

ارایه یک مدل ریاضی برای جلوگیری از پیشرفت متاستاز استخوان با استفاده از کنترل بهینه

مریم نیکبخت^{۱*}، علیرضا فخارزاده جهرمی^۲، عقیده حیدری^۳

۱- دانشجوی دکتری، دانشگاه پیام نور، گروه ریاضی، تهران، ایران

۲- دانشیار، دانشگاه صنعتی شیراز، گروه ریاضی، شیراز، ایران

۳- دانشیار، دانشگاه پیام نور، گروه ریاضی، تهران، ایران

رسید مقاله: ۸ تیر ۱۳۹۴

پذیرش مقاله: ۲۹ آبان ۱۳۹۴

چکیده

متاستاز استخوان زمانی اتفاق می افتد که سلول های سرطانی از مکانی دیگر مانند ریه، سینه و پروستات خود را به استخوان برسانند و در آن شروع به رشد کنند. در این مقاله مدل ارایه شده برای متاستاز استخوان را که بر اثر سرطان سینه به وجود آمده است، گسترش داده ایم. مدل ارایه شده یک دستگاه معادلات دیفرانسیل جزئی غیر خطی می باشد که در آن رابطه بین استئوکلاست ها، OPG، RANKL، PTHrP، تومور و دارو توصیف شده است. هدف از ارایه این مدل پیدا کردن دستور بهینه استفاده از دارو برای مینیم کردن حجم تومور با استفاده از کنترل بهینه می باشد. مدل ارایه شده با استفاده از روش PSO حل گردیده است. نتایج شبیه سازی نشان می دهد که با استفاده از دارو طبق دستور بهینه به دست آمده برای درمان متاستاز استخوان، تراکم تومور نسبت به مدل بدون دارو کاهش داشته است.

کلمات کلیدی: کنترل بهینه، مدل ریاضی، متاستاز استخوان، PSO، دارو درمانی.

۱ مقدمه

زمانی که سرطان از مکان اولیه خود شروع به گسترش به مناطق دیگر بدن کند، اصطلاحاً متاستاز نامیده می شود. اغلب بیماران سرطانی در دوره بیماری خود، به متاستاز دچار می شوند. استخوان یک مکان معمول برای به وجود آمدن متاستاز می باشد و تا ۷۰٪ بیماران مبتلا به سرطان سینه و پروستات، بیماریشان گسترش یافته و به متاستاز استخوان مبتلا می شوند [۱]. در این مقاله متاستاز استخوان به وجود آمده بر اثر سرطان سینه که اصطلاحاً استئولیز نامیده می شود بررسی می گردد. در این نوع متاستاز، سلول های سرطانی از تومور به وجود آمده در سینه جدا شده و به مناطق دیگر گسترش یافته، سپس شروع به رشد می کنند.

* عهده دار مکاتبات

آدرس الکترونیکی: Maryam_nikbakht@yahoo.com

فرآیند متاستاز استخوان بدین شرح است: در متاستاز استخوان دو نوع سلول در نظر گرفته می‌شود، سلول‌های سرطانی و استئوکلاست^۱ ها. استئوکلاست‌ها با ایجاد کردن فاصله برای رشد تومور، بر سلول‌های سرطانی تاثیر مثبت دارند. PTHrP^۲ تولید شده توسط سلول‌های سرطانی متاستاز داده شده، تولید RANKL^۳ در بافت استخوان را تحریک می‌کند. RANKL در واقع یک عامل بالقوه برای تحریک استئوکلاست‌ها و جذب استخوان می‌باشد. با فعال شدن استئوکلاست‌ها جذب استخوان بیش‌تر شده، در نتیجه سلول‌های سرطانی در قسمت‌های خالی شده از استخوان ایجاد می‌گردد و این چرخه ادامه می‌یابد. لازم به ذکر است که OPG^۴ در این چرخه مانند یک تله عمل می‌کند، در واقع OPG تا حد ممکن با دریافت RANKL آن‌ها را محصور و حذف می‌کند و به نوعی باعث می‌گردد چرخه گفته شده سریع پیش نرود [۲].

در سال‌های اخیر مطالعات متعددی پیرامون تاثیر عامل‌های متعدد در تغییر مدل استخوان از منظر ریاضی وجود داشته است. طبق مطالعات انجام شده، مدل‌های مختلفی برای بیان تغییر مدل استخوان بر اساس عامل‌های گوناگون ارایه شده است.

تاناکا و همکاران در سال ۱۹۹۹، یک مدل ریاضی ارایه کردند که مراحل تغییر مدل استخوان و جذب سریع استخوان را توصیف می‌کند. نتایج مشابه نشان می‌دهد که این مدل می‌تواند یک مرحله وابسته به زمان را از تغییرات مدل استخوان شامل جذب استخوان توصیف کند. مدل مطرح شده برای مواردی از جذب استخوان در اطراف استخوان‌های مصنوعی کاشته شده کاربرد دارد [۳]. کومورو و همکاران [۴]، یک مدل ریاضی مرتبط با رابطه بین استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها ارایه کردند که امکان محاسبه جمعیت سلول‌ها و تغییرات را در توده استخوان در یک مکان گسسته از تغییر مدل استخوان می‌دهد. وینست لیم و همکاران [۵] نیز مدلی ریاضی را معرفی کرده‌اند که رابطه بین استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها را توضیح می‌دهد. مدل توصیف شده در این مقاله براساس این نظریه است که رابطه نسبی استئوبلاست‌های نابالغ و بالغ، درجه فعالیت استئوکلاست‌ها را کنترل می‌کند. علاوه بر این استئوکلاست‌ها، استئوبلاست‌ها را براساس مرحله تفکیک آن‌ها کنترل می‌کنند. رابطه بین استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها به صورت یک سیستم معادلات دیفرانسیل، توسط آیاتی و همکارانش [۶] مدل‌بندی شده است که پایداری نوسانات در حالت نرمال و ناپایداری نوسانات در حالت توموری را نشان می‌دهد. طبق نتایج حاصل، در حالت رفتار غیر معمول توموری، استئوکلاست‌ها افزایش و استئوبلاست‌ها کاهش می‌یابند که این امر در اثر رشد تومور باعث از بین رفتن شبکه‌های استخوانی می‌شود. کیم و همکاران [۷]، یک مدل شبکه‌ای ریاضی از ساختار ریز استخوان را معرفی کردند که می‌تواند تراکم ماده معدنی استخوان و کیفیت آن را ارزیابی کند. بونزلی و همکاران [۸] یک مدل ریاضی از رابطه بین سلول‌های استخوانی را توسعه داده‌اند که شامل زیاد شدن استئوبلاست‌ها در مدل می‌باشد. آن‌ها نشان دادند که ضریب افزایش سلول‌های جدید یا افزایش ضریب تکثیر استئوبلاست‌های جدید باعث افزایش توده استخوان می‌شود. ریسر و همکاران [۹] مدلی ریاضی در

1- osteoclast

2-parathyroid hormone-related protein

3-Receptor activator of nuclear factor

kappa-B ligand

4-osteoprotegerin

قالب معادلات دیفرانسیل جزئی غیر خطی را ارایه کردند که این مدل جمعیت‌های استئوبلاست استئوکلاست را با دینامیک‌های کلیدی RANKL, OPG توصیف می‌کند. در این مقاله نشان داده شده است که با آزادسازی RANKL (بازدارنده OPG) استئوبلاست‌ها به طور غیرمستقیم فعالیت استئوکلاست‌ها را کنترل می‌کنند و در نتیجه باعث تغییر مدل استخوان می‌شوند. ریسر و همکاران [۲] همچنین در سال ۲۰۱۲ با استفاده از یک مدل ریاضی، معادلات دیفرانسیل جزئی غیر خطی فضای دینامیکی OPG, PTHrP, RANKL و استئوکلاست و تومور را توصیف کردند. آن‌ها نشان دادند که در متاستاز استخوان آزادسازی OPG در سطح پایین، ضریب RANKL بالا می‌رود، در حالتی که از آزادسازی OPG در سطح بالاتر، ضریب RANKL پایین آمده و در نتیجه بار تومور کاهش می‌یابد. گارزون-آلواردو [۱۰] یک مدل ریاضی شامل فعالیت مولکول‌ها از سلول‌های بافت استخوان توسعه داده است. در این مقاله دو نوع از مدل‌های رشد تومور ثانویه مرتبط با نوع متاستاز: استیولیز و استیوسلوروسیز شبیه‌سازی شده است.

بنابر تحقیقات انجام شده، تا کنون، تاثیر دارو بر متاستاز استخوان از منظر ریاضی بررسی نگردیده است؛ بنابراین در این مقاله، یک مدل ریاضی جدید را که نشان‌دهنده رابطه بین استئوکلاست، RANKL، OPG، PTHrP، سلول‌های توموری و دارو می‌باشد به عنوان یک مساله کنترل بهینه ارایه می‌دهیم. همچنین داروی خاصی که از پیشرفت متاستاز استخوان جلوگیری می‌کند معرفی می‌گردد. لازم به ذکر است که مدل ارایه شده بر اساس مدل توصیف متاستاز استخوان مطرح شده در [۲] می‌باشد که با اضافه کردن تابع هدف و اثر دارو به مدل، آن را در قالب یک مدل کنترل بهینه مطرح کرده‌ایم. ساختار مقاله به صورت زیر می‌باشد:

در بخش ۲ روند پیشرفت متاستاز استخوان را از منظر ریاضی بیان می‌کنیم و در بخش ۳ تاثیر دارو بر مدل ریاضی متاستاز استخوان را بررسی می‌کنیم. بعد از تعیین دارو، در بخش ۴ یک مدل کنترل بهینه برای جلوگیری از پیشرفت متاستاز استخوان ارایه خواهد شد. در بخش ۵ مدل کنترل بهینه مطرح شده را با استفاده از الگوریتم PSO حل خواهیم کرد و در بخش ۶ نتیجه گیری مطالب بیان خواهد شد.

۲ مدل ریاضی متاستاز استخوان

فرآیند رشد متاستاز استخوان در بدن، مرحله پیچیده‌ای است. در سال‌های اخیر مدل‌های ریاضی مختلفی پیشرفت تومور و درمان آن را مدلسازی و مکانیزم وجود تومور را توصیف کرده‌اند. بر اساس مطالعات انجام شده، یک مدل ریاضی برای توصیف متاستاز استخوان توسط ریسر و همکاران مطرح گردیده است [۲]. در این مدل، یک استخوان تراپیکولار مفرد موجود در مغز استخوان که در معرض سلول‌های سرطانی از پیش موجود می‌باشد در نظر گرفته شده است. از نظر هندسی بنابر [۲] می‌توان ابعاد مساله را از سه بعدی به دو بعدی کاهش داد و فرض بر این است که استخوان به طور موضعی مسطح است، دامنه مدل زیر مجموعه‌ای از R^2 می‌باشد. فرض بر این است که رشد تومور به صورت متقارن با جذب استئوکلاست‌ها به جلو انجام می‌گیرد.

۲-۱ معادلات مدل

مدل ریاضی ارائه شده شامل ۶ متغیر می باشد: تراکم جمعیت استئوکلاست $S(x, t)$ ، که $x = (x, y)$ نشان دهنده طول استخوان (۱۵ میلی متر) و t نشان دهنده زمان (۹۰ روز) می باشد و به همین ترتیب، غلظت RANKL که با $\phi_R(x, t)$ نشان داده می شود، غلظت OPG، $\phi_O(x, t)$ ، غلظت PTHrP، $\phi_P(x, t)$ ، تراکم استخوان $\rho_B(x, t)$ و تراکم تومور که با $\rho_T(x, t)$ نشان داده می شود. دینامیک مدل ریاضی متاستاز استخوان مطرح شده در [۲] یک دستگاه معادلات دیفرانسیل غیر خطی با مشتقات جزئی می باشد و به صورت زیر بیان می شود:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S}{\partial t} &= \alpha S^g - \beta S - \xi \frac{\partial}{\partial x} \left(S_a \frac{\partial \phi_R}{\partial x} \right) + k_\lambda \frac{\phi_R}{\lambda + \phi_R} S_a; \\ \frac{\partial \phi_R}{\partial t} &= \kappa_R \phi_P \rho_B + \sigma_R \frac{\partial \phi_R}{\partial x} - k_r \frac{\phi_R}{\lambda + \phi_R} S_a - k_r \phi_R \phi_O; \\ \frac{\partial \phi_O}{\partial t} &= \tau_O \rho_T + \sigma_O \frac{\partial \phi_O}{\partial x} - k_O \phi_O - k_r \phi_R \phi_O; \\ \frac{\partial \phi_P}{\partial t} &= \tau_P \rho_T + \sigma_P \frac{\partial \phi_P}{\partial x} - k_P \phi_P; \\ \frac{\partial \rho_B}{\partial t} &= -k_B S_a; \\ \rho_T &= 1 - \rho_B.\end{aligned}\tag{۱}$$

دینامیک تولید و از بین رفتن استئوکلاست در معادله اول فرمول (۱) به صورت زیر مدل بندی می گردد:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \alpha S^g - \beta S,\tag{۲}$$

که در آن α و β به ترتیب ضرایب تولید و از بین رفتن استئوکلاست ها می باشد و توان g نشان دهنده اثر آتوکرین بین استئوکلاست ها است. برای توضیح بیش تر مدل مطرح شده در معادله (۲) می توان به [۱۱ و ۱۲] رجوع کرد. از نظر فیزیولوژیکی پارامترهای مدل طوری طرح شده است که معادله (۲) در نقطه ثابت پایدار $S_{ss} \geq 0$ صدق می کند و جمعیت کل استئوکلاست S به دو دسته تقسیم می شود: S_{ss} و باقیمانده آن S_a که در آن:

$$\forall t \geq 0, \quad S_a(t, x) \geq 0 \quad \text{و} \quad S_a(t, x) = S(t, x) - S_{ss}$$

سلول های زیر S_{ss} به عنوان مواد تشکیل شده جدید که غیر فعال می باشند در نظر گرفته شده است و سطح بالاتر از S_{ss} که به صورت فعال در نظر گرفته می شود، بخش جذب کننده استئوکلاست می باشد و با S_a نشان داده می شود. روند رشد متاستاز استخوان در طی ۹۰ روز در [۲] به طور کامل مطرح گردیده است که شرایط اولیه آن عبارت است از:

$$\phi_R(t=0) = 2, \quad \phi_O(t=0) = 0, \quad \phi_P(t=0) = 0, \quad \rho_B(t=0) = 1, \quad \rho_T(t=0) = 0,$$

و شرایط مرزی به صورت متناوب می باشد [۲].

جدول ۱. متغیرها

S	تراکم استئو کلاست ها
S_a	تراکم استئو کلاست های فعال
ϕ_R	غلظت RANKL
ϕ_O	غلظت OPG
ϕ_P	غلظت PTHrP
ρ_B	تراکم استخوان
ρ_T	تراکم تومور

جدول ۲. پارامترها و مقادیر

α	ضریب تولید استئو کلاست ها	$9/49 mm^{-1} d^{-1}$
g	تحرك آتو کراین توسط استئو کلاست ها	$0/5$
β	ضریب از بین رفتن استئو کلاست ها	$0/2 d^{(-1)}$
ξ	برانگیختن استئو کلاست ها	$1/3 * 10^{-3} mm^2 pmol^{-1} d^{(-1)}$
k_1	ضریب برانگیخته شدن RANK RANKL	$0/3 d^{-1}$
λ	نیمه عمر محصور شدن RANK RANKL	$13 pmol mm^{-1}$
k_R	ضریب تولید PTHrP از RANKL	$1 d^{-1}$
σ_R	انتشار RANKL	$0/5 * 10^{-1} mm^2 d^{-1}$
k_2	ضریب محصور کردن RANK RANKL	$0/05 pmol d^{-1}$
k_3	ضریب محصور کردن RANKL OPG	$0/1 mm d pmol^{-1}$
τ_O	ضریب تولید OPG توسط تومور	6
σ_O	انتشار OPG	$1/6 * 10^{-1} mm^2 d^{-1}$
k_O	ضریب کاهش OPG	$10 d^{-1}$
τ_P	ضریب تولید PTHrP توسط تومور	2
σ_P	انتشار PTHrP	$3 * 10^{-2} mm^2 d^{-1}$
k_P	ضریب کاهش PTHrP	$4 d^{-1}$
k_B	ضریب جذب استخوان توسط استئو کلاست های فعال	$3 d^{-1}$

با توجه به این که در این مقاله به دنبال معرفی دارو برای جلوگیری از پیشرفت متاستاز و ارایه مدل می باشیم، در بخش بعد داروی موثر بر متاستاز استخوان و نحوه تاثیر آن در مدل ریاضی را مطرح می کنیم.

۳ بررسی اثر دارو بر مدل ریاضی متاستاز استخوان

بر اساس تحقیقات انجام شده، روش‌های موجود برای درمان متاستاز استخوان به وجود آمده بر اثر سرطان سینه عبارت است از درمان موضعی و درمان سیستمیک، نوع درمان بستگی به گسترش متاستاز استخوان دارد. در مدل ارائه شده در بخش قبل فرض بر این است که متاستاز در استخوان‌های مختلف به وجود آمده باشد که در این صورت نیاز به درمان سیستمیک می‌باشد. درمان سیستمیک شامل شیمی درمانی و هورمون درمانی (استفاده از دارو) می‌باشد. در این راستا داروهای مورد استفاده برای درمان متاستاز استخوان را بررسی نمودیم. برای جلوگیری از پیشرفت متاستاز استخوان داروهای مختلفی از جمله دسته بیسفسفونات‌ها و تاموکسیفن استفاده می‌شود. یکی از داروهای موثر در جلوگیری از پیشرفت متاستاز استخوان تاموکسیفن می‌باشد [۱۳]. از دوز بالای تاموکسیفن برای درمان متاستاز استخوان استفاده می‌شود [۱۴].

در این بخش به دنبال پیدا کردن نحوه تاثیر این دارو بر متاستاز استخوان از دیدگاه ریاضی می‌باشیم. برای این منظور نیاز است که مروری بر چرخه سلولی داشته باشیم. تقسیم سلولی طی چند مرحله اتفاق می‌افتد که اصطلاحاً آن را چرخه سلولی می‌نامند. مراحل چرخه سلولی به اختصار عبارت است از: مرحله G_1 که مرحله استراحت نامیده می‌شود، G_1 (مرحله رشد)، S (مرحله ترکیب شدن، در این مرحله از یک مولکول DNA دو مولکول DNA که کاملاً شبیه یکدیگرند ساخته می‌شود)، G_2 (مرحله دیگر رشد)، M (تقسیم یک سلول به دو سلول). برخی از داروهای شیمی درمانی قادر به از بین بردن یا کشتن سلول‌های توموری در هر مرحله‌ای از چرخه می‌باشند. این داروها چرخه سلولی نامشخص^۱ یا به اختصار CNS نامیده می‌شوند. برخی دیگر قادر به کشتن سلول‌های توموری در مرحله‌ای خاص از چرخه سلولی می‌باشند، که اصطلاحاً چرخه سلولی خاص^۲ CS نامیده می‌شوند [۱۵]. تاموکسیفن جزء دسته داروهای CNS می‌باشد [۱۳]؛ بدین معنی که تاموکسیفن قادر به کشتن سلول توموری در هر مرحله‌ای از چرخه می‌باشد. جمله ریاضی موجود برای از بین بردن سلول‌ها با استفاده از داروهای CNS عبارت است از:

$$f(C) = D(1 - e^{-C(t)}), \quad (3)$$

در واقع مدل از بین بردن سلول‌ها به فرم نمایی می‌باشد [۱۶]، که در آن C نشان‌دهنده غلظت دارو و $0 \leq D \leq 0.5$ ضریب پاسخ دارو می‌باشد [۱۷ و ۱۸]. مقدار دوز داروی مصرفی برای بیمار از معادله زیر محاسبه می‌شود:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = u(t) - dC, \quad (4)$$

که در آن $u(t)$ ، دوز داروی مصرفی و d ضریب از بین رفتن دارو می‌باشد و $d = 1$ در نظر گرفته شده است [۱۹].

بر اساس تحقیقات انجام شده، تاموکسیفن یک داروی هورمونی می‌باشد. هورمون‌ها در بدن باعث رشد برخی از سرطان‌ها می‌شوند؛ برای مثال هورمون استروژن باعث رشد سرطان سینه می‌گردد. بنابراین یکی از

1-cell cycle nonspecific
2-cell cycle specific

راه‌های درمان سرطان، متوقف کردن هورمون‌های موثر بر سلول‌های سرطانی می‌باشند. تاموکسیفن یک داروی ضد استروژن می‌باشد و به طور مستقیم از رشد سلول‌های توموری جلوگیری می‌کند [۲۰]. بنابراین دارو به طور مستقیم بر تومور تاثیر دارد.

از دو جمله آخر دستگاه معادلات (۱) داریم: $\frac{\partial \rho_B}{\partial t} = -k_B S_a$ و $\rho_T = 1 - \rho_B$. که از آن نتیجه می‌شود:

$$\frac{\partial \rho_T}{\partial t} = k_B S_a. \quad (5)$$

بنابراین می‌توان در رابطه (۱)، ρ_B را از معادلات حذف کرد و به جای آن در جملات $\rho_B = 1 - \rho_T$ را قرار داد. با توجه به این که داروی تاموکسیفن فقط روی تومور تاثیر می‌گذارد، بنابر (۳) می‌توان رابطه زیر را مطرح کرد:

$$\frac{\partial \rho_T}{\partial t} = k_B S_a - M(1 - e^{-C})\rho_T. \quad (6)$$

در سیستم دینامیکی بدن، دارو به عنوان یک عامل خارجی که به بدن وارد می‌شود عمل می‌کند؛ بنابراین دارو به عنوان ورودی برای کنترل سیستم بدن عمل می‌کند. در بخش بعد مدل کنترل بهینه برای جلوگیری از پیشرفت متاستاز استخوان که از اهداف این مقاله می‌باشد، مطرح می‌گردد.

۴ مدل کنترلی پیشنهادی برای درمان متاستاز استخوان

همان‌طور که در بخش قبل مطرح گردید، دارو به عنوان یک عامل کنترل‌کننده به بدن وارد می‌شود [۱۷ و ۱۸]؛ بنابراین با ارایه یک مدل کنترل بهینه، می‌توان با استفاده از دوز بهینه روزانه دارو، حجم تومور را کاهش داد. در این مقاله هدف از ارایه این مدل کنترلی، جلوگیری از پیشرفت متاستاز استخوان با استفاده از دوز بهینه تاموکسیفن می‌باشد. در بخش قبل، تاثیر داروی تاموکسیفن از منظر ریاضی بر متاستاز استخوان نشان داده شد. در این بخش با معرفی یک تابع هدف مدل کنترل بهینه مطرح می‌گردد.

هنگامی که یک پزشک برای بیمار سرطانی دارو تجویز می‌کند، هدف کاهش سایز تومور و یا جلوگیری از پیشرفت تومور می‌باشد. در مدل ارایه شده در این مقاله برای تعیین تابع هدف، مینیم کردن تراکم تومور در زمان نهایی در نظر گرفته می‌شود؛ یعنی: $\text{Min } \rho_T(x, t_{end})$. با توجه به این که طول استخوان ۱۵ میلی‌متر می‌باشد و هدف کنترل تومور در تمام دامنه x می‌باشد، تابع هدف به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$\int_0^{15} \rho_T(x, t_{end}) dx \quad (7)$$

لازم به یادآوری است که زمان نهایی یا همان t_{end} ، ثابت می‌باشد.

براساس مطالب مطرح شده در قسمت‌های قبلی و ویژگی داروی تاموکسیفن در متاستاز استخوان، مدل کنترل بهینه زیر برای درمان بهینه متاستاز استخوان مطرح می‌گردد:

$$\text{Min } J = \int_0^{15} \rho_T(x, t_{end}) dx$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial S}{\partial t} &= \alpha S^g - \beta S - \xi \frac{\partial}{\partial x} \left(S_a \frac{\partial \phi_R}{\partial x} \right) + k_1 \frac{\phi_R}{\lambda + \phi_R} S_a; \\
 \frac{\partial \phi_R}{\partial t} &= \kappa_R \phi_P \rho_B + \sigma_R \frac{\partial \phi_R}{\partial x^*} - k_v \frac{\phi_R}{\lambda + \phi_R} S_a - k_r \phi_R \phi_O; \\
 \frac{\partial \phi_O}{\partial t} &= \tau_O \rho_T + \sigma_O \frac{\partial \phi_O}{\partial x^*} - k_O \phi_O - k_r \phi_R \phi_O; \\
 \frac{\partial \phi_P}{\partial t} &= \tau_P \rho_T + \sigma_P \frac{\partial \phi_P}{\partial x^*} - k_P \phi_P; \\
 \frac{\partial \rho_T}{\partial t} &= k_B S_a - M (1 - e^{-C}) \rho_T; \\
 \frac{\partial C}{\partial t} &= u(t) - dC.
 \end{aligned} \tag{۸}$$

مدل کنترلی ارائه شده در این مقاله شامل تعیین متغیر ورودی u می باشد که همان دوز داروست. در بخش بعد به حل و شبیه سازی مدل می پردازیم.

۵ حل مدل کنترل بهینه درمان متاستاز استخوان

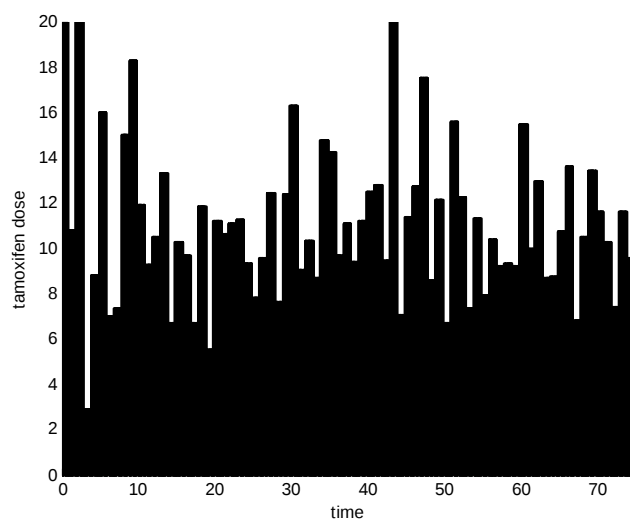
مدل ارائه شده در (۸)، شامل معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی غیرخطی می باشد؛ بنابراین حل آن با استفاده از روش های غیر مستقیم مانند روش اصل مینیم پونتریال و هامیلتون-ژاکوبی-بلمن پیچیده می باشد. برای حل مسایل کنترل بهینه، از الگوریتم های ابتکاری نیز استفاده می گردد. نمونه هایی از روش های ابتکاری که در مقالات برای حل مساله کنترل بهینه به کار می رود عبارت است از: الگوریتم ژنتیک (GA)، الگوریتم بهینه سازی تجمع ذرات (PSO)، الگوریتم تکامل دیفرانسیلی (DE) و ... [۲۱]. در مقایسه با الگوریتم ژنتیک (GA)، الگوریتم PSO زمان کمتری برای هر تابع برازش می برد به دلیل این که برخی از عملگرهای الگوریتم ژنتیک مانند جهش، تقاطع و عملگر انتخاب در آن استفاده نمی گردد و سرعت همگرایی آن بیش تر است. بنابراین برای حل مدل (۸) از الگوریتم PSO^۱ که یکی از روش های مستقیم حل می باشد، استفاده می کنیم؛ روش PSO اولین بار توسط کندی و همکاران مطرح گردید [۲۲]. این الگوریتم از حرکت دسته جمعی پرندگان الهام گرفته است. در مدل (۸) هدف پیدا کردن متغیر ورودی کنترل u (که همان دوز مصرفی تاموکسیفن است) می باشد، به طوری که خروجی (که تراکم تومور می باشد) مینیمم شود. برای حل مدل، ابتدا با استفاده از روش تفاضلات متناهی برای معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی، دستگاه معادلات (۸) را در بازه زمانی $[0, t_{end}]$ با $t_1, t_2, \dots, t_{end}$ و $dx = 0.1$ و بازه مکانی $[0, 15]$ که همان طول استخوان می باشد با در نظر گرفتن $x_1, x_2, \dots, x_{15}$ و $x = 0.1$ گسسته می کنیم. در این حالت معادلات (۸) به صورت زیر نوشته می شوند:

$$\begin{aligned}
 \frac{S(i, j+1) - S(i, j)}{dt} &= \alpha S(i, j)^g - \beta S(i, j) - \xi \left[\frac{S(i+1, j) - S(i, j)}{dx} \frac{\varphi_R(i+1, j) - \varphi_R(i, j)}{dx} + \right. \\
 &\quad \left. \left(\frac{\varphi_R(i+2, j) - 2\varphi_R(i+1, j) + \varphi_R(i, j)}{dx^2} \right) S(i, j) + k_\lambda \frac{\varphi_R(i, j)}{\lambda + \varphi_R(i, j)} S(i, j); \right. \\
 \frac{\varphi_R(i, j+1) - \varphi_R(i, j)}{dt} &= \kappa_R \varphi_P(i, j) \rho_B(i, j) + \sigma_R \frac{\varphi_R(i+2, j) - 2\varphi_R(i+1, j) + \varphi_R(i, j)}{dx^2} - \\
 &\quad k_\lambda \frac{\varphi_R(i, j)}{\lambda + \varphi_R(i, j)} (u(i, j) - S_{ss}) - k_r \varphi_R(i, j) \varphi_O(i, j); \\
 \frac{\varphi_O(i, j+1) - \varphi_O(i, j)}{dt} &= \tau_O \rho_T(i, j) + \sigma_O \frac{\varphi_O(i+2, j) - 2\varphi_O(i+1, j) + \varphi_O(i, j)}{dx^2} - \\
 &\quad k_O \varphi_O(i, j) - k_r \varphi_R(i, j) \varphi_O(i, j); \\
 \frac{\varphi_P(i, j+1) - \varphi_P(i, j)}{dt} &= \tau_P \rho_T(i, j) + \sigma_P \frac{\varphi_P(i+2, j) - 2\varphi_P(i+1, j) + \varphi_P(i, j)}{dx^2} - k_P \varphi_P(i, j); \\
 \frac{\rho_T(i, j+1) - \rho_T(i, j)}{dt} &= r(S(i, j) - S_{ss}) - M(1 - e^{-C(i, j)}) \rho_T(i, j); \\
 \frac{C(i, j+1) - C(i, j)}{dt} &= u(i, j) - dC(i, j).
 \end{aligned}$$

بنابر مدل مطرح شده در (۱)، روند رشد متاستاز استخوان در ۹۰ روز بررسی شده است که طبق شرایط اولیه مدل، در روز اول هیچ گونه توموری وجود ندارد؛ بنابراین استفاده از دارو در روز اول که توموری وجود ندارد معنا ندارد؛ لذا برای استفاده از دارو در مدل فرض می کنیم که ۱۵ روز از شروع متاستاز گذشته باشد و در نتیجه بیمار دارو را در روز پانزدهم شروع و به مدت ۷۵ روز مصرف کند. لازم به ذکر است که دلیل انتخاب ۷۵ روز این است که می خواهیم در انتها مدل با دارو و بدون دارو را در روز ۹۰ با هم مقایسه نماییم. با توجه به این که روز پانزدهم مدل متاستاز استخوان، روز اول استفاده از دارو در مدل کنترلی (۸) می باشد، شرایط اولیه مساله تغییر خواهد کرد. با حل مدل متاستاز ارایه شده در (۱) و بر اساس روز ۱۱۵م آن شرایط اولیه برای مدل کنترلی عبارت است از:

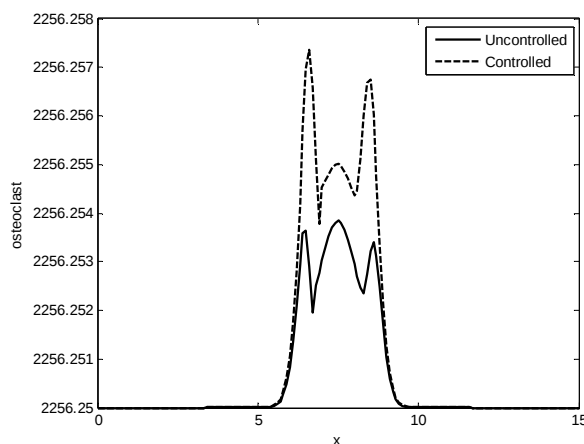
$$\varphi_R(t=0) = 1/8, \quad \varphi_O(t=0) = 0/4, \quad \varphi_P(t=0) = 0/15, \quad \rho_T(t=0) = 0/5.$$

لازم به ذکر است که پارامترهای مدل (۸)، همان پارامترهای مدل (۱) می باشد و ضریب از بین رفتن دارو براساس [۱۹]، $d=1$ در نظر گرفته شده است. با در نظر گرفتن شرایط مرزی متناوب و حل مدل کنترل بهینه (۸) با استفاده از الگوریتم PSO در نرم افزار متلب R2013a، در زمان تقریبی ۴ دقیقه، نحوه بهینه دوز مصرفی تاموکسیفن در مدت ۷۵ روز مشخص می شود.

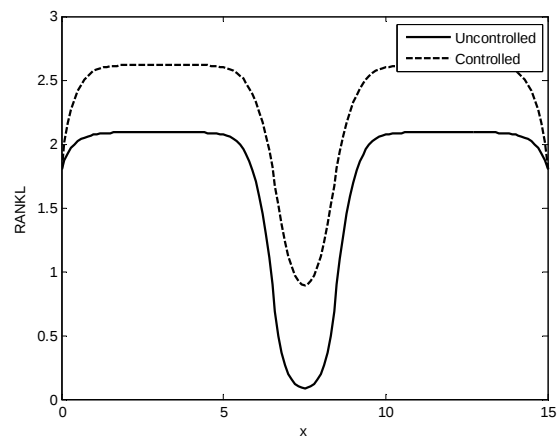


شکل ۱. نحوه پیشنهادی استفاده از داروی تاموکسیفن (ورودی کنترل) بر اساس حل مساله کنترل بهینه

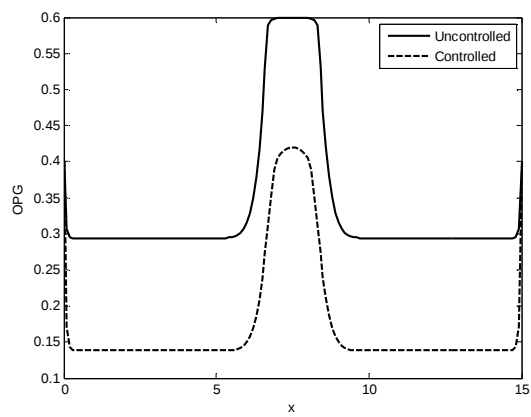
در شکل ۱، نحوه استفاده از دوز داروی تاموکسیفن (یا در واقع استراتژی بهینه) در مدت ۷۵ روز نشان داده شده است. طبق تحقیقات انجام شده، دوز مصرفی روزانه تاموکسیفن برای بیمار متاستاز استخوان ۲۰ میلی گرم در روز می باشد [۱۴]؛ اما دوز روزانه پیشنهادی به دست آمده از حل مساله کنترل بهینه، کم تر از ۲۰ میلی گرم می باشد، که قطعاً مصرف کم تر دارو برای بیمار بهتر خواهد بود. برای بررسی تاثیر دارو بر عوامل موجود در تغییر مدل استخوان (استئوکلاست، OPG ، $RANKL$ و $PTHrP$ و تومور)، پیشرفت متاستاز استخوان را در مدل با دارو (۸) و بدون دارو (۱) مقایسه می کنیم. برای این منظور تغییرات مدل (۱) را در ۷۵ روز آخر و با جواب مساله کنترل بهینه همزمان روی یک نمودار رسم می کنیم. نتایج در شکل های ۲ تا ۶ نشان می دهد که بعد از استفاده روزانه از داروی تاموکسیفن در مدت ۷۵ روز براساس دوز پیشنهادی مدل کنترل بهینه، جمعیت استئوکلاست، غلظت $PTHrP$ ، OPG ، $RANKL$ و تراکم تومور در روز ۷۵، به حالت هایی نزدیک می شود که تومور شروع به رشد کرده است. رشد تومور متاستاز استخوان در [۲] به طور کامل مطرح گردیده است. در شکل های ۲ تا ۶ جواب با دارو (کنترل بهینه) با خط چین و جواب بدون دارو (بدون کنترل) با خط مشکی نمایش داده شده است.



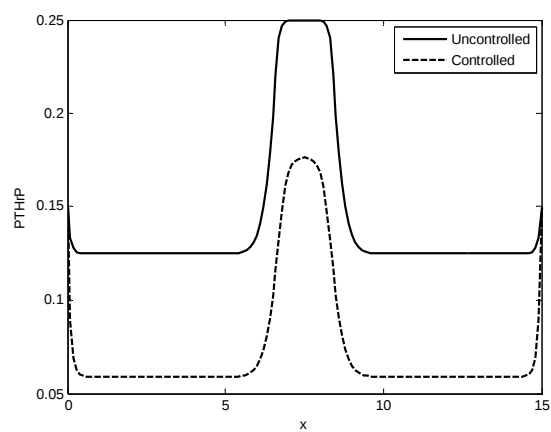
شکل ۲. مقایسه تراکم استئوکلاست در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو



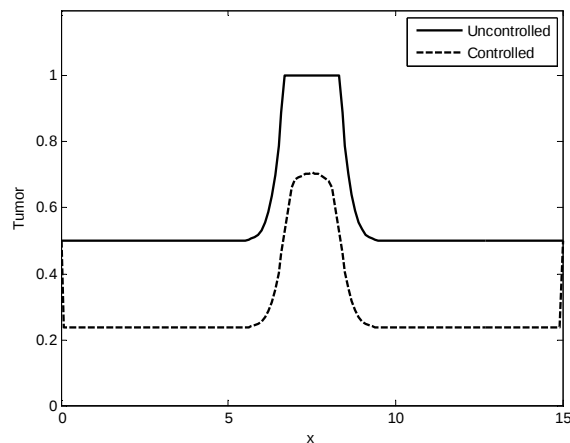
شکل ۳. مقایسه غلظت RANKL در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو



شکل ۴. مقایسه غلظت OPG در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو

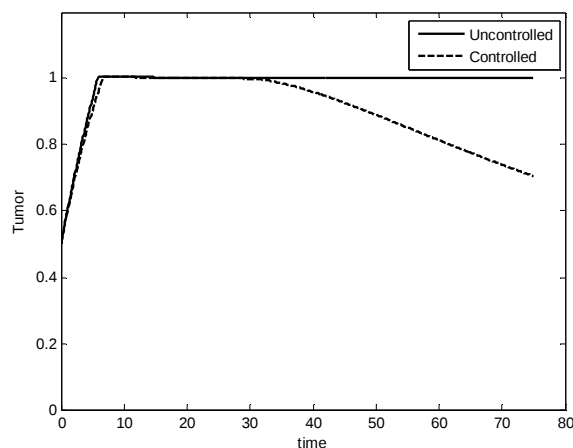


شکل ۵. مقایسه غلظت PTHrP در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو



شکل ۶. مقایسه تراکم تومور در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو

علاوه بر مطالب گفته شده، تغییرات تراکم تومور در ۷۵ روز با دارو (کنترل بهینه) به صورت خط چین و بدون دارو (بدون کنترل) با خط مشکی نمایش داده شده است. همان طور که در شکل ۷ مشاهده می شود، زمانی که دارو مصرف نگردد، تومور به بالاترین سطح خود؛ یعنی ۱ می رسد؛ اما زمانی که دارو با دوز بهینه ارایه شده مطابق شکل ۱ استفاده می گردد، تراکم تومور کاهش یافته، به $0/70$ می رسد. لازم به ذکر است که نتایج مطرح شده در این تحقیق توسط دکتر مانی رمزی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بخش هماتولوژی و آنکولوژی تایید گردید.



شکل ۷. روند تغییرات تومور در ۷۵ روز با استفاده از دارو (کنترل بهینه) و بدون استفاده از دارو (بدون کنترل)

۶ نتیجه گیری و ارایه پیشنهادها

در این مقاله یک مدل ریاضی که متاستاز استخوان را در قالب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی غیرخطی توصیف کرده بود بر اساس یک مدل کنترل بهینه گسترش دادیم. مدل متاستاز استخوان قبلاً توسط ریسر و همکاران ارایه شده بود [۲]؛ اما مدل کنترل بهینه مهار متاستاز استخوان تا کنون مطرح نگردیده بود. هدف از ارایه این مدل کنترلی کم کردن تراکم تومور با استفاده از دوز بهینه داروی تاموکسیفن بود. مدل کنترل بهینه

مطرح شده بعد از گسسته سازی به روش تفاضلات متناهی، با استفاده از الگوریتم PSO، حل گردید. در این مقاله نشان دادیم که با اضافه کردن دارو به مدل ریاضی متاستاز استخوان و با استفاده از دوز پیشنهادی داروی تاموکسیفن (ورودی کنترل) می توان از پیشرفت متاستاز استخوان جلوگیری کرد و تراکم تومور را کاهش داد. مدل های استفاده از دارو (کنترل بهینه) و بدون دارو (بدون کنترل) در شکل های موجود در مقاله مقایسه گردید و مشاهده گردید که بعد از استفاده از دارو، شرایط بیمار به حالتی که متاستاز تازه شروع می شود برگشته و در واقع متاستاز مهار گردیده است که این حالت برای بیمار مفید می باشد.

۷ سپاسگزاری

نویسندگان از جناب آقای دکتر مانی رمزی، فوق تخصص خون و سرطان (انکولوژی)، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و جناب آقای دکتر احمد منبئی، متخصص پاتولوژی بالینی و تشریحی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز بخش پاتولوژی، برای بیان مباحث مفید و بررسی نتایج به دست آمده از این تحقیق، کمال تشکر را دارند.

منابع

- [۲۱] نژادحسین، س.، حیدری، ع.، (۱۳۹۳). حل دسته ای از مسایل کنترل بهینه با استفاده از الگوریتم ژنتیک ترکیبی. مجله تحقیق در عملیات در کاربردهای آن، ۴۲(۳)، ۱۲۵-۱۳۷.
- [1] Clohisy, D. R., Ramnaraine, M. L., (1998). Osteoclasts are required for bone tumors to grow and destroy bone. J Orthop Res, 16(6), 660-666.
 - [2] Ryser, M., Yiding, Q. U., Komarova, S., (2012). Osteoprotegerin in Bone Metastases: Mathematical Solution to the Puzzle. PLOS Comput Biol., 8(10), 1-12.
 - [3] Tanaka, E., Yamato, S., Nishida, T., Aoki, Y., (1999). A mathematical model of bone remodeling under overload and its application to evaluation of bone resorption around dental implants. Acta of Bioengineering and Biomechanics, 1(1), 117-121.
 - [4] Komarova, S. V., Smith R.J., Jeffrey Dixon, S., Sims, M., Wahl, L., (2003). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. Bone, 33, 206-215.
 - [5] Lemair, V., Tobin, F., Greller, L., Cho Larry C., (2004). Modelling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309.
 - [6] Ayati, B.P., Edwards, M., Webb, G.F., Wikswo, J.P., (2010). A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease. Biology Direct 5(28), <http://www.biology-direct.com/content/5/1/28>.
 - [7] Kim, T., Ramanathan, M., Zhang, A., (2011). Mathematical network model for bone mineral density and bone quality assessment. ACM-BCB, 11, 69-75.
 - [8] Buenzli, P. R., Pivonka, P., Gardiner, B. S., Smith, D., (2012). Modelling the anabolic response of bone using a cell population model. J Theor Biol., 307, 42-52.
 - [9] Ryser, M., Komarova, S., Nigam, N., (2011). The cellular dynamics of bone remodeling: A mathematical model. SIAM J. Appl. Math., 70(6), 1899-1921.
 - [10] Garzon-Alvarado, D. A., (2012). A mathematical model for describing the metastasis of cancer in bone tissue. Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 15(4), 333-346.
 - [11] Komarova, S., (2005). Mathematical model of paracrine interactions between osteoclasts and osteoblasts predicts anabolic action of parathyroid hormone on bone. Endocrinology, 146, 3589-3595.
 - [12] Lam, J., Takeshita, S., Barker, J., Kanagawa, O., Ross, F., (2000). TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J Clin Invest, 106, 1481-1499.

- [13] Hurtado, A., Holmes, K., Geistlinger, T. R., Hutcheson, P., Nicholson, R., Brown, M., Jiang, J., Howat, W. J., Ali, S., Carroll, J. S., (2008). Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor PAX2 determines response to tamoxifen. *Nature*, 456 (7222), 663-6.
- [14] Stathopoulos, G. P., Trafalis, D., (2013). High – dose tamoxifen in breast cancer bone metastasis, *JBUON*, 18(2), 532.
- [15] Roe Dale, R., Isaacson, D., kupferschmid, M., (2011). A Mathematical Model of breast cancer treatment with CMF and Doxorubicin. *Bull Math Biol*, 73, 586-608.
- [16] Gardner, S. N., (2000). A mechanistic, Predictive model of dose – response curves for cell cycle phase – specific and – nonspecific drugs. *Cancer Res.*, 60, 1417 – 1425.
- [17] Itik, M., Salamci, M. U., Banks, S. P., (2010). SDRE optimal control of drug administration in cancer treatment. *Turk J ElSc Eng & Com Sci.*, 18(5), 715-729.
- [18] De Pillis, L. G., Gu, W., Raduns kaya, A. E., (2006). Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *J Theore Biol.*, 238, 841-862.
- [19] Itik, M., Salamci, M. U., Banks, S. P., (2009). Optimal control of drug therapy in cancer treatment. *Nonlinear Analysis*, 71, e1473-1486.
- [20] Canon, J., Brayant, R., Roudier, M., Branstetter, G., Dougall, W. C., (2012). RANKL inhibition combined with tamoxifen treatment increases anti – tumor efficacy and prevents tumor – induced bone destruction in an estrogen receptor – positive breast cancer bone metastasis model. *Breast Cancer Res Treat.*, 135, 771-780.
- [22] Kennedy, J., Russell, E., (1995). Particle swarm optimization. *Neural Networks, Proceedings. IEEE International Conference on*, 4, 1942-1948.