مدل رياضي براي رشد و ويفرتراپي گلايو بلاستوما

*دکتر عنايت فروحي(Ph D)[1]

*نويسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشكي گيلان، دانشكده پزشكي، گروه بيوشيمي

پست الکترونيک:eforouhi@gmail.com

تاريخ دريافت مقاله: ۸۸/۳/۱۶ تاريخ پذيرش: ۸۸/۹/۳

چكيده

مقدمه: گلايو بلاستوما بدخيم‌ترين و معمول‌ترين گلايوما در بزرگسالان است. مدل رياضي وسيله قدرتمندي براي تجزيه و تحليل مسايل مربوط به تشكيل و رشد تومورها است. مدل رياضي به محققين اجازه گسترش و آزمايش فرضيه‌هايي را مي‌دهد كه منجر به درک بهتر اين بدخيمي‌ها از جمله گلايو بلاستوما مي‌شود.

هدف: ساخت يک مدل رياضي به منظور بيان اثر جهش‌هاي ژنتيكي بر رشد گلايوبلاستوما در غياب و در حضور داروي ضد سرطان كارموستين به صورت ويفر.

مواد و روش‌ها: يک رابطه لجستيک اصلاح شده (به صورت جبري و ديفرانسيل هر دو) براي توصيف اثر جهش‌هاي ژنتيكي بر رشد گلايوبلاستوما پيشنهاد شد. پيش‌بيني مدل با يافته‌هاي تجربي و باليني موجود مطابقت داده شد. يک رابطه نيمه آرويني(semi-empirical) شبيه تابع دانسيته احتمال توزيع گاما براي توصيف انتشار داروي كارموستين از يک پلي‌مر كاشته شده (ويفر) در مغز به كار گرفته شد. پارامترهاي اين رابطه از يافته‌هاي تجربي موجود براي مغز ميمون تخمين زده شد. فرم كلّي اين رابطه با فرم ديفرانسيلي رابطه لجستيک اصلاح شده (مذكور در بالا) تركيب شده براي توصيف ويفرتراپي استفاده شد. پيش‌بيني‌هاي اين مدل تركيبي با الگوي عود كردن گلايوبلاستوما كه در مراجع گزارش شده مقايسه شد.

نتايج: در تمام موارد تطابق خوبي بين پيش‌بيني‌هاي مدل و يافته‌هاي تجربي و باليني مشاهده و در مورد كاربردهاي مختلف مدل بحث شد.

نتيجه‌گيري: مدل به خوبي اثر جهش‌هاي ژنتيكي بر رشد تومور را در غياب و در حضور كارموستين توصيف مي‌نمايد. تركيب مدل حاضر با مدل Swanscm و همكارانش مي‌تواند به درک بهتر تهاجمي بودن گلايوبلاستوما كمک نمايد. از مدل حاضر مي‌توان به صورت آينده نگر براي بهينه سازي طراحي آزمايش‌هاي جديد استفاده كرد.

كليد واژه‌ها: جهش/ سرطان‌ها/ كارموستين/ گلايوبلاستوما/ مدل‌هاي نظري

مجله دانشگاه علوم پزشكي گيلان، دوره نوزدهم شماره ۷۳، صفحات: ۱۲-۱

مقدمه

گلايوما(gliomas) تومورهايي هستند كه از سلول‌هاي گلايال (glial) يا اعقاب آن‌ها در مغز سرچشمه مي‌گيرند و حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد نئوپلاسم‌هاي داخل مغزي را تشكيل مي‌دهند(۱). تلاش‌هاي زيادي براي فهم مكانيسم‌هاي ملكولي تشكيل، رشد و تبديل‌هاي بدخيم تومورهاي مغزي در جريان است. از جمله موضوعاتي كه در اين تلاش‌ها مورد توجه هستند عبارت است از تعيين سرچشمه، تشخيص ژن‌ها و تغييرات ژنتيكي عامل ايجاد اين تومورها و يافتن علّت تهاجمي بودن آن‌ها(۵-۲). علاوه بر مشاهدات باليني(۱۰-۶)، روش‌هاي تجربي مثل كشت سلولي(۱۱و ۱۲) براي بررسي اين تومورها به كار گرفته شده‌است. معمول‌ترين و بدخيم‌ترين گلايوماها عبارت است از گلايوبلاستوما با اشكال متعدد (Glioblastoma Multiforme GBM). سازمان بهداشت جهاني چهار درجه (يک تا چهار) از بدخيمي را براي گلايوماها مشخّص كرده‌است. GBM با درجه‌ي چهار غالب‌ترين نوع گلايوماها بوده و بيش از ۵۰ درصد تومورهاي اوليه مغز را تشكيل مي‌دهد. گلايوماهاي درجه دو و سه نيز با پيشرفت به سوي بدخيمي در نهايت به صورت GBM در مي‌آيند. GBM به صورت سه بعدي و غيرمنظم رشد كرده و به اطراف نفوذ مي‌كند(۳و۴).

درمان استاندارد براي GBM جراحي دقيق و به دنبال آن استفاده از تشعشع است. از شيمي‌درماني اغلب بعد از عود تومور استفاده مي‌شود، اما در بعضي موارد به عنوان كمک به برنامه‌هاي ديگر درماني مورد استفاده قرار مي‌گيرد. در سال‌هاي اخير روش‌هاي درماني جديدتري

[1] ۱. رشت، دانشگاه علوم پزشكي گيلان، دانشكده پزشكي، گروه بيوشيمي

براي شيمي‌درماني مستقيم تومورهاي مغزي امتحان و پيشنهاد شده‌است(۱۳ و ۱۴)؛ از جمله آن‌ها مي‌توان ويفرتراپي(Wafer Therapy) را نام برد(۱۵). ويفر عبارت است از يک ديسک نازک به اندازه‌ي تقريباً يک سکّه يک ريالي كه در آن داروي ضدسرطان كارموستين (Carmustine) بين زنجيره‌هاي يک نوع پلي‌مر قرار دارد. تومور گلايوبلاستوما با جراحي برداشته مي‌شود و به جاي آن تعدادي ويفر در حفره ايجاد شده جاگذاري مي‌شود. كارموستين با نفوذ از ويفر به مغز تا حدي رشد تومور را مهار مي‌كند(۶).

نزديک‌بودن بافت‌ها و ساختارهاي مهم به همديگر در مغز، جراحان را در مورد برداشتن GBM محدود مي‌سازد. اثر تشعشع و شيمي‌درماني هم بستگي به موضع، اندازه و شكل هندسي و همچنين ساختار بافت و عوامل بيولوژيک دارد.

انتظار مي‌رود به كمک مدل رياضي درک بهتر و بيشتري از تشكيل و رشد تومور و درمان آن حاصل شود. تكامل مدل‌هاي رياضي‌ساخته شده براي گلايوما(ازجمله GBM) در (۱و۱۶) دوره شده‌است. مدل‌سازي رياضي اجازه مي‌دهد براي مسايلي درباره رشد اوليه GBM، براي درمان مؤثر يا حتي اثر ساختار و شكل هندسي مغز (۱۷) و ماتريكس خارج سلولي (۱۸) راه حل‌هايي ارايه شود. از جمله مدل‌هاي مهمي كه براي رشد اوليه GBM ساخته شده است، مدل خودكار سلولي (Cellular Automaton Model) است(۱۹). در اين نوع مدل سه بعدي با شروع سيستم از تعداد كمي سلول توموري، مي‌توان تكامل را تا ايجاد يک تومور كامل (10^{11} سلول) پي‌گيري كرد. در يک مدل مهم ديگر، رشد و انتشار سلول‌هاي توموري به وسيله يک معادله ديفرانسيل جزئي بيان شده‌است. در اين مدل حركت فعال سلول‌هاي گلايوما به صورت انتشار (Diffusion) گنجانده شده‌است تا حالت تهاجمي سلول‌هاي توموري در نظر گرفته شده باشد(۱، ۱۲، ۱۶، ۱۷، ۲۰ و۲۱). از اين نوع مدل براي تخمين مدت زنده ماندن بيماران بعد از برداشتن تومور با جراحي استفاده شده‌است(۲۱).

در كار حاضر مدلي به صورت رابطه لجستيک اصلاح شده براي بيان رشد گلايوماها از جمله گلايوبلاستوما ارايه مي‌شود. در اين مدل اثر سه مرحله از تغييرات (ژنتيكي، فيزيكي يا فيزيولژيكي) بر رشد سلول توموري گنجانده مي‌شود. پارامترهاي مدل از روي يافته‌هاي تجربي موجود تعيين مي‌شود. با استفاده از يافته‌هاي تجربي موجود درباره انتشار داروي ضدسرطان كارموستين در مغز ميمون رابطه‌اي نيمه آروينی (Semi-Empicical) براي غلظت موضعي كارموستين در فواصل مختلف از ويفر برحسب زمان تعيين مي‌گردد و صورت كلّي آن براي مغز انسان تعميم داده مي‌شود. از روي اين رابطه سرعت مرگ سلول‌هاي توموري در اثر داروي ضدسرطان كارموستين تعيين مي‌گردد. از تركيب سرعت رشد تومور (فرم ديفرانسيلي رابطه‌ي لجستيک اصلاح شده) و سرعت مرگ آن در حضور ويفر، مدل ويفرتراپي به دست مي‌آيد. نتايج حاصل از حلّ اين مدل با يافته‌هاي تجربي موجود در مورد عود گلايو بلاستوما بعد از عمل جراحي مقايسه مي‌شود. در مورد نتايج حاصل از مدل و كاربردهاي آن بحث مي‌شود.

مواد و روش‌ها

مدل رياضي براي رشد سلول‌هاي توموري: نويسنده مقاله حاضر در گذشته مدلي به صورت رابطه لجستيک اصلاح شده براي بيان رشد ميكروأرگانيسم‌ها در شرايط و حالات مختلف پيشنهاد كرده است (۲۲). همان رابطه با اصلاحات مناسب ديگر براي بيان رشد سلول‌هاي توموري به صورت زير پيشنهاد مي‌شود:

رابطه۱
$$x = \frac{x_0 \exp(k_1 t)}{1 - f_1.f_2.f_3}$$

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

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

رابطه۴
$$f_3 = \frac{1 + \exp[k_3(t - t_{m3})]}{1 + b_3 \exp[k_3(t - t_{m3})]}$$

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 (يا سلول توموري) در زمان صفر. f_1 و f_2 به ترتيب نشان دهنده‌ي اثر اولين و دومين تغيير ژنتيکي بر رشد تومور است. f_3 نشان دهنده اثر تغييرات ژنتيکي، فيزيکي يا فيزيولژيکي بعدي از جمله مرگ سلول‌هاي توموري در مرکز کره تومور است. پارامترهاي b_1، b_2 و b_3 به ترتيب سقف رشد تومور را بعد از هر يک از سه مرحله تغيير نشان مي‌دهد. سومين سقف يعني b_3 به صورت يک خط است که طبق رابطه‌ي ۵ با زمان تغيير مي‌کند. t_{m2} و t_{m3} به ترتيب زمان اوج جهش ژنتيکي (يا تغيير) دوم و سوم را نشان مي‌دهد. اولين جهش ژنتيکي در واقع در زمان صفر اتفاق مي‌افتد. در صورتي که t کوچک باشد f_2 و f_3 با تقريب خوب برابر يک خواهد بود و در صورتي که t خيلي بزرگ باشد مقدار f_2و f_3 به ترتيب برابر $\frac{1}{b_2}$ و $\frac{1}{b_3}$ خواهد شد. وقتي t زياد مي‌شود x به طور پلّه‌اي به طرف $b_1b_2b_3$ ميل مي‌کند. ابتدا به طرف مقدار b_1، بعد b_1b_2و در نهايت به طرف$b_1b_2b_3$. در واقع از همين خصوصيات رياضي رابطه لجستيک و روابط ۳ و ۴ براي نشان دادن اثر تغييرات ژنتيکي يا فيزيولوژيکي بر تکثير سلول توموري به صورت يک مدل رياضي استفاده شده‌است.

پارامترهاي اين مدل از روي يافته‌هاي تجربي موجود در مرجع (۲۰) تخمين زده مي‌شود.

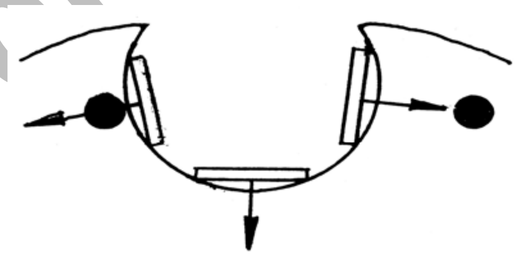
مدل رياضي براي انتشار داروي ضد تومور کارموستين از ويفر در مغز: همان طور که گفته شد ويفر (wafer) عبارت است از يک ديسک از جنس پلي‌مر، به صورت استريل، به قطر ۱/۴۵ سانتي‌متر و ضخامت يک ميلي‌متر. هر ويفر حاوي ۱۹۲/۳ ميلي‌گرم از يک نوع کوپلي‌مر (copolymer) و ۷/۷ ميلي گرم کارموستين (carmustine) است. اسم تجارتي ويفر، GLIADEL است. بعد از برداشتن تومور با جراحي تا حداکثر ۸ ويفر در محل حفره ايجاد شده جاگذاري مي‌شود(شکل ۱) (۶).

رابطه‌اي به صورت زير براي انتشار کارموستين در بافت مغز پيشنهاد مي‌گردد و به کار گرفته مي‌شود. جملات اين رابطه فرم جملات تابع دانسيته احتمال توزيع گاما را دارد (۲۳)

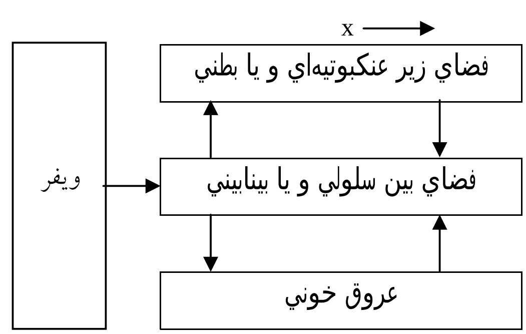
رابطه۶
$$c = \frac{1}{1+x}(\alpha_1 t^{\beta_1}.e^{-\lambda_1 t} + \alpha_2 t^{\beta_2}.e^{-\lambda_2 t} + \alpha_3 t^{\beta_3}.e^{-\lambda_3 t})$$

که در آن c، غلظت کارموستين، t، زمان و x، فاصله هر نقطه از مغز در مقابل ويفر تا سطح ويفر است. α_1، α_2، α_3، β_1، β_2، β_3، λ_1، λ_2 و λ_3 پارامترهايي هستند که از روي يافته‌هاي تجربي به دست مي‌آيند. لازم به ذکر است که رابطه ۶ با توصيفي که از نحوه انتشار دارو از ويفر به بافت مغز و پخش شدن آن در قسمت‌هاي مختلف مغز ارايه شده است (۲۴) و به طور خلاصه مطابق شکل ۲ مي‌باشد، نوشته شده است. هر يک از سه جمله داخل پرانتز در رابطه ۶ را مي‌توان به يکي از سه فضاي نشان داده شده در شکل ۲ نسبت داد که در جهت x مقدارشان کاهش پيدا مي‌کند، به همين دليل هر جمله به (1 + x) تقسيم شده است. سه فضاي نشان داده شده در شکل ۲ عبارتند از فضاي زير عنکبوتيه‌اي يا بطني، فضاي خارج سلولي يا بينابيني و عروق خوني مغز. ضمناً همان طور که در شکل ۱ مشخص شده‌است چون بين ويفر و سطح حفره فضاي باريکي وجود دارد، فرض شده است که در زمان صفر غلظت دارو در سطح حفره در بافت صفر است

و سپس به تدريج افزايش يافته و مجدداً كاهش مـي‌يابـد. يعني دارو از ويفر وارد فضاي باريک بـين ويفـر و سـطح حفره شده و سپس به مغز نفوذ مي‌كند. با تطابق رابطه ۶ با يافته‌هاي تجربي موجود (۲۴)، مقادير پارامترها بـه دسـت مي‌آيد. آن طور كه در مرجع ۲۴ آمده است بعد از كاشـتن يک ويفر در مغـز هـر ميمـون (cynomous monkey) و قرباني كردن ميمون‌ها در روزهـاي ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۳۰، غلظت كارموستين در برش‌هاي برداشـته شـده از فواصـل مختلف در جلوي ويفر اندازه‌گيري شد. برش‌ها عمود بـر جهت انتشار دارو در شكل ۲ بوده است. بنابراين هر برش قسمتي از سه فضاي ذكر شده در شكل ۲ را در خود دارد. قطر ويفر ۱۰ ميلي‌متـر و ضـخامت آن يـک ميلـي‌متـر؛ و غلظت كارموستين در آن ۲۰ درصد وزني به وزنـي بـوده است.



شكل ۱: قرار گرفتن ويفر در حفره ايجاد شده پس ازبرداشتن‌تومور مغزي با جراحي. پيكان‌ها جهت انتشار داروي كارموستين را نشان مي‌دهد. دايره‌هاي سياه تومور را در حال عود كردن نشان مي‌دهد.



شكل ۲: نحوه‌ي انتشار دارو از ويفر به بافت‌مغز و پخش‌شدن آن‌در قسمت‌هاي مختلف مغز.جهت **x** جهت‌انتشار دارو را نشان‌مي‌دهد.

سرعت از بين رفتن سلول‌هاي تومـوري، v در اثـر داروي كارموستين از رابطه زير محاسبه مي‌شود.

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

كه در آن x، قطر تومور و h، فاصله‌ي تومور پـس از عـود كردن تاسطح حفره‌ي ايجاد شده بعـد از برداشـتن تومـور اوليه است(شكل ۱). k_6 يک عدد ثابت است. فرض شـده است كه سرعت مردن سلول‌هاي تومـوري بـر اثـر داروي كارموستين متناسب است با غلظت دارو و مساحت سطح تومور كه كروي شكل فرض شـده اسـت. چـون غلظـت دارو در امتداد قطر كره در جهت انتشار دارو پارامتر است، انتگرال‌گيري در طول x در اين امتداد ضـروري اسـت. بـا جاگذاري از رابطه ۶ در رابطه ۷ خواهيم داشت.

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

كه در آن φ(t) برابر است با سه جمله‌ي داخـل پرانتـز در رابطه‌ي ۶ كه فقط تابع زمان هستند. پس از انتگرال‌گيـري خواهيم داشت.

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

پارامتر k_6 از روي يافته‌هاي موجود (۶) مربـوط بـه زمـان عود كـردن تومـور در سـطح حفـره ايجـاد شـده بعـد از برداشتن تومور تخمين زده مي‌شـود. چـون ايـن يافتـه‌هـا مربوط به انسان است، اخـتلاف بـين ميمـون و انـسان تـا حدي با تخمين پارامتر k_6 جبران مي‌شود. به علاوه همـان طور كه گفته شد، اگر چه رابطه ۶ براي ميمون بـه دسـت آمده، بيشتر فرم كلّي آن مورد توجه بوده است كه قابل بـه كارگيري براي مغز انسان نيز هست. اختلاف بـين غلظـت كارموستين در ويفرهاي به كار گرفتـه شـده در ميمـون و انسان نيز كاملاً در پارامتر k_6 مستتر مي‌شود.

مدل رياضي براي عود كردن تومور: مدل رياضـي بـراي عود كردن تومور همان شكل كلّي رابطـه ۱ را دارد، فقـط فرض شده است كـه بعـد از برداشـتن تومـور بـه وسـيله

جراحي سلول‌هاي باقي مانده اولين جهش ژنتيكي را پشت سر گذاشته‌اند، بنابراين مدل رياضي براي رشد مجدد اين سلول‌ها به صورت عود تومور به فرم زير خواهد بود.

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

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

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

كه در آن x_0، قطر اوليه سلول پس از برداشتن تومور است. k_4، k_5، b_4، t_{m5} ثابت است و همان معناي فيزيولوژيكي يا بيولوژيكي پارامترهاي متناظر در روابط ۱ تا ۵ را دارند. b_5 مطابق رابطه زير به طور خطي با زمان تغيير مي‌كند و همان معناي بيولژيكي پارامتر b_3 را در رابطه‌ي ۴ دارد.

رابطه ۱۳
$$b_5 = a_3 t + b_4$$

كه در آن a_3 و a_4 ثابت است.

براي ويفرتراپي فرم ديفرانسيلي اين مدل لازم است كه از ديفرانسيل‌گيري رابطه‌ي ۱۰ به دست مي‌آيد. فرم ديفرانسيلي در غياب ويفر به صورت زير خواهد بود.

رابطه ۱۴
$$\frac{dx}{dt} = k_4 x - \frac{x_2^2}{b_4(f_4 - 1)} \cdot \frac{df}{dt}$$

در حضور ويفر مدل به صورت زير است.

رابطه ۱۵
$$\frac{dx}{dt} = k_4 x - \frac{x_2^2}{b_4(f_4 - 1)} \cdot \frac{df}{dt} - v$$

كه در آن v يعني سرعت مرگ سلول‌هاي تومور در اثر كارموستين از رابطه ۹ در رابطه ۱۵ جاگذاري مي‌شود. معني علامت منفي در جلوي v، اين است كه كارموستين باعث كاهش سرعت رشد مي‌شود. در اين رابطه f برابر $f_4.f_5$ است، يعني:

رابطه ۱۶
$$f = f_4.f_5$$

در رابطه ۱۵ يعني مدل ديفرانسيلي به df/dt نياز است. براي به دست‌آوردن df/dt بايد از طرفين رابطه‌ي ۱۶ ديفرانسيل گرفت. خواهيم داشت:

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

از طرفين روابط ۱۱ و ۱۲ ديفرانسيل مي‌گيريم خواهيم داشت:

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

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

با جاگذاري از روابط ۱۱ و ۱۲ و ۱۸ و ۱۹ در رابطه‌ي ۱۷ مقدار df/dt به دست مي‌آيد. بنابراين روابط ۱۱ تا ۱۹ با هم مدل ديفرانسيلي رشد تومور را در حضور ويفر به دست مي‌دهند. اگر k_6 را برابر صفر بگيريم معنايش اين است كه ويفر به صورت پلاسبو (placebo) وجود دارد. مقدار k_6 را از روي زمان عود تومور در حضور ويفر كه در مرجع ۶ داده شده است حساب مي‌كنيم. زمان عود تومور در سطح حفره ($h = 0$ در رابطه ۹) و در فاصله ۲ سانتي‌متري از سطح حفره در داخل مغز ($h = 20mm$ در رابطه ۹) از روي مدل ديفرانسيلي به دست مي‌آيد و با نتايج تجربي موجود (۶) مقايسه مي‌شود. نتايج در مرجع ۶ از پي‌گيري عود تومور در ۲۴ بيمار به كمک MRI به صورت سريال به دست آمده است.

محاسبات كامپيوتري: براي تخمين پارامترها لازم است كه پارامترها طوري انتخاب شوند كه مربع تفاضل يافته‌-هاي تجربي و پيش بيني مدل با حدس و خطا به حداقل رسانده شود. با نوشتن برنامه به زبان بيسيک (basic)، محاسبات مربوط به تخمين پارامترها انجام شد. محاسبات مربوط به تعيين پروفيل قطر تومور، x بر حسب زمان، t از روي مدل‌هاي جبري (روابط ۱ تا ۵ و روابط ۱۰ تا ۱۳) نيز با نوشتن برنامه به زبان بيسيک انجام شد.

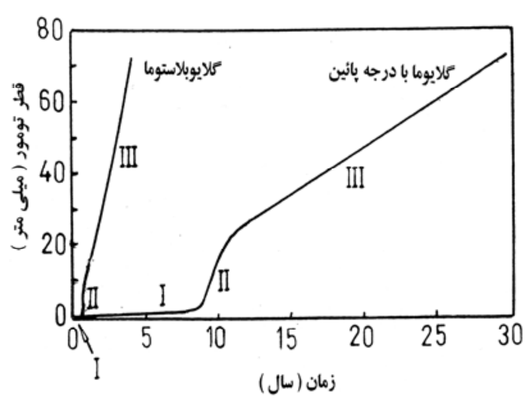
تخمين پارامترها در رابطه ۶ به ترتيبي كه در بالا گفته شد، انجام پذيرفت و محاسبات تعيين پروفيل غلظت كارموستين بر حسب فاصله در زمان‌هاي مختلف از روي رابطه ۶ با نوشتن يک برنامه به زبان بيسيک انجام گرفت.

براي حلّ مدل ديفرانسيلي (روابط ۱۱ تا ۱۹) از روش عددي Runge-Kutta مرتبه چهار استفاده شد (۲۵). برنامه حلّ مدل ديفرانسيل با روش عددي مذکور هم به زبان بيسيک basic نوشته شد. در اين برنامه ابتدا از روابط ۱۱ و ۱۲ و ۱۳ در روابط ۱۸ و ۱۹ جاگذاري مي‌شود. سپس با جاگذاري از روابط ۱۸ و ۱۹ در رابطه ۱۷ مقدار df/dt به دست مي‌آيد که در رابطه ۱۵ يعني معادله اصلي مدل که به شکل ديفرانسيل است جاگذاري مي‌شود. سپس اين معادله ديفرانسيل به روش اشاره شده بالا حل مي‌شود.

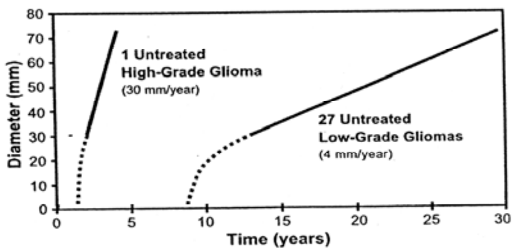
نتايج

در شکل ۳ پيش بيني مدل (روابط ۱ تا ۵) براي رشد گلايوما با درجه پايين وگلايوبلاستوما آمده‌است. در اين شکل قطر تومور (ميلي‌متر) بر حسب زمان (سال) داده شده‌است. پارامترهاي مدل که از مقايسه پيش بيني مدل با يافته‌هاي موجود (۲۰) (شکل ۴) تعيين شده، در جدول ۱ درج شده‌است.

در شکل ۵ پيش بيني مدل رياضي براي انتشار دارو از ويفر در مغز ميمون (رابطه‌ي ۶) با يافته‌هاي تجربي موجود (۲۴) مقايسه شده و پارامترهاي مدل از روي همين يافته‌هاي تجربي تعيين شده‌است. مقادير اين پارامترها در جدول ۲ داده شده‌است.



شکل ۳: منحني رشد تومور از روي پيش بيني مدل (روابط ۱ تا ۵). اعداد **I**، **II**و **III** فازهاي مختلف رشد را براي جهش‌هاي ژنتيکي مختلف نشان مي‌دهد.



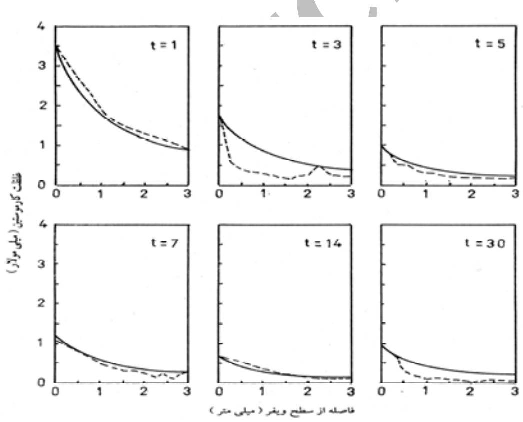
شکل ۴: منحني رشد تومور از روي يافته‌هاي تجربي (مرجع ۲۰)

جدول ۱. مقادير پارامترهاي مدل رياضي (روابط ۱ تا ۵)

پارامترها	گلايوبلاستوما	گلايوماها با درجه‌ي پايين
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. مقادير پارامترهاي مدل رياضي انتشار کارموستين در مغز ميمون (رابطه‌ي 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

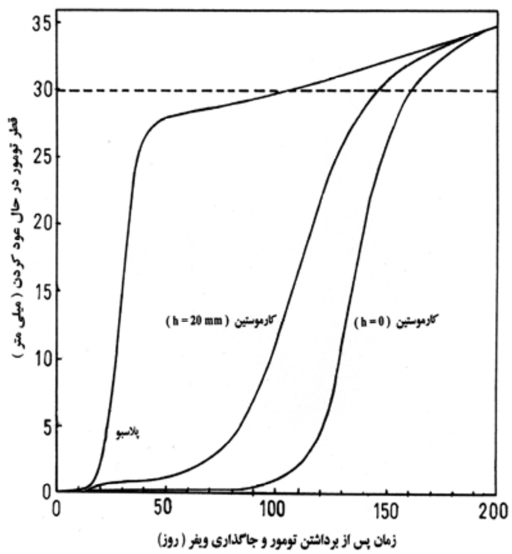


شکل ۵: غلظت کارموستين برحسب فاصله از سطح ويفر در زمان‌هاي ۱،۳، ۵، ۷، ۱۴، ۳۰ روز. منحني‌هاي ممتد: پيش‌بيني مدل. منحني‌هاي خط چين: يافته‌هاي تجربي گرفته‌شده از مرجع۲۴.

در شکل ۶ پيش‌بيني مدل رياضي براي عود تومور در غياب و در حضور کارموستين در قالب ويفر آمده‌است. پارامترهاي اين مدل در جدول شماره ۳ داده شده‌است. چون عود کردن تومور از سلول‌هايي شروع مي‌شود که بعد از برداشتن تومور با جراحي باقي مانده‌است، و در خود اين سلول‌ها ممکن است تغييرات و جهش‌هاي جديدي به وجود آمده‌باشد يا به وجود بيايد، بنابراين مقادير پارامترهاي مدل عودکردن (جدول ۳) با مقادير پارامترهاي رشد اوليه تومور (جدول ۱) متفاوت خواهد بود. مقادير پارامترهاي مدل عود کردن با توجه به مقادير پارامترهاي رشد اوليه و زمان عود کردن که در مرجع ۶ آمده است تعيين شده‌است. در ضمن گلايوماها به طور معمول وقتي با توموگرافي کامپيوتري تقويت شده (enhanced CT) قابل پيدا شدن است که قطر آن‌ها به طور متوسط به ۳ سانتي‌متر رسيده باشد (۲۰). در شکل ۶ همين قطر معيار تعيين زمان عود کردن در نظر گرفته شده است. به طور متوسط وقتي قطر تومور به ۶ سانتي‌متر مي‌رسد، تومور مرگ آور مي‌شود. (۲۰)

بحث و نتيجه‌گيري

همان طور که از شکل ۳ معلوم است نتايج حاصل از مدل با نتايج تجربي (شکل ۴) تطابق خوبي دارند. در شکل ۴ که از مرجع ۲۰ گرفته شده فقط قسمت‌هاي خطي از اندازه‌گيري تجربي به دست آمده و قسمت‌هاي خط چين تخميني است. در شکل ۳ که پيش‌بيني مدل را نشان مي‌دهد تمام قسمت‌ها از روي مدل (روابط ۱ تا ۵) به دست آمده‌است. معادله قسمت‌هاي خطي متناظر از منحني‌هاي تجربي (شکل ۴) و پيش بيني مدل (شکل ۳) يکسان است؛ به همين دليل گفته مي‌شود که تطابق خوبي بين پيش‌بيني مدل و يافته‌هاي تجربي وجود دارد. معادله قسمت خطي همان طور که در قسمت مواد و روش‌ها گفته شد $x = b_1 b_2 b_3$ يا $x = b_1 b_2 (a_1 t + a_2)$ است. در واقع از معادله خط، در يافته‌هاي تجربي براي تخمين پارامترهاي مذکور (به خصوص a_1 و a_2) در معادله خط، مستتر در مدل استفاده شد.



شکل ۶: پيش‌بيني مدل (روابط ۱۱ تا ۱۹) براي عود کردن تومور گلايوبلاستوما در حضور و در غياب کارموستين. **h** عبارت است از فاصله تومور از سطح حفره.

جدول ۳. مقادير پارامترها براي 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 پيش‌بيني مدل (شکل ۳) سه فاز ديده مي‌شود. فاز اول مربوط به اولين جهش ژنتيکي، فاز دوم مربوط به جهش ژنتيکي دوم و فاز سوم مربوط به تغييرات ژنتيکي، فيزيکي يا فيزيولوژيکي بعدي است. جهش‌هاي ژنتيکي‌اي که در مؤلفه‌هاي چرخه سلولي و مسير مرگ برنامه‌ريزي شده (apoptosis) اتفاق مي‌افتند، در گلايوماها منجر به عدم تنظيم رشد، بقا و تهاجم مي‌شوند. بنابراين مسيرهايي که در آن‌ها جهش‌ژنتيکي اتفاق مي‌افتد، براي رشد سلول‌هاي گلايال مهم هستند. تعدادي از اين ضايعات ژنتيکي

شناخته شده‌اند (۴ و ۳). اين ضـايعات شـامل جهـش در اُنكوژن‌ها (مثل ژن مربوط به EGFR: گيرنده‌ي عامل رشد اپـي‌درمـال) و ژن‌هـاي پـس‌زننـده (مثـل PTEN: فسفاتازوتنسين) است كه در مدل در هر سه فـاز ممكـن است اتفاق بيفتد. همچنين شامل از دسـت دادن بازوهـاي كوتاه و بلند بعـضي كرومـوزم‌هـا (كرومـوزوم ۱۱ و ۱۹) مي‌شود كه معناي آن از دست رفـتن تعـدادي از ژن‌هـاي بسيار مهم است. اين نوع تغييرات احتمـالاً بيـشتر در فـاز سوم اتّفاق مي‌افتند. به علاوه در فاز سوم تغييـرات شـيمي فيزيكي و فيزيولوژيكي مثـل محـدوديت رشـد در مركـز تومور پيش مي‌آيند. از فاز دوم به بعد جهش‌هاي ژنتيكـي كه منجر به تهـاجمي شـدن تومـور و انتـشار سـلول‌هـاي توموري مي‌شوند اتفاق مي‌افتند. به عنوان مثـال ضـايعات ژنتيكي در EGFR و عمل متقابـل آن بـا بعـضي ژن‌هـاي ديگر، در تهـاجمي‌تـر شـدن گلايوبلاسـتوما نقـش دارنـد (۴ و ۳). بنابراين در مدل در هر فاز اثر چنـدين عامـل بـا هم گنجانده شده است.

در شكل ۵ سعي شده كه پـيش‌بينـي مـدل انتـشار داروي كارموستين در مغز (رابطه ۶) به يافته‌هاي تجربـي مربـوط كه براي مغز ميمون به دست آمده تطابق داده شود. منحني ممتد از پيش‌بيني مدل و منحني خـط چـين از يافتـه‌هـاي تجربي (۲۴) به دست آمده است. هر كدام از منحنـي‌هـاي مربوط به زمان‌هـاي ۱، ۳، ۵، ۷، ۱۴ و ۳۰ روز بـراي مغـز يک ميمون به طور جداگانه به دست آمـده‌اسـت (۲۴). در شكل ۵ آن اندازه تطابق كه بين پيش‌بيني مدل و يافته‌هاي تجربي وجود دارد بـراي اسـتفاده آن در مـدل ويفرتراپـي كافي است؛ زيرا يافتـه‌هـا مربـوط بـه ميمـون اسـت و در ويفرتراپي براي انسان به كار گرفته مي‌شود. بنابراين آنچـه مهم است شكل كلّي مدل (رابطه‌ي ۶) اسـت. يافتـه‌هـاي تجربي اسـتفاده شـده (۲۴) هـم در حـال حاضـر بهتـرين اطلاعـات موجـود اسـت. افـت و خيزهـايي كـه بـين منحني‌هاي مربوط به زمان‌هاي مختلف در شكل ۵ وجـود دارد معني‌دار است و مدل هم اين افت و خيزها را تبيـين مي‌كند. مثلاً ميزان كارموستين در سطح ويفـر در زمـان ۷ روز بيشتر از مقدار مربوط در زمان ۵ روز است؛ در حالي كه انتظار مي‌رود عكس آن باشد كه احتمالاً به دليـل ايـن است كه مغز محيط نامتجانس است و لااقل از سه قسمت كه در شكل ۲ ذكر شده، تشكيل مي‌شـود كـه در فواصـل مختلف از سطح ويفر، ممكن است سهم هر قسمت تغيير بكند. البته بايد به ياد داشت كه احتمال دارد لااقل قسمتي از اين افت و خيزها به علّت تفاوت بين ميمون‌هـا باشـد. چون همان طور كه گفتـه شـد، هـر يـک از منحنـي‌هـاي مربوط به زمان ۱ تا ۳۰ روز به طور جداگانـه مربـوط بـه يک ميمون است.

كارموستين دارويي است كه با DNA پيوند شـيميايي داده و ارتباط عرضي داخلي بين زنجيره‌هاي DNA ايجاد مي‌كند و به همين دليل براي درمان سرطان مورد استفاده قرار مي‌گيرد (۲۶). كارموستين مي‌تواند در هر يک از فازهـاي ذكر شده در مدل روي رشد تومور اثر معكوس بگذارد. به همين دليل در مدل ويفرتراپي، اثـر آن بـر سـرعت رشـد سلول‌هاي توموري متناسب با سطح تومور كه در معـرض دارو قرار دارد، در نظر گرفته شده است.

در شكل ۶ پيش بيني مدل (روابط ۱۱ تـا ۱۹) بـراي عـود تومور پس از برداشتن تومور و جاگذاري ويفرها در حفره ايجاد شده نشان داده شـده اسـت. در ايـن شـكل منحنـي پلاسبو(Placebo) مربوط به حالتي است كه ويفر عاري از داروي كارموسـتين اسـت و بنـابراين گلايوبلاسـتوما (در سطح حفره) به سرعت عود مي‌كند و پس از حـدود ۱۰۴ روز قطر آن به ۳۰ ميلي متر مي‌رسد كه زمان عود در نظـر گرفته شده‌است. اين عدد با رقم متوسط حـدود ۱۰۲ روز كه از روي مشاهده به دست آمده است(۶)، مطابقت دارد. در صورتي كه ويفر حاوي كارموستين باشد، عـود تومـور

در سطح حفره در حدود ۱۶۲ روز طول مي‌كشد كه با رقم متوسط حدود ۱۶۵ روز كه از روي مشاهده به دست مي‌آيد، تطابق خوبي دارد. به طور متوسط ويفر حاوي كارموستين عود را به اندازه حدود ۲ ماه به تأخير مي‌اندازد. عود تومور در فاصله ۲۰ ميلي‌متري از سطح حفره حدود ۱۵۵ روز طول مي‌كشد، يعني تقريباً هم زمان با عود در سطح حفره. مشاهدات نشان مي‌دهد كه معمولاً عود از سطح حفره شروع مي‌شود و در فواصل دور از سطح حفره به تنهايي اتفاق نمي‌افتد (۶). يعني عود در فواصل دور از سطح حفره همزمان با عود در سطح حفره پيش مي‌آيد و اين موضوع با پيش بيني مدل در شكل ۶ مطابقت دارد. در صورتي كه معيار عود تومور را وقتي قطر آن به بين ۵ تا ۲۵ ميلي‌متر محدود مي‌شود، در نظر بگيريم عود به اندازه ۳ ماه به تأخير مي‌افتد. اين در واقع يكي از كاربردهاي مهم مدل است كه مي‌تواند اندازه‌هائي از قطر تومور را كه قابل رديابي بوسيله‌ي CT و MRI نيست پيش بيني نمايد.

كاربرد مدل رياضي ارايه شده: (الف) اولين نقش مدل رياضي اين است كه مي‌تواند رشد تومور را به صورت كمي بيان نمايد. بيان كمي دقيق‌تر از بيان كيفي است؛ (ب)پيش بيني رشد تومور در اندازه‌هايي كه يافتن تومور با آن اندازه به وسيله CT وMRI ممكن نيست؛ (ج)استفاده از مدل براي استراتژي‌هاي ديگر مثل راديوتراپي و شيمي‌درماني همزمان با ويفرتراپي غير از ويفرتراپي تنها؛ (د)استفاده از روش‌هاي كمي در توسعه پيش كلينيكي داروهاي ضد سرطان؛ (هـ) استفاده در طراحي آزمايش و تجارب جديد و بهينه سازي آن‌ها و (ن) استفاده از مدل به‌طور آينده‌نگر، به عنوان مثال تركيب مدل حاضر با مدل Swanson . اگر بخواهيم مدل رياضي ارايه شده توسط Swanson و همكارانش (۱۶، ۲۰ و ۲۱)را با كلمات بيان كنيم، به صورت زير خواهد بود.

رابطه ۲۰

سرعت تكثير سلول‌هاي گلايوما + تهاجم خالص سلول هاي گلايوما = سرعت تغيير غلظت سلول‌هاي گلايوما

اين مدل براي بيان انتشار و تهاجم سلول‌هاي گلايوما توسط Swanson و همكارانش ساخته شده است. اين محققين در كارهاي اوليه خود براي بيان سرعت تكثير سلول‌هاي گلايوما از رابطه نمايي كه به صورت زير است استفاده كردند (۱۶و۲۰)

رابطه ۲۱
$$\frac{dx}{dt} = \rho x$$

كه در آن x، غلظت سلول‌هاي توموري و ρ يك ثابت است. همين محققين براي كارهاي بعدي از رابطه‌ي لجستيک كه به فرم زير مي‌باشد استفاده نمودند (۲۱).

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

كه در آن k يک ثابت است. چون تهاجم سلول‌هاي توموري گلايوبلاستوما ناشي از تغييرات ژنتيكي است، بنابراين استفاده از رابطه‌ي لجستيک اصلاح شده يعني مدل ارائه شده در كار حاضر (رابطه‌ي ۱۴) كه فرم كلّي آن به صورت زير مي‌باشد

رابطه ۲۳
$$\frac{dx}{dt} = px[1-\frac{x}{k(t)}]$$

براي به كارگيري در مدل Swanson و همكارانش مناسب‌تر است، چون در اين مدل اثر جهش ژنتيكي گنجانده شده است. در اين رابطه K(t) ثابت نبوده و تابع زمان مي‌باشد. با توجه به گنجانده شدن اثر تغييرات ژنتيكي و ويفرتراپي كه يک روش درماني جديد مي‌باشد، مدل حاضر مي‌تواند در آينده قسمتي از يک مدل همه جانبه را تشكيل بدهد. منظور از مدل همه جانبه مدلي است كه تمام جنبه‌ها را در تمام سطوح در بر بگيرد. جنبه‌هائي مثل: تغييرات ژنتيكي و مكانيسم‌ها در سطح ملكولي، اثر فيزيولوژي و ساختار مغز، اثر سيستم دفاعي بدن بر رشد تومور، اثر انواع درمان‌ها (جراحي،

راديوتراپي، شيمي‌درماني تزريقـي و موضـعي و غيـره) و مراقبت‌ها و غيره.

در مدل حاضر دو قدم برداشته شده‌است. اول وارد كـردن اثر جهش‌هاي ژنتيكي چند مرحله‌اي، دوم اثـر ويفرتراپـي به‌عنوان یک‌روش درماني‌جديد. از خصوصيات مدل‌حاضر كه مي‌توان روي آن تكيه كرد اين است كه اين هر دو قدم چند مرحله‌اي يا چند جنبه‌اي در يک رابطـه (رابطـه ۱۵) بيان شده‌است. پارامترهاي مدل از روي داده‌هـاي تجربـي تعيين مي‌شود. از مدل مي‌توان براي پيش‌بيني زمـان عـود تومور بعد از عمل جراحي و در نهايت ويفرتراپي استفاده كرد. از مدل مي‌توان در برنامه‌هاي آينده‌نگر استفاده نمود.

اين مقاله با استفاده از داده‌هـاي يـک طـرح تحقيقـاتي در دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درمـاني گـيلان به نگارش درآمده است.

منابع

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, Dephino 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 O^6 – 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 Modelingh 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, Deiboeck 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 Mathemutical 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 peroxycyclophos-phamide and Paclitaxel from a Biodegadable 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 glioblatoma. 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 Universit+y of Medical Sciences, No: 73, Pages: 1-12

1. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN