.7	α_3	0.00185
β_1	7.0	β_2	2.66	β_3	2.62
λ_1	1.0	λ_2	1.87	λ_3	0.09



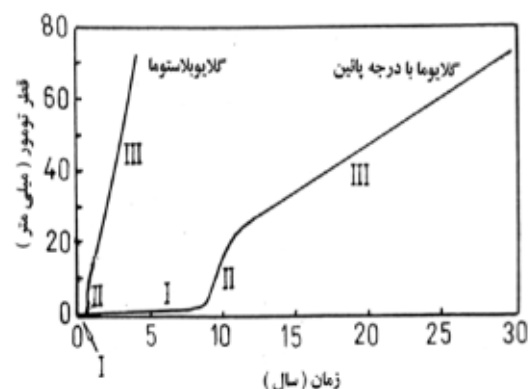
شکل ۵: غلظت کارموستین برحسب فاصله از سطح وافر در زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴، ۳۰ روز. منحنی‌های ممتد: پیش‌بینی مدل. منحنی‌های خط چین: یافته‌های تجربی گرفته‌شده از مرجع ۲۴.

برای حل مدل دیفرانسیلی (روابط ۱۱ تا ۱۹) از روش عددی Runge-Kutta مرتبه چهار استفاده شد (۲۵). برنامه حل مدل دیفرانسیل با روش عددی مذکور هم به زبان بیسیک basic نوشته شد. در این برنامه ابتدا از روابط ۱۱ و ۱۲ و ۱۳ در روابط ۱۸ و ۱۹ جاگذاری می‌شود. سپس با جاگذاری از روابط ۱۸ و ۱۹ در رابطه ۱۷ مقدار df/dt به دست می‌آید که در رابطه ۱۵ یعنی معادله اصلی مدل که به شکل دیفرانسیل است جاگذاری می‌شود. سپس این معادله دیفرانسیل به روش اشاره شده بالا حل می‌شود.

نتایج

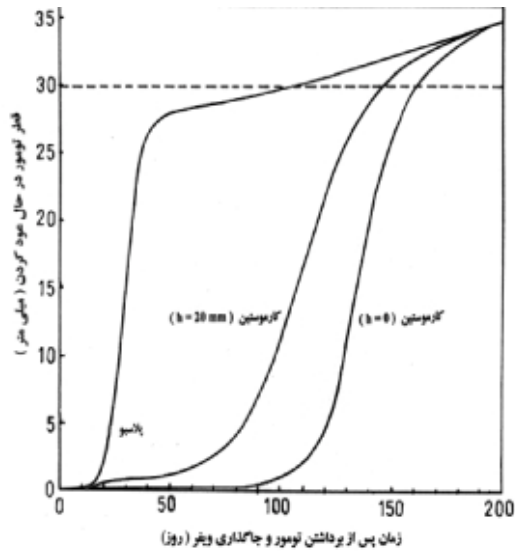
در شکل ۳ پیش‌بینی مدل (روابط ۱ تا ۵) برای رشد گلیوما با درجه پایین و گلیوبلاستوما آمده‌است. در این شکل قطر تومور (میلی‌متر) بر حسب زمان (سال) داده شده‌است. پارامترهای مدل که از مقایسه پیش‌بینی مدل با یافته‌های موجود (۲۰) (شکل ۴) تعیین شده، در جدول ۱ درج شده‌است.

در شکل ۵ پیش‌بینی مدل ریاضی برای انتشار دارو از ویفر در مغز میمون (رابطه‌ی ۶) با یافته‌های تجربی موجود (۲۴) مقایسه شده و پارامترهای مدل از روی همین یافته‌های تجربی تعیین شده‌است. مقادیر این پارامترها در جدول ۲ داده شده‌است.



شکل ۳: منحنی رشد تومور از روی پیش‌بینی مدل (روابط ۱ تا ۵). اعداد I، II و III فازهای مختلف رشد را برای جهش‌های ژنتیکی مختلف نشان می‌دهد.

پارامترهای مذکور (به خصوص a_1 و a_2) در معادله خط، مستتر در مدل استفاده شد.



شکل ۶: پیش‌بینی مدل (روابط ۱۱ تا ۱۹) برای عود کردن تومور گلیوبلاستوما در حضور و در غیاب کارموسین. h عبارت است از فاصله تومور از سطح حفره.

جدول ۳. مقادیر پارامترها برای مدل عود کردن (روابط ۱۱ تا ۱۹)

x_0	0.01	k_4	100.0
b_4	58.5	k_5	1.0
a_3	1.025	t_{m5}	0.3
a_4	-0.274	k_6	2800

در پیش‌بینی مدل (شکل ۳) سه فاز دیده می‌شود. فاز اول مربوط به اولین جهش ژنتیکی، فاز دوم مربوط به جهش ژنتیکی دوم و فاز سوم مربوط به تغییرات ژنتیکی، فیزیکی یا فیزیولوژیکی بعدی است. جهش‌های ژنتیکی‌ای که در مؤلفه‌های چرخه سلولی و مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده (apoptosis) اتفاق می‌افتند، در گلیوماها منجر به عدم تنظیم رشد، بقا و تهاجم می‌شوند. بنابراین مسیرهایی که در آن‌ها جهش ژنتیکی اتفاق می‌افتد، برای رشد سلول‌های گلیال مهم هستند. تعدادی از این ضایعات ژنتیکی

در شکل ۶ پیش‌بینی مدل ریاضی برای عود تومور در غیاب و در حضور کارموسین در قالب ویفر آمده‌است. پارامترهای این مدل در جدول شماره ۳ داده شده‌است. چون عود کردن تومور از سلول‌هایی شروع می‌شود که بعد از برداشتن تومور با جراحی باقی مانده‌است، و در خود این سلول‌ها ممکن است تغییرات و جهش‌های جدیدی به وجود آمده‌باشد یا به وجود بیاید، بنابراین مقادیر پارامترهای مدل عود کردن (جدول ۳) با مقادیر پارامترهای رشد اولیه تومور (جدول ۱) متفاوت خواهد بود. مقادیر پارامترهای مدل عود کردن با توجه به مقادیر پارامترهای رشد اولیه و زمان عود کردن که در مرجع ۶ آمده است تعیین شده‌است. در ضمن گلیوماها به طور معمول وقتی با توموگرافی کامپیوتری تقویت شده (enhanced CT) قابل پیدا شدن است که قطر آن‌ها به طور متوسط به ۳ سانتی‌متر رسیده باشد (۲۰). در شکل ۶ همین قطر معیار تعیین زمان عود کردن در نظر گرفته شده است. به طور متوسط وقتی قطر تومور به ۶ سانتی‌متر می‌رسد، تومور مرگ آور می‌شود. (۲۰)

بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که از شکل ۳ معلوم است نتایج حاصل از مدل با نتایج تجربی (شکل ۴) تطابق خوبی دارند. در شکل ۴ که از مرجع ۲۰ گرفته شده فقط قسمت‌های خطی از اندازه‌گیری تجربی به دست آمده و قسمت‌های خط چین تخمینی است. در شکل ۳ که پیش‌بینی مدل را نشان می‌دهد تمام قسمت‌ها از روی مدل (روابط ۱ تا ۵) به دست آمده‌است. معادله قسمت‌های خطی متناظر از منحنی‌های تجربی (شکل ۴) و پیش‌بینی مدل (شکل ۳) یکسان است؛ به همین دلیل گفته می‌شود که تطابق خوبی بین پیش‌بینی مدل و یافته‌های تجربی وجود دارد. معادله قسمت خطی همان‌طور که در قسمت مواد و روش‌ها گفته شد $x = b_1 b_2 (a_1 t + a_2)$ یا $x = b_1 b_2 b_3$ است. در واقع از معادله خط، در یافته‌های تجربی برای تخمین

منحنی‌های مربوط به زمان‌های مختلف در شکل ۵ وجود دارد معنی‌دار است و مُدل هم این افت و خیزها را تبیین می‌کند. مثلاً میزان کارموستین در سطح ویفر در زمان ۷ روز بیشتر از مقدار مربوط در زمان ۵ روز است؛ در حالی که انتظار می‌رود عکس آن باشد که احتمالاً به دلیل این است که مغز محیط نامتجانس است و لاقل از سه قسمت که در شکل ۲ ذکر شده، تشکیل می‌شود که در فواصل مختلف از سطح ویفر، ممکن است سهم هر قسمت تغییر بکند. البته باید به یاد داشت که احتمال دارد لاقل قسمتی از این افت و خیزها به علت تفاوت بین میمون‌ها باشد. چون همان‌طور که گفته شد، هر یک از منحنی‌های مربوط به زمان ۱ تا ۳۰ روز به طور جداگانه مربوط به یک میمون است.

کارموستین دارویی است که با DNA پیوند شیمیایی داده و ارتباط عرضی داخلی بین زنجیره‌های DNA ایجاد می‌کند و به همین دلیل برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۶). کارموستین می‌تواند در هر یک از فازهای ذکر شده در مُدل روی رشد تومور اثر معکوس بگذارد. به همین دلیل در مُدل ویفر تراپی، اثر آن بر سرعت رشد سلول‌های توموری متناسب با سطح تومور که در معرض دارو قرار دارد، در نظر گرفته شده است.

در شکل ۶ پیش‌بینی مُدل (روابط ۱۱ تا ۱۹) برای عود تومور پس از برداشتن تومور و جاگذاری ویفرها در حفره ایجاد شده نشان داده شده است. در این شکل منحنی پلاسبو (Placebo) مربوط به حالتی است که ویفر عاری از داروی کارموستین است و بنابراین گلائیوبلاستوما (در سطح حفره) به سرعت عود می‌کند و پس از حدود ۱۰۴ روز قطر آن به ۳۰ میلی‌متر می‌رسد که زمان عود در نظر گرفته شده است. این عدد با رقم متوسط حدود ۱۰۲ روز که از روی مشاهده به دست آمده است (۶)، مطابقت دارد. در صورتی که ویفر حاوی کارموستین باشد، عود تومور

شناخته شده‌اند (۴ و ۳). این ضایعات شامل جهش در آنکوژن‌ها (مثل ژن مربوط به EGFR: گیرنده‌ی عامل رشد اپی‌درمال) و ژن‌های پس‌زننده (مثل PTEN: فسفاتازوتنسنین) است که در مُدل در هر سه فاز ممکن است اتفاق بیفتند. همچنین شامل از دست دادن بازوهای کوتاه و بلند بعضی کروموزوم‌ها (کروموزوم ۱۱ و ۱۹) می‌شود که معنای آن از دست رفتن تعدادی از ژن‌های بسیار مهم است. این نوع تغییرات احتمالاً بیشتر در فاز سوّم اتفاق می‌افتند. به علاوه در فاز سوّم تغییرات شیمی فیزیکی و فیزیولوژیکی مثل محدودیت رشد در مرکز تومور پیش می‌آیند. از فاز دوّم به بعد جهش‌های ژنتیکی که منجر به تهاجمی شدن تومور و انتشار سلول‌های توموری می‌شوند اتفاق می‌افتند. به عنوان مثال ضایعات ژنتیکی در EGFR و عمل متقابل آن با بعضی ژن‌های دیگر، در تهاجمی‌تر شدن گلائیوبلاستوما نقش دارند (۴ و ۳). بنابراین در مُدل در هر فاز اثر چندین عامل با هم گنجانده شده است.

در شکل ۵ سعی شده که پیش‌بینی مُدل انتشار داروی کارموستین در مغز (رابطه ۶) به یافته‌های تجربی مربوط که برای مغز میمون به دست آمده تطابق داده شود. منحنی ممتد از پیش‌بینی مُدل و منحنی خط چین از یافته‌های تجربی (۲۴) به دست آمده است. هر کدام از منحنی‌های مربوط به زمان‌های ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۳۰ روز برای مغز یک میمون به طور جداگانه به دست آمده است (۲۴). در شکل ۵ آن اندازه تطابق که بین پیش‌بینی مُدل و یافته‌های تجربی وجود دارد برای استفاده آن در مُدل ویفر تراپی کافی است؛ زیرا یافته‌ها مربوط به میمون است و در ویفر تراپی برای انسان به کار گرفته می‌شود. بنابراین آنچه مهم است شکل کلی مُدل (رابطه ۶) است. یافته‌های تجربی استفاده شده (۲۴) هم در حال حاضر بهترین اطلاعات موجود است. افت و خیزهایی که بین

رابطه ۲۰

$$\text{سرعت تکثیر سلول‌های گلیوما} + \text{سلول‌های گلیوما} = \text{تهاجم خالص سلول‌های گلیوما} = \text{سرعت تغییر غلظت}$$

این مدل برای بیان انتشار و تهاجم سلول‌های گلیوما توسط Swanson و همکارانش ساخته شده است. این محققین در کارهای اولیه خود برای بیان سرعت تکثیر سلول‌های گلیوما از رابطه‌ی نمایشی که به صورت زیر است استفاده کردند (۱۶ و ۲۰).

$$\frac{dx}{dt} = \rho x \quad \text{رابطه ۲۱}$$

که در آن x ، غلظت سلول‌های توموری و ρ یک ثابت است. همین محققین برای کارهای بعدی از رابطه‌ی لجستیک که به فرم زیر می‌باشد استفاده نمودند (۲۱).

$$\frac{dx}{dt} = \rho x \left(1 - \frac{x}{k}\right) \quad \text{رابطه ۲۲}$$

که در آن k یک ثابت است. چون تهاجم سلول‌های توموری گلیوبلاستوما ناشی از تغییرات ژنتیکی است، بنابراین استفاده از رابطه‌ی لجستیک اصلاح شده یعنی مدل ارائه شده در کار حاضر (رابطه‌ی ۱۴) که فرم کلی آن به صورت زیر می‌باشد

$$\frac{dx}{dt} = \rho x \left[1 - \frac{x}{k(t)}\right] \quad \text{رابطه ۲۳}$$

برای به کارگیری در مدل Swanson و همکارانش مناسب‌تر است، چون در این مدل اثر جهش ژنتیکی گنجانده شده است. در این رابطه $K(t)$ ثابت نبوده و تابع زمان می‌باشد. با توجه به گنجانده شدن اثر تغییرات ژنتیکی و ویفرتراپی که یک روش درمانی جدید می‌باشد، مدل حاضر می‌تواند در آینده قسمتی از یک مدل همه جانبه را تشکیل بدهد. منظور از مدل همه جانبه مدلی است که تمام جنبه‌ها را در تمام سطوح در بر بگیرد. جنبه‌هایی مثل: تغییرات ژنتیکی و مکانیسم‌ها در سطح ملکولی، اثر فیزیولوژی و ساختار مغز، اثر سیستم دفاعی بدن بر رشد تومور، اثر انواع درمان‌ها (جراحی،

در سطح حفره در حدود ۱۶۲ روز طول می‌کشد که با رقم متوسط حدود ۱۶۵ روز که از روی مشاهده به دست می‌آید، تطابق خوبی دارد. به طور متوسط ویفر حاوی کارموستین عود را به اندازه حدود ۲ ماه به تأخیر می‌اندازد. عود تومور در فاصله ۲۰ میلی‌متری از سطح حفره حدود ۱۵۵ روز طول می‌کشد، یعنی تقریباً هم زمان با عود در سطح حفره. مشاهدات نشان می‌دهد که معمولاً عود از سطح حفره شروع می‌شود و در فواصل دور از سطح حفره به تنهایی اتفاق نمی‌افتد (۶). یعنی عود در فواصل دور از سطح حفره همزمان با عود در سطح حفره پیش می‌آید و این موضوع با پیش بینی مدل در شکل ۶ مطابقت دارد. در صورتی که معیار عود تومور را وقتی قطر آن به بین ۵ تا ۲۵ میلی‌متر محدود می‌شود، در نظر بگیریم عود به اندازه ۳ ماه به تأخیر می‌افتد. این در واقع یکی از کاربردهای مهم مدل است که می‌تواند اندازه‌هائی از قطر تومور را که قابل ردیابی بوسیله‌ی CT و MRI نیست پیش بینی نماید.

کاربرد مدل ریاضی ارائه شده: (الف) اولین نقش مدل ریاضی این است که می‌تواند رشد تومور را به صورت کمی بیان نماید. بیان کمی دقیق‌تر از بیان کیفی است؛ (ب) پیش بینی رشد تومور در اندازه‌هایی که یافتن تومور با آن اندازه به وسیله CT و MRI ممکن نیست؛ (ج) استفاده از مدل برای استراتژی‌های دیگر مثل رادیوتراپی و شیمی‌درمانی همزمان با ویفرتراپی غیر از ویفرتراپی تنها؛ (د) استفاده از روش‌های کمی در توسعه پیش‌کلینیکی داروهای ضد سرطان؛ (ه) استفاده در طراحی آزمایش و تجارب جدید و بهینه سازی آن‌ها و (ن) استفاده از مدل به‌طور آینده‌نگر، به عنوان مثال ترکیب مدل حاضر با مدل Swanson. اگر بخواهیم مدل ریاضی ارائه شده توسط Swanson و همکارانش (۱۶، ۲۰ و ۲۱) را با کلمات بیان کنیم، به صورت زیر خواهد بود.

بیان شده است. پارامترهای مدل از روی داده‌های تجربی تعیین می‌شود. از مدل می‌توان برای پیش‌بینی زمان عود تومور بعد از عمل جراحی و در نهایت ویفرتراپی استفاده کرد. از مدل می‌توان در برنامه‌های آینده‌نگر استفاده نمود. این مقاله با استفاده از داده‌های یک طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان به نگارش درآمده است.

رادیوتراپی، شیمی‌درمانی تزریقی و موضعی و غیره) و مراقبت‌ها و غیره. در مدل حاضر دو قدم برداشته شده است. اول وارد کردن اثر جهش‌های ژنتیکی چند مرحله‌ای، دوم اثر ویفرتراپی به‌عنوان یک‌روش درمانی جدید. از خصوصیات مدل حاضر که می‌توان روی آن تکیه کرد این است که این هر دو قدم چند مرحله‌ای یا چند جنبه‌ای در یک رابطه (رابطه ۱۵)

منابع

- Hatzikirou H, Deutsch A. Mathematical Modelling of Glioblastoma Tumour Development, A Review. *Math Model Appl Sci* 2005; 15: 1779-1794.
- Sanai N, Alvarez – Buylla A, Berger MS. Neural Stem Cells and Origin of Gliomas. *N Eng J Med* 2005; 353: 811 – 822.
- Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, Delpino RA. Malignant Glioma: Genetics and Biology of a Grave Matter. *Genes Dev* 2001; 15: 1311 – 1333.
- Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse Glioma Growth: A Guerilla War. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 443 – 458.
- Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial High – Grade Astrocytoma and Diffuse Brainstem Glioma: Two Challenges for Pediatrics Oncologist. *The Oncologist* 2004; 9: 197 – 206.
- Giese A, Kucinski T, Knopp U, Goldbrunner R, Hamel W, Mehdorn HM, Tonn JC, Hilt D, Westphal M. Pattern of Recurrence Following Local Chemotherapy with Biodegradable Carmustine (BCNU) Implants in Patients with Glioblastoma. *J Neuro – Oncol* 2004; 66: 35 – 360.
- Nieder C, Adam M, Grosu AL. Combined Modality Treatment of Glioblastoma Multiforme: The Role of Temozolomide. *Rev Rec Clin Tri* 2006; 1: 43 – 51
- Walid MS. Prognostic Factors for Long – Term Survival after Glioblastoma. *Then Permante J* 2008; 12: 45 – 48
- Chen W. Clinical Application of PET in Brain Tumours. *J Nucl Med* 2007; 48: 1468-1481.
- Weingart J, Grossman SA, Carson KA, Fisher JD, Delaney SM, Rosenblum ML, Olivi A, Judy k, Tahtter SB, Dolan ME. Phase I Trial of Poliferosan 20 with Carmustine Implant Plus Continuous Infusion of Intravenous O⁶ – Benzylguanine in Adults with Recurrent Malignant Glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25:399 – 404.
- Frieboes HB, Zheng X, Sun CH, Tomberg B, Gatenby R, Cristinc V. An Integrated Computational/Experimental Model of Tumor Invasion. *Cancer Res* 2006;66:1597-1604.
- Stein AM, Demuth T, Mobley D, Berens M, Sander L. A Mathematical Model of Glioblastoma Tumor Spheroid Invasion in a 3d in vitro Experiment. *Biophy J* 2007; 92:356-365.
- Sawyers AS, Piepmeier JM, Saltzman WM. New Methods for Direct Delivery of Chemotherapy for Treating Brain Tumours. *Yale J Biol Med* 2006; 74:141 – 152.
- Rainov NG, Heidecke V. Novel Therapies for Malignant Gliomas: A Local Affair?. *Neurosurg Focus* 2006;20:1-13.
- Hammoud DA, Belden CJ, HO AC, Dal Pan GJ, Herskovits EH, Hilt DC, Brem H, Pomper MG. The Surgical Bed After BCNU Polymer Wafer Placement for Recurrent Glioma: Serial Assessment on CT and MRI Imaging. *AJ Roent* 2003 ; 180: 1469-1475.
- Harpold HLP, Alvoprd Jr EC, Swanson KR. The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. *J Neuropathol ExpNeurol* 2007;66:1-9.
- Mackenzie D. Mathematical Modeling and Cancer. *SIAM News* 2004; 37:1-3.
- Rubenstein BM, Kaufman LJ. The Role of Extracellular Matrix in Glioma Invasion: A Cellular Potts Model Approach. *Biophy J* 2008: 95: 5661 – 5680.
- Kansal AR, Torquato S, Harsh IV GR, Chiocca EA, Deiboeck TS. Simulated Brain Tumor Growth

- Dynamics Using a Three – Dimensional Cellular Automaton. *J Theo Biol* 2000;203:367-382.
20. Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord EC. Virtual and Real Brain Tumors: Using Mathematical Modeling to Quantify Glioma Growth and Invasion. *J Neurol Sci* 2003;216:1-10.
21. Swanson KR, Rotomily RC, Alvord Jr EC. A Mathematical Modelling Tool for Predicting Survival of Individual Patients Following Resection of Glioblastoma: A Proof of Principle. *British J Can* 2008; 98: 113 – 119.
22. Frouhi E. A Segmented Regression Model for Discription of Microbial Growth. *J Sci (I.R.Iran)* 1999;10:81-84.
23. Mesterton – Gibbons M. *A Concrete Approach to Mathematical Modelling*. New york; John Wiley & Sons Inc; 2007:224-225.
24. Fung LK, Ewend MG, Sills A, Sipos EP, Thompson R, Watts M, Colvin OM, Brem H, Saltzman WM. Pharmacokinetics of Interstitial Delivery of Carmustine, 4-Hydro peroxycyclophosphamide and Paclitaxel from a Biodegradable Polymer Implant in the Monkey Brain. *Can Res* 1998;58:672-684.
25. Arfken GB, Weber HJ. *Mathematical Methods for Physiclsts*. London; Harcourt Academic Press, 2001:569-571.
26. Beljank i V, Marzilli LG, Doetsch PW. DNA Damage Processing Pathways Involved in the Eukaryotic Cellular Response to Anticancer DNA Cross – Linking Drugs. *Mol Pharmacol* 2004;65:1496-1506.

Mathematical Modelling of the Growth and Wafer Therapy of Glioblastoma

*Forouhi E.(Ph D)¹

*Corresponding Address: Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E-mail: eforouhi@gmail.com

Received: 6/Jun/2009 Accepted: 24 Nov/2009

Abstract

Introduction: Glioblastomas are the most malignant and most common gliomas in adults. Mathematical modeling is a powerful tool for analyzing problems of tumor formation and growth. It allows one to develop and test hypotheses which can lead to a better understanding of this malignancy.

Objective: To construct a mathematical model to describe the effects of genetic mutations on the growth of glioblastoma tumor cells in the absence and presence of anticancer drug carmustine released locally from polymer implants.

Materials and Methods: A modified logistic equation (in both algebraic and differential forms) is proposed to describe the effect of genetic mutations on the growth of glioblastoma. The model predictions are adapted to available experimental and clinical findings. A semi – empirical equation similar to the probability density function of gamma distribution is used to describe the diffusion of carmustine from a polymer – implant (wafer) into the brain. Parameters of this equation are estimated from available experimental data for monkey brain. This equation is combined with the differential form of the above – mentioned modified logistic equation to describe the wafer therapy of glioblastoma in human brain. The prediction of this combined model is compared with the pattern of recurrence of glioblastoma reported in literatures.

Results: In all cases good agreements between models prediction and experimental and clinical findings are observed. Application of the model is discussed.

Conclusion: The model describes the effect of genetic mutations on the growth of glioblastoma in the absence and presence of carmustine properly. A Combination of the present model with that of Swanson and co-workers can lead to a better understanding of glioblastoma invasiveness. It is possible to use the model prospectively, optimizing the design of new experiments.

Key words: Carmustine/ Glioblastoma/ Models, Theoretical/ Mutation/ Neoplasms

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 73, Pages:1- 12