

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

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

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 می‌افتد که سلول‌های 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 داده‌ایم. مدل ارایه شده یک دستگاه معادلات دیفرانسیل جزیی غیر خطی می‌باشد که در آن رابطه بین استئوکلاست‌ها، PTHrP، OPG، RANKL، تومور و دارو توصیف شده است. هدف از ارایه این مدل پیدا کردن دستور بهینه استفاده از دارو برای مینیمم کردن حجم تومور با استفاده از کنترل بهینه می‌باشد. مدل ارایه شده با استفاده از روش PSO حل گردیده است. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد 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 می‌شود. اغلب بیماران سرطانی در دوره بیماری خود، به متاستاز چهار می‌شوند. استخوان یک مکان معمول برای به وجود آمدن متاستاز می‌باشد و تا ۷۰٪ بیماران مبتلا به سرطان سینه و پروستات، بیماریشان گسترش یافته و به متاستاز استخوان مبتلا می‌شوند[۱]. در این مقاله متاستاز استخوان به وجود آمده بر اثر سرطان سینه که اصطلاحاً استیولیزیز نامیده می‌شود بررسی می‌گردد. در این نوع متاستاز، سلول‌های سرطانی از تومور به وجود آمده در سینه جدا شده و به مناطق دیگر گسترش یافته، سپس شروع به رشد می‌کنند.

* 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^۱‌ها. استئوکلاست‌ها با ایجاد کردن فاصله برای رشد تومور، بر سلول‌های سرطانی تاثیر مثبت دارند.^۲ PTHrP تولید شده توسط سلول‌های سرطانی متاستاز داده شده، تولید^۳ RANKL 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^۴ OPG 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 گستره از تغییر مدل استخوان می‌دهد. وینست لیمر و همکاران [۵] نیز مدلی ریاضی را معرفی کردند 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 ضربی افزایش سلول‌های جدید یا افزایش ضربی 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-osteoprotegrin

قالب معادلات دیفرانسیل جزیی غیر خطی را ارایه کردند که این مدل جمعیت‌های استئوکلاست را با دینامیک‌های کلیدی RANKL، OPG توصیف می‌کند. در این مقاله نشان داده شده است که با آزادسازی RANKL (بازدارنده OPG) استئوکلاست‌ها 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 جزیی غیر خطی فضای دینامیکی PTHrP، OPG 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. گارزو-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: استیولیزیز 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، OPG، RANKL، 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 تربکولار 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.

۱-۲ معادلات مدل

مدل ریاضی ارایه شده شامل ۶ متغیر می‌باشد: تراکم جمعیت استئوکلاست ($S(x, t)$ ، که $x = (x, y)$)، نشان‌دهنده طول استخوان (۱۵ میلی‌متر) و t نشان‌دهنده زمان (۹۰ روز) می‌باشد و به همین ترتیب، غلظت RANKL که با $\varphi_R(x, t)$ نشان داده می‌شود، غلظت OPG، $\varphi_O(x, t)$ ، غلظت PTHrP، $\varphi_P(x, t)$ ، تراکم استخوان ($\rho_B(x, t)$) و تراکم تومور که با $\rho_T(x, t)$ نشان داده می‌شود. دینامیک مدل ریاضی متاستاز استخوان مطرح شده در [۲] یک دستگاه معادلات دیفرانسیل غیرخطی با مشتقهای جزیی می‌باشد و به صورت زیر بیان می‌شود:

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

دینامیک تولید و از بین رفتن استئوکلاست در معادله اول فرمول (۱) به صورت زیر مدل‌بندی می‌گردد:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \alpha S^g - \beta S, \quad (2)$$

که در آن α و β به ترتیب ضرایب تولید و از بین رفتن استئوکلاست‌ها می‌باشد و توان g نشان‌دهنده اثر آتوکراین بین استئوکلاست‌ها است. برای توضیح بیشتر مدل مطرح شده در معادله (۲) می‌توان 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 می‌کند و جمعیت کل استئوکلاست S به دو دسته تقسیم می‌شود: S_{ss} و باقیمانده آن S_a که در آن:

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

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

$$\varphi_R(t=0) = 2, \quad \varphi_O(t=0) = 0, \quad \varphi_P(t=0) = 0, \quad \rho_B(t=0) = 1, \quad \rho_T(t=0) = 0,$$

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

جدول ۱. متغیرها

تراکم استشوکلاستها	S
تراکم استشوکلاستهای فعال	S_a
RANKL	Φ_R
غلظت OPG	Φ_O
غلظت PTHrP	Φ_P
تراکم استخوان	ρ_B
تراکم تومور	ρ_T

جدول ۲. پارامترها و مقادیر

$9/49 mm^{-1} d^{-1}$	ضریب تولید استشوکلاستها	α
$0/5$	تحرک آتوکراین توسط استشوکلاستها	g
$0/2 d^{(-1)}$	ضریب از بین رفتن استشوکلاستها	β
$1/3 * 10^{-7} mm^2 pmol^{-1} d^{-(1)}$	برانگیختن استشوکلاستها	ξ
$0/3 d^{-1}$	ضریب برانگیخته شدن RANKL	k_1
$13 pmol mm^{-1}$	RANKL نیمه عمر محصور شدن	λ
$1d^{-1}$	ضریب تولید PTHrP از RANKL	k_R
$0/5 * 10^{-7} mm^2 d^{-1}$	انتشار RANKL	σ_R
$0/05 pmol d^{-1}$	ضریب محصور کردن RANKL	k_r
$0/1 mm d pmol^{-1}$	ضریب محصور کردن RANKL OPG	k_r
6	ضریب تولید OPG توسط تومور	τ_O
$1/6 * 10^{-7} mm^2 d^{-1}$	انتشار OPG	σ_O
$10d^{-1}$	ضریب کاهش OPG	k_O
2	ضریب تولید PTHrP توسط تومور	τ_P
$3 * 10^{-7} mm^2 d^{-1}$	انتشار PTHrP	σ_P
$4d^{-1}$	ضریب کاهش PTHrP	k_P
$3d^{-1}$	ضریب جذب استخوان توسط استشوکلاستهای فعال	k_B

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 بودرسی 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 ارایه 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 بیسفسوفونات‌ها 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_2 (مرحله رشد)، S (مرحله ترکیب شدن، در این مرحله از یک مولکول DNA دو مولکول DNA که کاملاً شبیه یکدیگرند ساخته می‌شود)، G_3 (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 $D \leq 0 / \leq$ 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 $1 = d$ 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 می‌باشدند. تاموکسیفین 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.

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

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 $1 - \rho_B = \rho_T$ را قرار داد. با توجه به این که داروی تاموکسیفین 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 متابستاز استخوان که از اهداف این مقاله می‌باشد، مطرح می‌گردد.

۴ مدل کنترلی پیشنهادی برای درمان متابستاز استخوان

همان‌طور که در بخش قبل مطرح گردید، دارو به عنوان یک عامل کنترل کننده 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 متابستاز استخوان با استفاده از دوز بهینه تاموکسیفین می‌باشد. در بخش قبل، تاثیر داروی تاموکسیفین از منظر ریاضی بر متابستاز 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، مینیمم 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 تاموکسیفین در متابستاز استخوان، مدل کنترل بهینه زیر برای درمان بهینه متابستاز استخوان مطرح می‌گردد:

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

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial S}{\partial t} &= \alpha S^g - \beta S - \xi \frac{\partial}{\partial x} \left(S_a \frac{\partial \Phi_R}{\partial x} \right) + k_r \frac{\Phi_R}{\lambda + \Phi_R} S_a; \\
 \frac{\partial \Phi_R}{\partial t} &= \kappa_R \Phi_P \rho_B + \sigma_R \frac{\partial \Phi_R}{\partial x} - k_r \frac{\Phi_R}{\lambda + \Phi_R} S_a - k_r \Phi_R \Phi_O; \\
 \frac{\partial \Phi_O}{\partial t} &= \tau_O \rho_T + \sigma_O \frac{\partial \Phi_O}{\partial x} - k_O \Phi_O - k_r \Phi_R \Phi_O; \\
 \frac{\partial \Phi_P}{\partial t} &= \tau_P \rho_T + \sigma_P \frac{\partial \Phi_P}{\partial x} - k_P \Phi_P; \\
 \frac{\partial \rho_T}{\partial t} &= k_B S_a - M (1 - e^{-C}) \rho_T; \\
 \frac{\partial C}{\partial t} &= u(t) - dC.
 \end{aligned} \tag{8}$$

مدل کنترلی ارایه شده در این مقاله شامل تعیین متغیر ورودی u می‌باشد که همان دوز داروست. در بخش بعد به حل و شبیه‌سازی مدل می‌پردازیم.

۵ حل مدل کنترل بینه درمان متاستاز استخوان

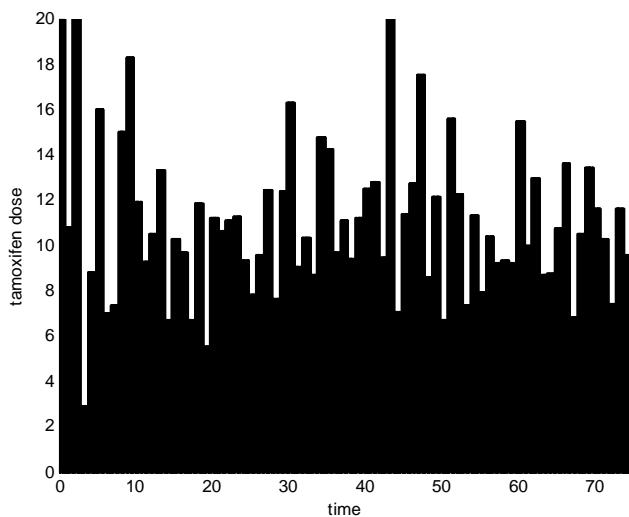
مدل ارایه شده در (۸)، شامل معادلات دیفرانسیل با مشتقهای جزیی غیرخطی می‌باشد؛ بنابراین حل آن با استفاده از روش‌های غیر مستقیم مانند روش اصل مینیمم پونترياگین و هامیلتون-ژاکوبی-بلمن پیچیده می‌باشد. برای حل مسایل کنترل بینه، از الگوریتم‌های ابتکاری نیز استفاده می‌گردد. نمونه‌هایی از روش‌های ابتکاری که در مقالات برای حل مساله کنترل بینه به کار می‌رود عبارت است از: الگوریتم ژنتیک (GA)، الگوریتم بینه سازی تجمع ذرات (PSO)، الگوریتم تکامل دیفرانسیلی (DE) و ... [۲۱]. در مقایسه با الگوریتم ژنتیک (GA)، الگوریتم PSO زمان کمتری برای هر تابع برآریش می‌برد به دلیل این که برخی از عملگرهای الگوریتم ژنتیک مانند جهش، تقاطع و عملگر انتخاب در آن استفاده نمی‌گردد و سرعت همگرایی آن بیشتر است. بنابراین برای حل مدل (۸) از الگوریتم PSO که یکی از روش‌های مستقیم حل می‌باشد، استفاده می‌کنیم؛ 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) می‌باشد، به طوری که خروجی (که تراکم تومور می‌باشد) مینیمم شود. برای حل مدل، ابتدا با استفاده از روش تفاضلات متناهی برای معادلات دیفرانسیل با مشتقهای جزیی، دستگاه معادلات (۸) را در بازه زمانی $[t_{end}, 0]$ با t_1, t_2, \dots, t_n و $dx = 0/1$ و بازه مکانی $[x_1, x_2, \dots, x_n]$ که همان طول استخوان می‌باشد با درنظر گرفتن $15, 15, \dots, 15$ و $dt = 0/1$ گسته می‌کنیم. در این حالت معادلات (۸) به صورت زیر نوشته می‌شوند:

$$\begin{aligned}
 \frac{S(i, j+1) - S(i, j)}{dt} &= \alpha S(i, j)^g - \beta S(i, j) - \xi \left[\frac{S(i+1, j) - S(i, j)}{dx} \frac{\varphi_R(i+1, j) - \varphi_R(i, j)}{dx} + \right. \\
 &\quad \left. \left(\frac{\varphi_R(i+2, j) - 2\varphi_R(i+1, j) + \varphi_R(i, j)}{dx} \right) S(i, j) + k_1 \frac{\varphi_R(i, j)}{\lambda + \varphi_R(i, j)} S(i, j); \right. \\
 \frac{\varphi_R(i, j+1) - \varphi_R(i, j)}{dt} &= \kappa_R \varphi_P(i, j) \rho_B(i, j) + \sigma_R \frac{\varphi_R(i+2, j) - 2\varphi_R(i+1, j) + \varphi_R(i, j)}{dx} - \\
 &\quad k_2 \frac{\varphi_R(i, j)}{\lambda + \varphi_R(i, j)} (u(i, j) - S_{ss}) - k_3 \varphi_R(i, j) \varphi_O(i, j); \\
 \frac{\varphi_O(i, j+1) - \varphi_O(i, j)}{dt} &= \tau_O \rho_T(i, j) + \sigma_O \frac{\varphi_O(i+2, j) - 2\varphi_O(i+1, j) + \varphi_O(i, j)}{dx} - \\
 &\quad k_O \varphi_O(i, j) - k_4 \varphi_R(i, j) \varphi_O(i, j); \\
 \frac{\varphi_P(i, j+1) - \varphi_P(i, j)}{dt} &= \tau_P \rho_T(i, j) + \sigma_P \frac{\varphi_P(i+2, j) - 2\varphi_P(i+1, j) + \varphi_P(i, j)}{dx} - k_P \varphi_P(i, j); \\
 \frac{\rho_T(i, j+1) - \rho_T(i, j)}{dt} &= \gamma (S(i, j) - S_{ss}) - M(1 - e^{-C(i, j)}) \rho_T(i, j); \\
 \frac{C(i, j+1) - C(i, j)}{dt} &= u(i, j) - dC(i, j).
 \end{aligned}$$

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 انتهای 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 ۱۵ آن شرایط اولیه برای مدل کنترلی عبارت است از:

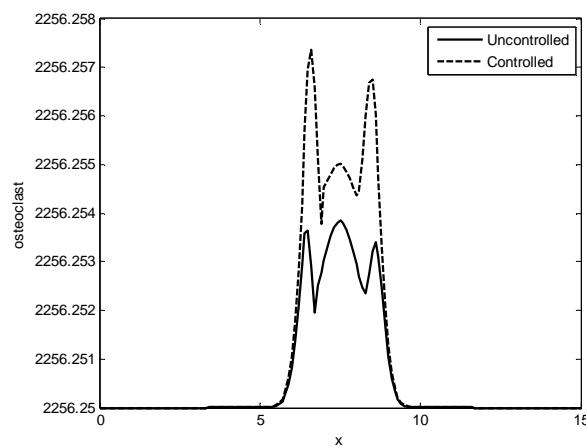
$$\varphi_R(t=0) = 1/\lambda, \quad \varphi_O(t=0) = 0/4, \quad \varphi_P(t=0) = 0/15, \quad \rho_T(t=0) = 0/5.$$

لازم به ذکر است که پارامترهای مدل (۸)، همان پارامترهای مدل (۱) می باشد و ضریب از بین رفتن دارو براساس $d=19$ درنظر 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.

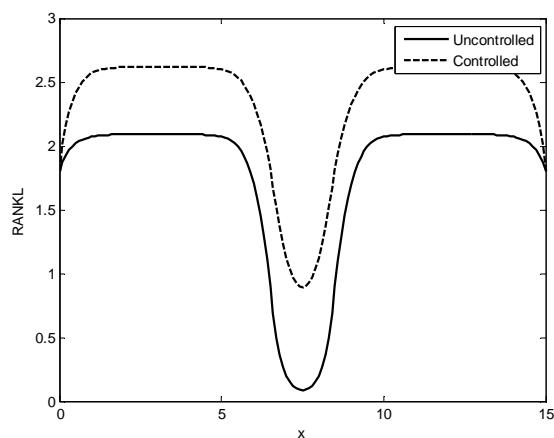


شکل ۱. نحوه پیشنهادی استفاده از داروی تاموکسی芬 (ورودی کنترل) بر اساس حل مساله کنترل بهینه

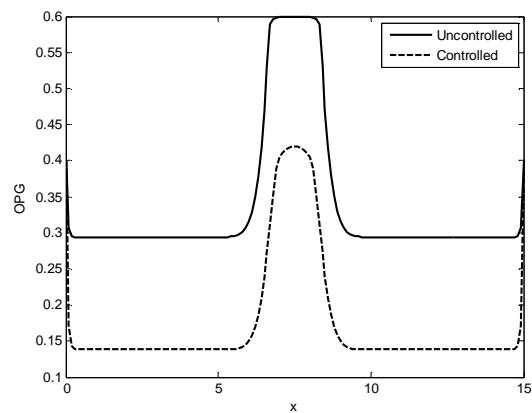
در شکل ۱، نحوه استفاده از دوز داروی تاموکسی芬 (یا در واقع استراتژی بهینه) در مدت ۷۵ روز نشان داده شده است. طبق تحقیقات انجام شده، دوز مصرفی روزانه تاموکسی芬 برای بیمار متاستاز استخوان ۲۰ میلی گرم در روز می باشد [۱۴]؛ اما دوز روزانه پیشنهادی به دست آمده از حل مساله کنترل بهینه، کمتر از ۲۰ میلی گرم می باشد، که قطعاً مصرف کمتر دارو برای بیمار بهتر خواهد بود. برای بررسی تاثیر دارو بر عوامل موجود در تغییر مدل استخوان (استئوکلاست، PTHrP، OPG، RANKL) 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 تاموکسی芬 در مدت ۷۵ روز براساس دوز پیشنهادی مدل کنترل بهینه، جمعیت استئوکلاست، غلظت PTHrP، OPG 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.



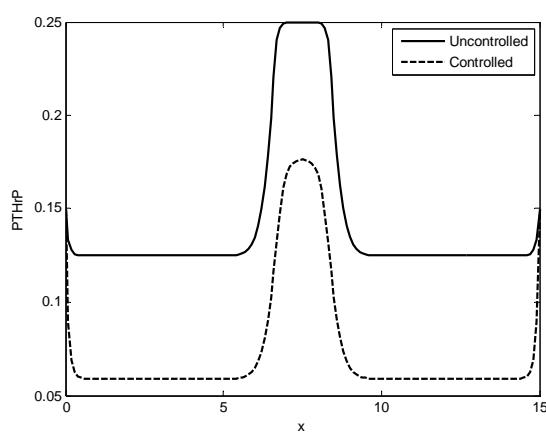
شکل ۲. مقایسه تراکم استئوکلاست در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو



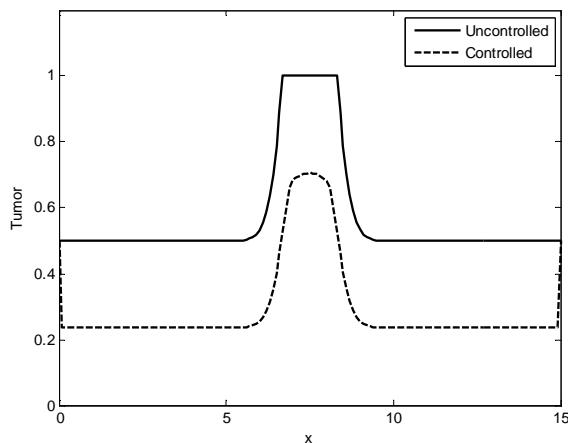
شکل ۳. مقایسه غلظت RANKL در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو



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

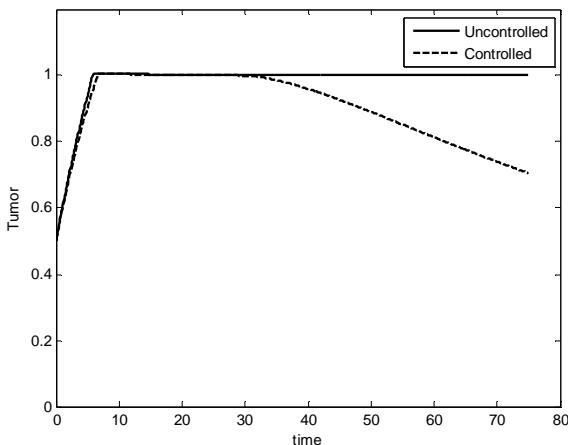


شکل ۵. مقایسه غلظت PTHrP در روز ۷۵ در مدل با دارو و بدون دارو



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 می‌شود، زمانی که دارو مصرف نگردد، تومور به بالاترین سطح خود؛ یعنی ۱ می‌رسد؛ اما زمانی که دارو با دوز بهینه ارایه شده مطابق شکل ۱ استفاده می‌گردد، تراکم تومور کاهش یافته، به ۰/۷۰ می‌رسد. 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 نتیجه‌گیری و ارایه پیشنهادها

در این مقاله یک مدل ریاضی که متاستاز استخوان را در قالب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل با مشتق‌ات جزیی غیرخطی توصیف کرده بود بر اساس یک مدل کنترل بهینه گسترش دادیم. مدل متاستاز استخوان قبل از توسعه 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 تاموکیسیفن بود. مدل کنترل بهینه

طرح 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 (وروودی کنترل) می‌توان از پیشرفت متاستاز استخوان جلوگیری کرد و تراکم تومور را کاهش داد. مدل‌های استفاده از دارو (کنترل بهینه) و بدون دارو (بدون کنترل) در شکل‌های موجود در مقاله مقایسه گردید و مشاهده گردید که بعد از استفاده از دارو، شرایط بیمار به حالتی که متاستاز تازه شروع می‌شود برگشته و در واقع متاستاز مهار گردیده است که این حالت برای بیمار مفید می‌باشد.

۷ سپاسگزاری

نویسنده‌گان از جناب آقای دکتر مانی رمزی، فوق تخصص خون و سرطان (انکولوژی)، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و جناب آقای دکتر احمد منبی، متخصص پاتولوژی بالینی و تشريحی، 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 دسته‌ای 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 modell. *J Theor Biol.*, 307, 42-52.
- [9] Ryser, M., Komorova, 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., Trafalidis, D., (2013). High – dose tamoxifen in breast cancer bone metastasis, *JBUON*, 18(2), 532.
- [15] Roe Dale, R., Isaacscon, 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., Radunskaya, 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.