

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 (gliomas) تومورهایی هستند که از سلول‌های گلیال (glial) یا اعصاب 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 شده‌است. معمول‌ترین و بدخیم‌ترین گلیوماها عبارت است از گلیو بلاستوما با اشکال متعدد

(Glioblastoma Multiforme GBM). سازمان بهداشت جهانی چهار درجه (یک تا چهار) از بدخیمی را برای گلیوماها مشخص کرده‌است. 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 (۳ و ۴). 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



.()

()

.() (Wafer Therapy)

.()

(Carmustine)

()

.()

(Semi-Empirical)

GBM

()

(GBM)

()

GBM

()

()

GBM

.() (Cellular Automaton Model)

:

.()

()

:

(Diffusion)

(wafer)

:

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

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

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

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

(carmustine)

/

(copolymer)

$$b_3 = a_1 t + a_2$$

GLIADEL

() ()

$x_0 \cdot t \cdot x$

$f_2 \cdot f_1 \cdot ()$

$f_3 \cdot$

()

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

$x \quad t \quad c$

$b_3 \quad b_2 \quad b_1$

b_3

$\alpha_2 \quad \alpha_1$

$\lambda_3 \quad \lambda_2 \quad \lambda_1 \quad \beta_3 \quad \beta_2 \quad \beta_1 \quad \alpha_3$

)

$t_{m3} \quad t_{m2} \cdot$

(

t

()

$f_3 \quad f_2$

$f_3 \quad f_2$

t

$x \quad t$

$$\frac{1}{b_3} \quad \frac{1}{b_2}$$

x

$b_1 b_2 b_3$

(1 + x)

$\cdot b_1 b_2 b_3$

$b_1 b_2 \quad b_1$

()

/ / /

v

$$v = k_6 x \int_h^{h+x} c \cdot dx$$

h

x

()

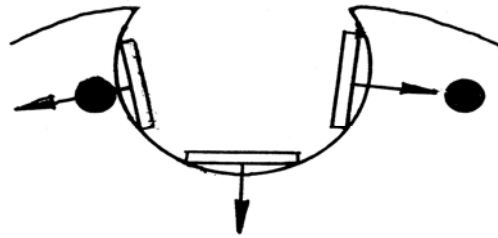
$k_6 \cdot ()$

(cynomous monkey)

x

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

$\varphi(t)$

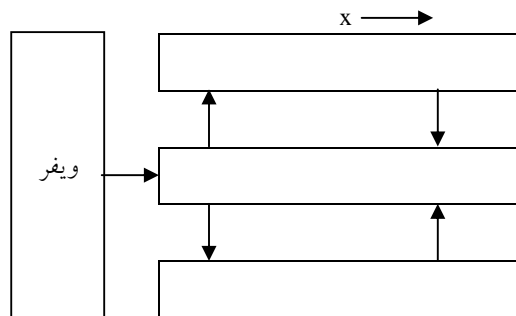


$$v = k_6 \varphi(t) x \ln\left(\frac{1+h+x}{1+h}\right)$$

()

k_6

k_6



k_6

x

$$\frac{df}{dt} = f_5 \cdot \frac{df_4}{dt} + f_4 \cdot \frac{df_5}{dt}$$

$$\frac{df_4}{dt} = k_4(f_4 + 1)$$

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

df/dt

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

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

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

x₀

t_{m5} b₄ k₅ k₄

k₆

(placebo)

k₆

b₅

b₃

(h = 0)

$$b_5 = a_3 t + b_4$$

h = 20mm)

a₄ a₃

(

()

MRI

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

(basic)

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

v

t x

()

v

f

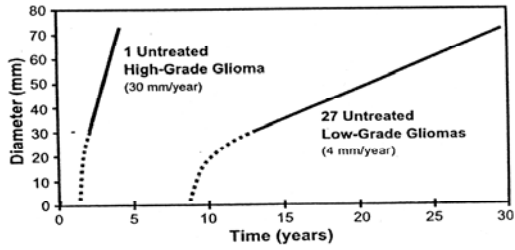
: f₄·f₅

$$f = f_4 \cdot f_5$$

df/dt

df/dt

/ / /



()
 () Runge-Kutta
 basic

() : df/dt

()

x_0	/	/
b_1	/	/
b_2	/	/
k_1	/	/
k_2	/	/
k_3	/	/
t_{m2}	/	/
t_{m3}	/	/
a_1	/	/
a_2	/	/

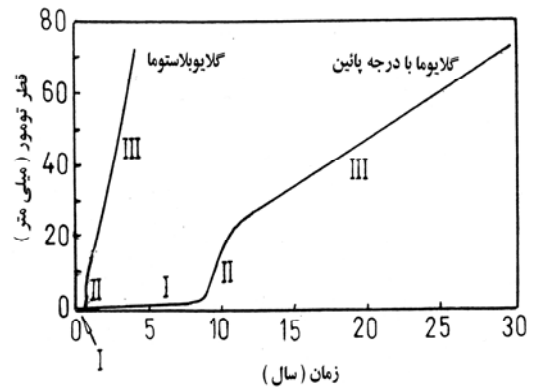
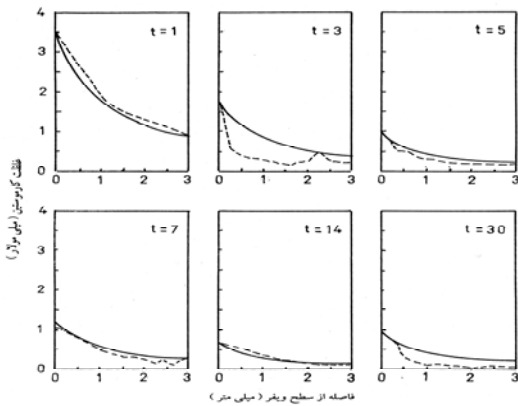
()
 () ()
 () ()

()

()

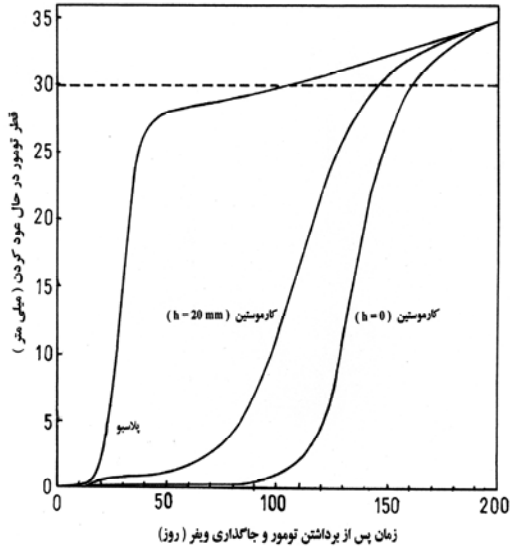
()

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



()
 III II I ()

$(a_2 \ a_1)$



(\quad)

h

(\quad)

(\quad)

(enhanced CT)

(\quad)

(\quad)

(\quad)

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

(\quad)

(\quad)

(\quad)

(\quad)

(\quad)

(apoptosis)

$$x = b_1 b_2 (a_1 t + a_2) \quad x = b_1 b_2 b_3$$

()

:EGFR)

:PTEN) (

(

()

DNA

EGFR

- DNA

()

()

()

()

()

()

(Placebo)

)

(

()

()

()

= +

Swanson

()

$$\frac{dx}{dt} = \rho x \quad (.)$$

$\rho \quad x$

()

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

k

MRI CT

()

():

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

Swanson

()

MRI CT

K(t)

()

()

()

()

Swanson

)

Swanson

)

(

-
- (
- ()
1. Hatzikirou H, Deutsch A. Mathematical Modelling of Glioblastoma Tumour Development, A Review. *Math Model Appl Sci* 2005; 15: 1779-1794.
 2. Sanai N, Alvarez – Buylla A, Berger MS. Neural Stem Cells and Origin of Gliomas. *N Eng J Med* 2005; 353: 811 – 822.
 3. Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, Rowitch DH, Louis DN, Cavenee WK, DePino RA. Malignant Glioma: Genetics and Biology of a Grave Matter. *Genes Dev* 2001; 15: 1311 – 1333.
 4. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse Glioma Growth: A Guerilla War. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 443 – 458.
 5. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial High – Grade Astrocytoma and Diffuse Brainstem Glioma: Two Challenges for Pediatrics Oncologist. *The Oncologist* 2004; 9: 197 – 206.
 6. 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.
 7. Nieder C, Adam M, Grosu AL. Combined Modality Treatment of Glioblastoma Multiforme: The Role of Temozolomide. *Rev Rec Clin Tri* 2006; 1: 43 – 51.
 8. Walid MS. Prognostic Factors for Long – Term Survival after Glioblastoma. *Then Permante J* 2008; 12: 45 – 48.
 9. Chen W. Clinical Application of PET in Brain Tumours. *J Nucl Med* 2007; 48: 1468-1481.
 10. 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 – Benzlyguanine in Adults with Recurrent Malignant Glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25:399 – 404.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Rainov NG, Heidecke V. Novel Therapies for Malignant Gliomas: A Local Affair?. *Neurosurg Focus* 2006;20:1-13.
 15. 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.
 16. Harpold HLP, Alvoprd Jr EC, Swanson KR. The Evolution of Mathematical Modeling of Glioma Proliferation and Invasion. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:1-9.
 17. Mackenize D. Mathematical Modeling and Cancer. *SIAM News* 2004; 37:1-3.
 18. Rubenstein BM, Kaufman LJ. The Role of Extracellular Matrix in Glioma Invaslon: A Cellular Potts Model Approach. *Biophy J* 2008: 95: 5661 – 5680.
 19. Kansal AR, Torquato S, Harsh IV GR, Chiocca EA, Deiboek TS. Simuleated 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. Forouhi 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. Beljanski 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