



مقاله پژوهشی

مدل بندی درمان محرومیت از اندروژن در سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اختگی و شناسایی بیماران پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده قبل از شروع درمان

مهدي سهرابي حقيقت^{۱*}، عاطفه دريس^۱

^۱ دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

*Email: m-haghighat@araku.ac.ir

تاریخ دریافت: دی ۱۳۹۹ تاریخ پذیرش: اسفند ۱۳۹۹

چکیده

درمان محرومیت از اندروژن یک روش متداول برای درمان سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اختگی شناخته می شود که هدف آن، کند کردن روند رشد سلول های سرطانی از طریق کاهش غلظت آندروژن در خون است. اما فقط بخشی از بیماران، پاسخ مؤثری از درمان محرومیت از اندروژن دریافت می کنند و این درمان در سایرین، باعث کاهش مقطعی جمعیت سلول های سرطانی می شود و پس از مدت کوتاهی، بازگشت سرطان بعد از درمان مشاهده خواهد شد. در این مقاله با مدل سازی درمان بر اساس دینامیک تکاملی که به طور کامل از سوی مشاهدات بالینی حمایت می شود، مکانیسم پاسخ سلول های سرطانی به درمان محرومیت از اندروژن مورد تحلیل و بررسی قرار می گیرد و مشخص می شود که درمان محرومیت از اندروژن در کدام دسته از بیماران، مؤثر و در کدام گروه از بیماران، غیر مؤثر و یا حتی مضر است. در ادامه، با شبیه سازی روند درمان تحت زمان بندی های متفاوت تجویز ابیراترون، زمان بندی های مناسب تجویز دارو مورد بحث قرار می گیرد.

کلیدواژه ها: سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اختگی، دینامیک تکاملی، درمان محرومیت از اندروژن، استراتژی پایدار تکاملی.

مقدمه

یکی از شایع‌ترین موارد سرطان در میان مردان، سرطان پروستات است که دومین عامل مرگ و میر ناشی از بیماری در مردان محسوب می‌شود. امروزه، استفاده از آزمایش آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، تشخیص زودهنگام سرطان پروستات در مراحل اولیه‌ی بیماری را مقدور ساخته و در نتیجه باعث افزایش عمر بیماران گشته است. افزایش میزان اندروژن، تاثیر قابل توجهی در ایجاد سرطان پروستات و پیشروی آن دارد. به علاوه، ژن‌های HSD3B2، HSD3B1، SRD5A2، AR، و CYP17A نقش مهمی در تکثیر سلولی و متابولیسم اندروژن در پروستات ایفا می‌کنند [۶، ۲۳، ۳۴].

درمان محرومیت از اندروژن (ADT) یک روش استاندارد برای درمان سرطان پروستات شناخته می‌شود که هدف آن کند کردن روند رشد سلول‌های سرطانی پروستات از طریق کاهش غلظت اندروژن در خون است [۶]. آنزیم CYP17A با سنتز اندروژن‌ها، در بروز سرطان پروستات نقش تاثیرگذاری دارد. بنابراین یکی از روش‌های کاهش غلظت اندروژن، استفاده از داروهای مهارکننده‌ی این آنزیم است که منجر به توقف تولید اندروژن‌ها توسط سلول‌های سرطان پروستات می‌گردد [۲۸، ۱]. از جمله‌ی این داروها، ابیراترون (Abiraterone) است که در درمان سرطان پروستات پیشرفته مانند سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اختگی (mCRPC) تجویز می‌شود [۲۷، ۱۴].

سرطان پروستات مقاوم به اخته کردن، حتی با وجود کاهش میزان تولید تستوسترون، به رشد خود ادامه داده و گسترش می‌یابد. مطابق با بررسی‌ها و مشاهدات آزمایشگاهی [۲۰] سلول‌های mCRPC از سه نوع نوع فنوتیپ تشکیل شده اند:

۱- سلول‌های T- از رده سلولی PC-3 که مستقل از تستوسترون تکثیر می‌شوند.

۲- سلول‌های TP از رده سلولی H295R (ATCC@CRL-2128) که تستوسترون مورد نیاز خود را از طریق تنظیم مجدد CYP17A تولید می‌کنند.

۳- سلول‌های T+ از رده سلولی LNCaP (ATCC@CRL-1740) که برای تکثیر و بقای خود نیازمند دریافت تستوسترون از محیط هستند.

درمان با حداکثر دوز قابل تحمل (MTD) یکی از روش‌های رایج درمان سرطان mCRPC است که در آن، داروها تا زمانی که عوارض جانبی نداشته باشند به طور مداوم با حداکثر دوز قابل تحمل تجویز می‌شوند [۲، ۱۰]. اما ایراد اساسی این روش پدیده‌ای تحت عنوان *رهایی از رقابت* می‌باشد که به واسطه آن، فنوتیپ‌های حساس به درمان که توانایی رقابت با فنوتیپ‌های مقاوم به دارو و ممانعت از تکثیر آن‌ها را دارند از بین می‌روند و این امر در نهایت منجر به غالب شدن فنوتیپ مقاوم در جمعیت سلول‌های سرطانی می‌گردد. برای رفع این مشکل، از روش درمانی تطبیقی (ADT) استفاده می‌شود که یک روش درمان شخصی‌سازی شده است که نتایج موفق‌تری از آن گزارش شده است [۳۴، ۳۱، ۳۰، ۱۵، ۱۴، ۹، ۸]. در این روش، برنامه‌ریزی برای ادامه‌ی درمان بر اساس پاسخ بیمار به صورت جزئی و کلی (تغییرات جمعیتی هر یک از فنوتیپ‌ها و کل سلول‌های سرطانی) صورت می‌گیرد.

ژانگ و همکاران در سال ۲۰۱۷ [۳۴]، نوعی روش درمان تطبیقی را روی تعدادی از بیماران مبتلا به mCRPC اجرا کردند که در دوره درمان، هنگامی که سطح PSA به بیش از ۵۰٪ قبل از شروع درمان برسد درمان با ابیراترون آغاز شده و هنگامی که سطح PSA به زیر ۵۰٪ برسد، درمان با ابیراترون متوقف می‌شود. در این روش مقدار داروی مصرف شده، کمتر از نصف مقدار مورد استفاده در درمان MTD است و نتیجه جالب توجه این مطالعه این بود که نتایج این درمان تطبیقی، نه تنها بدتر از نتایج MTD نبود بلکه گاهی بسیار بهتر هم بود. در آن تحقیق، روند تکامل فنوتیپ‌ها جهت تحلیل نتایج مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه گرفته شد که موفقیت یا شکست درمان، بستگی به رشد یا مهار سلول‌های مقاوم T- دارد. اخیراً گزارشی مختصر در مورد نتایج بلند مدت آن کارآزمایی بالینی منتشر

سطح اندروژن مورد نیاز سلول‌های سرطانی می‌شود. استفاده از ابیراترون، حجم سلول‌های فنوتیپ T+ و TP را به طور موثری کاهش می‌دهد اما خللی در رشد و تکثیر سلول‌های مقاوم T- وارد نمی‌کند [۲۰]. بنابراین این امکان وجود دارد که در طول درمان با ابیراترون، سلول‌های T- با رهایی از رقابت با سایر فنوتیپ‌ها، بیشتر تکثیر شده و سهم بیشتری از جمعیت سلول‌های سرطانی را به خود اختصاص دهند که این امر می‌تواند باعث شکست درمان در روش ADT گردد. بنابراین برای استفاده از ابیراترون بهتر است به جای زمان‌بندی تجویز دارو بر مبنای PSA (که تابعی از تعداد کل سلول‌های سرطانی است)، رشد هر یک از فنوتیپ‌ها در نظر گرفته شود تا نتایج بهتری حاصل گردد.

جدول ۱. ماتریس رقابت فنوتیپ‌های سه‌گانه

مشکل از T+, TP, و T-			
	T+	TP	T-
T+	1	a_{12}	a_{13}
TP	a_{21}	1	a_{22}
T-	a_{31}	a_{32}	1

رقابت فنوتیپ‌های سه‌گانه T+, TP, و T- با استفاده از یک ماتریس رقابت $A = [a_{ij}]_{3 \times 3}$ انجام می‌شود (جدول ۱).

در مرجع [۸] نشان داده شده است که بین درایه‌های ماتریس A روابط زیر برقرار است:

$$a_{31} > a_{21}, a_{32} > a_{12}, a_{13} > a_{23},$$

در مرجع [۳۳] نشان داده شده است تحت روابط فوق،

۲۲ حالت برای ماتریس رقابت وجود دارد که بر اساس فراوانی نسبی سلول‌های مقاوم T- در استراتژی پایدار تکاملی، این حالت ۲۲ را می‌توان به سه گروه بهترین پاسخ دهنده (فراوانی نسبی فنوتیپ T- تقریباً برابر با صفر)، پاسخ دهنده (فراوانی نسبی فنوتیپ T- بین ۰ تا ۰/۱۵) و غیرپاسخ دهنده (فراوانی نسبی فنوتیپ T- بیش از ۰/۱۵) تفکیک کرد.

در شکل ۱، نمونه‌ای از هر یک از این سه گروه انتخاب شده و استراتژی پایدار تکاملی آن‌ها در دستگاه مختصات

شده که تأییدی بر موفقیت روش درمان تطبیقی است و با پشتوانه این تحقیق، مقدمات کارآزمایی بالینی بزرگتری برای مدل‌بندی و درمان سرطان در حال طراحی است [۳۵]. دینامیک تکاملی فنوتیپ‌های T-, TP, و T+ با استفاده از یک ماتریس رقابت یا تعامل 3×3 مدلسازی می‌شود. در مرجع [۳۳] نشان داده شده است که ماتریس رقابت این سه فنوتیپ می‌تواند ۲۲ حالت داشته باشد که این حالت‌ها بر اساس فراوانی فنوتیپ مقاوم T- در استراتژی پایدار تکاملی (ESS) [۲۲] به سه دسته‌ی غیرپاسخ دهنده، پاسخ دهنده و بهترین پاسخ دهنده تقسیم می‌شوند که با تقسیم‌بندی‌های تجربی [۴] سازگار است. این موضوع در واقع، علت بروز نتایج متفاوت در درمان‌های مشابه را به صورت نظری مشخص می‌کند. در مراجع [۸، ۹، ۳۴] نشان داده شده است که با تغییر زمان‌بندی تجویز ابیراترون (صرف نظر کردن از معیار پنجاه درصدی PSA)، حتی با مصرف مقادیر کمتر دارو هم می‌توان نتایج بهتری در مورد کاهش جمعیت سلول‌های سرطانی در طی دوره‌ی درمان کسب کرد.

به طور خلاصه می‌توان گفت که برای موفقیت آمیز بودن درمان تطبیقی، علاوه بر در نظر گرفتن تغییرات کلی تومور، تغییرات کمی هر یک از فنوتیپ‌ها به خصوص فنوتیپ‌های مقاوم به دارو نیز اهمیت دارد. آزمایش PSA، تابعی از کل جمعیت سلول‌های سرطانی بوده و تغییرات در سطح فنوتیپ‌ها را نشان نمی‌دهد. بنابراین این آزمایش نمی‌تواند مشخص کند که درمان محرومیت از اندروژن روی کدام دسته از بیماران نتایج موثری را در پی دارد. در این تحقیق، علاوه بر ارائه روش و مدل سازی روند تکامل فنوتیپ‌های سه‌گانه‌ی mCRPC، مشخص می‌شود که درمان محرومیت از اندروژن روی کدام دسته از بیماران موفقیت آمیز است و روی کدام گروه از بیماران منجر به تکثیر سریع سلول‌های مقاوم به دارو و شکست روند درمانی می‌گردد. همچنین، زمان بندی مناسب استفاده از ابیراترون نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد.

بیان روش و مدل‌سازی

یکی از روش‌های متداول درمان بیماری mCRPC، درمان ATD با استفاده از ابیراترون است که باعث کاهش

دوبرابر شدن فنوتیپ TP بر اساس رده سلولی H259R (ATCC@CRL-2128)، ۴۸ ساعت است. رده‌ی سلولی PC-3 نیز نماینده‌ی سلول‌های T- با زمان دو برابر شدن ۲۵ ساعت است [۲۰، ۳۴]. با توجه به زمان دو برابر شدن فنوتیپ‌ها، نرخ رشد ذاتی T+، TP و T- به ترتیب برابر با ۰/۲۷۷۲۶، ۰/۳۴۶۵۷، و ۰/۶۶۵۴۲ به دست می‌آیند. اما این نرخ رشد‌ها بعید است که به لحاظ بیولوژیکی در محیط تومور با منابع محدود امکان پذیر باشند. لذا همانند سایر مراجع [۸، ۹، ۳۱، ۳۴] این سه نرخ رشد را با مضرب 3-10 تعدیل می‌کنیم. به این ترتیب، در مدل ما اعداد زیر حاصل می‌شود.

$$r_{T+} = 27726 \times 10^{-7} \quad r_{TP} = 34657 \times 10^{-7}, \\ r_{T-} = 66542 \times 10^{-7}$$

تعدیل نرخ رشد، تأثیری در حالت‌های ثابت/پایدار از نظر تکاملی ایجاد نمی‌کند. برای شبیه‌سازی و نشان دادن روند تکامل فنوتیپ‌ها، از ظرفیت حمل $K_{TP} = K_{T-} = 10000$ برای فنوتیپ‌های TP و T- استفاده شده است (عدد مورد استفاده تأثیری در روند تغییرات تکاملی ندارد). سلول‌های T+ نیازی به تولید تستسترون ندارند و تستسترون مورد نیاز خود را از سلول‌های TP تأمین می‌کنند. بنابراین ظرفیت حمل سلول‌های T+، مضربی از جمعیت سلول‌های فنوتیپ TP است، یعنی $K_{T+} = \mu \times Y_{TP}$ و $\mu = 1/5$ در نظر گرفته می‌شود. مقدار μ بر اساس نظر خبرگان و مشاهدات تجربی [۳۴] انتخاب شده است.

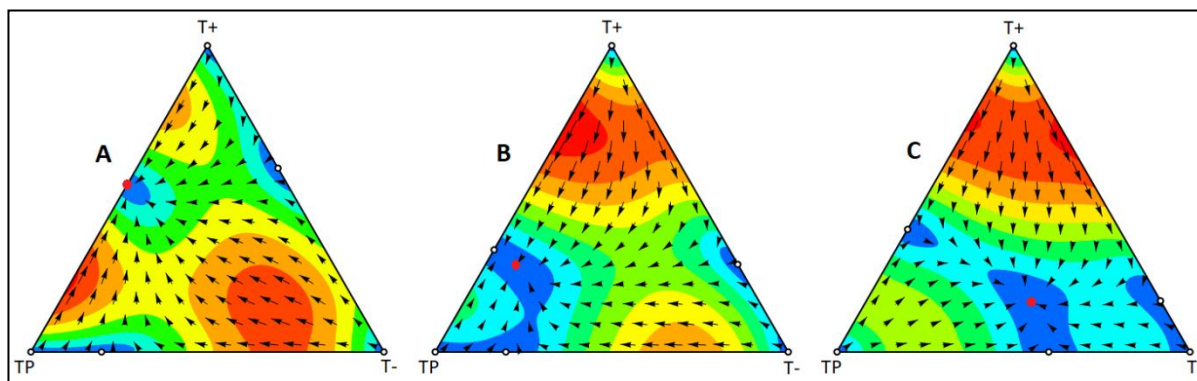
گرانیکاهی یا مثلی نمایش داده شده است. مطالب بیشتر در مورد نمایش معادلات تکثیر در دستگاه مختصات گرانیکاهی یا مثلی در [۱۱، ۱۸] آورده شده است.

در ادامه، دینامیک تکاملی سه نمونه‌ی مذکور براساس زمان‌بندی‌های مختلف دریافت ابیراترون، مدل‌سازی و تحلیل می‌شود. درایه‌های ماتریس‌های انتخاب شده و مقادیر اولیه‌ی هر فنوتیپ (مقادیر اولیه بر اساس ده درصد جمعیت فنوتیپ‌ها در ESS انتخاب شده‌اند) در جدول‌های ۲ و ۳ نمایش داده شده است. در صورتی که بیمار از هیچ درمانی استفاده نکرده باشد، سهم سلول‌های T- از جمعیت اولیه سلول‌های سرطانی با استراتژی پایدار تکاملی سازگار است. رشد فنوتیپ‌ها در داخل بافت موجودات زنده، تابعی از نرخ رشد ذاتی فنوتیپ‌ها و نیز رقابت آن‌ها با یکدیگر در دریافت اکسیژن، مواد مغذی، فضای فیزیکی و... می‌باشد. الگوی استاندارد رشد فنوتیپ‌ها بر اساس معادلات لوتکا-ولترا به صورت زیر است [۵، ۱۶، ۱۷، ۲۱، ۲۶]:

$$\frac{dy_i}{dt} = r_i y_i \left(1 - \frac{\sum_{j=1}^3 a_{ij} y_j}{K_i} \right)$$

که a_{ij} درایه واقع در مکان (i, j) در ماتریس رقابت A و r_i و K_i به ترتیب نرخ رشد ذاتی و ظرفیت حمل فنوتیپ نوع i ($i=1,2,3$) می‌باشند.

نرخ رشد ذاتی فنوتیپ‌ها براساس زمان دو برابر شدن سلول‌های نماینده‌ی آن‌ها تعیین می‌شود. رده سلولی LNCaP (ATCC@CRL-1740)، نماینده‌ی سلول‌های T+ است که وابسته به اندروژن هستند. زمان دوبرابر شدن سلول LNCaP، ۶۰ ساعت است. زمان



شکل ۱. استراتژی پایدار تکاملی در گروه‌های بهترین پاسخ دهنده (A)، پاسخ دهنده (B) و غیر پاسخ دهنده (C)

جدول ۲. درایه‌های ماتریس رقابت در منتخبی از گروه‌های بهترین پاسخ دهنده، پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده

درایه‌های ماتریس رقابت						گروه
a_{32}	a_{31}	a_{23}	a_{21}	a_{13}	a_{12}	
۰/۹	۰/۶	۰/۵	۰/۴	۰/۸	۰/۷	بهترین پاسخ دهنده
۰/۹	۰/۵	۰/۶	۰/۴	۰/۸	۰/۷	پاسخ دهنده
۰/۸	۰/۵	۰/۶	۰/۴	۰/۹	۰/۷	غیر پاسخ دهنده

جدول ۳. جمعیت اولیه فنوتیپ‌ها در منتخبی از گروه‌های بهترین پاسخ دهنده، پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده

جمعیت اولیه فنوتیپ‌ها			گروه
$y_{T-}(0)$	$y_{TP}(0)$	$y_{T+}(0)$	
۰/۱۹۴	۷۵۷/۵۸	۶۰۶/۰۶	بهترین پاسخ دهنده
۴۷/۱۰	۷۴۷/۵۹	۵۶۰/۳۶	پاسخ دهنده
۲۷۳/۹۷	۷۰۷/۷۶	۳۱۹/۶۳	غیر پاسخ دهنده

شرح داده شده بر پایه معادلات لوتکا-ولترا، روند تغییرات فنوتیپ‌های سه گانه را تحت تیمارهای مختلف با استفاده از نرم‌افزار Maple شبیه سازی می‌کنیم. نتایج به دست آمده، نحوه تاثیر درمان ابيراترون بر گروه‌های مختلف را نشان خواهد داد.

نتایج

در این بخش، روند تکاملی فنوتیپ‌های سه گانه $T+$ ، TP و $T-$ بدون درمان و تحت درمان با استفاده از دستگاه معادلات تکثیر تولید شده به وسیله معادلات لوتکا-ولترا که یک دستگاه معادلات دیفرانسیل است شبیه‌سازی و نتایج درمان تحت زمانبندی‌های مختلف تجویز ابيراترون در بازه زمانی $[0/3000]$ مورد بررسی قرار می‌گیرد. در گروه بهترین پاسخ دهنده با توجه به ماتریس رقابت این گروه، تکثیر سلول‌های فنوتیپ مقاوم $T-$ توسط سلول‌های حساس به درمان سرکوب می‌شود. بنابراین درمان محرومیت از اندروژن که تاثیر قوی و فوری بر فنوتیپ‌های $T+$ و TP دارد یک درمان مناسب است و جمعیت سلول‌های سرطانی را به شکل قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. چند نوع شیوه درمانی در این گروه در شکل ۲ نمایش داده شده است. با در نظر گرفتن هزینه تأمین دارو و کیفیت زندگی بیمار، یک

تاثیر داروها بر سرطان به اشکال مختلفی بروز می‌کند: شیمی درمانی نرخ رشد سلول‌های سرطانی را تغییر می‌دهد، درمان‌های هورمونی ظرفیت حمل را تغییر داده و داروهای سیتوتوکسیک، مرگ و میر بیشتر را تحمیل می‌کنند. شواهد تجربی [۱۶] نشان می‌دهد که ابيراترون بر روی سلول‌های سرطانی پروستات، مانند شیمی درمانی یا روش سیتوتوکسیک عمل نمی‌کند بلکه ظرفیت حمل فنوتیپ‌ها را تغییر می‌دهد. البته درمان ابيراترون تاثیری بر ظرفیت حمل فنوتیپ مقاوم $T-$ نمی‌گذارد چون این سلول‌ها برای رشد و تکثیر نیازی به تستسترون ندارند اما قابلیت سلول‌های TP در تأمین تستسترون را هدف قرار می‌دهد که در نتیجه آن، ظرفیت حمل فنوتیپ TP کاهش می‌یابد و پیامد آن کاهش ظرفیت حمل فنوتیپ $T+$ نیز خواهد بود [۳۴]. برای شبیه سازی با دقت بالاتر، اجازه استفاده از ابيراترون در دوزهای مختلف را به مدل اضافه می‌کنیم. یعنی به ازای دوز مصرف شده به اندازه $\lambda \in [0,1]$ در درمان ابيراترون از $K_{TP} = 10000 - 9900\lambda$ و $\mu = 1/5 - \lambda$ در معادلات لوتکا-ولترا استفاده می‌شود. به عنوان مثال در صورت تجویز یک واحد دوز کامل ابيراترون، ظرفیت حمل فنوتیپ‌های TP و $T+$ به ترتیب برابر ۱۰۰ و $0/5 \times y_{TP}$ خواهد بود. در بخش بعد با استفاده از مدل

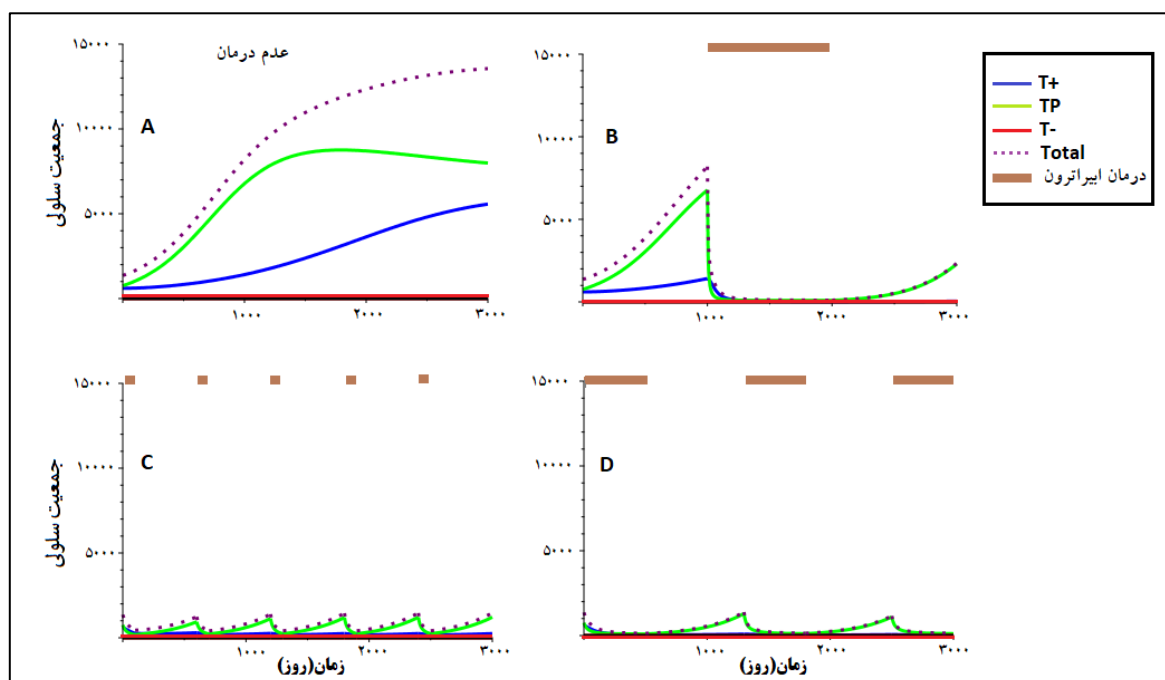
کاهش جمعیت آنها را با پیچیدگی‌های بیشتری مواجه می‌کند. چند نمونه از زمانبندی‌های مختلف تجویز ابیراترون در گروه‌های پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده در شکل‌های ۳ و ۴ نشان داده شده است. همانگونه که در شکل‌های ۳-D و ۴-D مشاهده می‌شود استفاده از ابیراترون در آخرین مرحله درمان می‌تواند جمعیت سلول‌های حساس به درمان و در نتیجه کل سلول‌های سرطانی را کاهش دهد که در صورت محدود شدن درمان در یک بازه زمانی خاص، بهترین شیوه درمانی در گروه‌های پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده است.

بحث

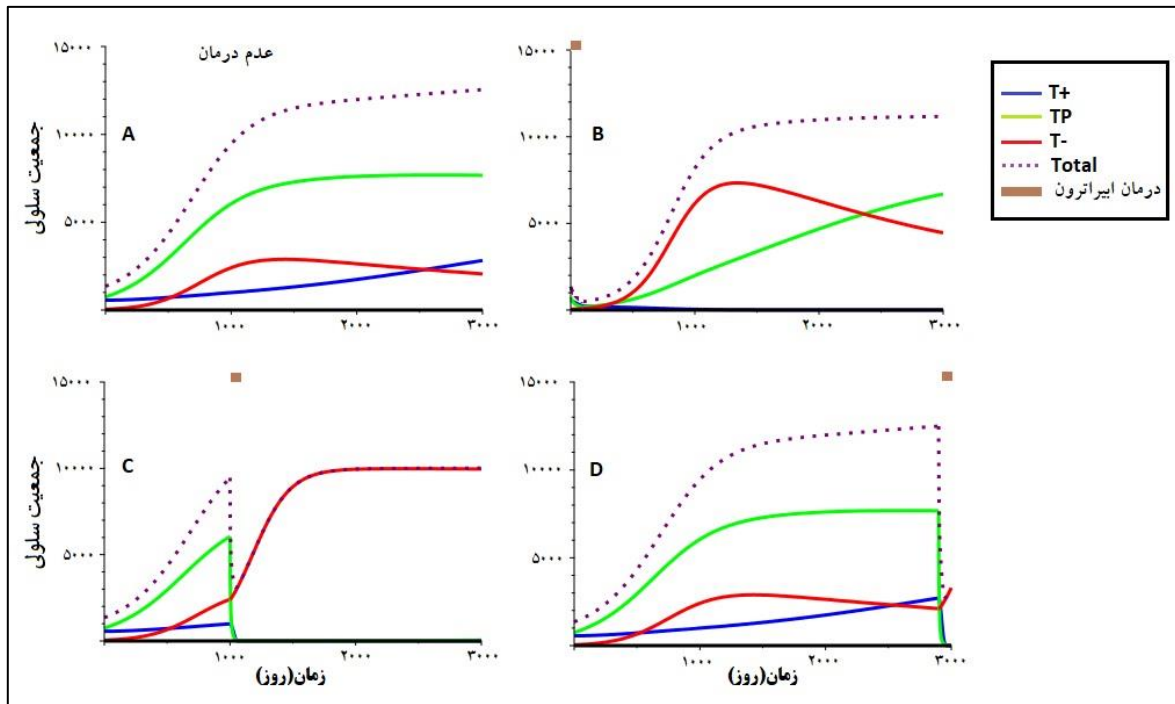
آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) تابعی از کل جمعیت سلول‌های سرطانی است و پیشرفت روش‌های درمان سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اخته کردن، نیازمند استفاده از ابزارهای تشخیصی اضافی و روش‌های جدید برای شناسایی دقیق‌تر سلول‌های سرطانی و [۲۶، ۲۱، ۱۲، ۳] است که امکان تشخیص فراوانی فنوتیپ‌های نیازمند تستوسترون (T+)، تولید کننده DNA

درمان مناسب در این گروه می‌تواند درمان ارایه شده در شکل ۲-D باشد که در آن، درمان به صورت دوره‌ای و کوتاه مدت انجام می‌شود. داروی مصرف شده در این روش حدود ۱۷ درصد داروی مصرف شده در روش MTD است و جمعیت سلول‌های سرطانی در طول درمان بیشتر از جمعیت سلول‌های سرطانی در ابتدای درمان نمی‌گردد.

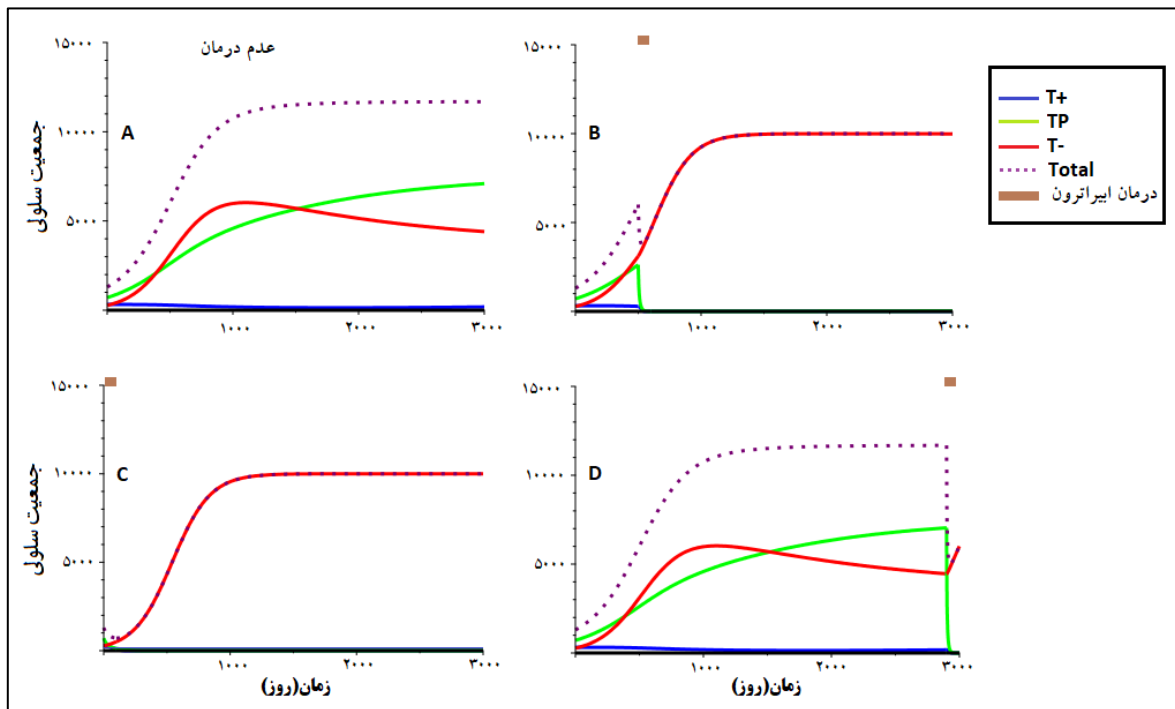
اما در گروه‌های پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده که سلول‌های حساس به درمان، قادر به سرکوب تکثیر سلول‌های مقاوم T- نیستند وضعیت متفاوتی ایجاد می‌شود. استفاده از درمان محرومیت از اندروژن در این گروه‌ها در هر زمانی حتی به صورت کوتاه مدت، جمعیت سلول‌های T+ و TP و در نتیجه جمعیت سلول‌های سرطانی را کاهش می‌دهد و در نتیجه، مقدار PSA نیز (که تابعی از کل سلول‌های سرطانی است) کاهش می‌یابد. اما تغییرات اساسی در الگوی رشد سلول‌های سرطانی اتفاق می‌افتد. سلول‌های مقاوم به درمان T- در غیاب سلول‌های حساس به درمان، با پدیده‌هایی از رقابت مواجه می‌شوند و بنابراین با نرخ بالاتری تکثیر می‌شوند. نتیجه این فرایند، افزایش سهم فنوتیپ مقاوم T- در جمعیت سلول‌های سرطانی است که



شکل ۲: نتایج چند روش درمانی در گروه بهترین پاسخ دهنده



شکل ۳: نتایج چند روش درمانی در گروه پاسخ دهنده



شکل ۴: نتایج چند روش درمانی در گروه غیر پاسخ دهنده

اساس فراوانی فنوتیپ مقاوم T- در استراتژی پایدار تکاملی، به لحاظ تنوری و عملی [۸،۹،۳۱،۳۳،۳۴] به سه گروه بهترین پاسخ دهنده، پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده تقسیم

است. تستوسترون (TP) و مستقل از تستوسترون (T-) در جمعیت سلول‌های سرطانی را فراهم می‌سازند. بیماران مبتلا به سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اخته کردن، بر

منابع

- [1] Alex A.B., Pal S.K., Agarwal N. 2016, Cyp17 inhibitors in prostate cancer: latest evidence and clinical potential. *Therapeutic advances in medical oncology*, 8(4): 267-275.
- [2] Benzekry S., Hahnfeldt P. 2013, Maximum tolerated dose versus metronomic scheduling in the treatment of metastatic cancers. *Journal of theoretical biology*, 335: 235-244.
- [3] Bidard F. C., et al. 2013, Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer: overview of the current interventional trials. *Cancer Metastasis Rev.* 32: 179-188.
- [4] Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN et al. 2018, Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial.
- [5] Bomze I.M. 1983, Lotka-volterra equation and replicator dynamics: a two dimensional classification. *Biological cybernetics*, 48(3): 201-211.
- [6] Chong J.T., Oh W.K., Liaw B.C. 2018, Profile of apalutamide in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: evidence to date. *Onco-Targets and therapy*, 11: 21-41.
- [7] Cristofanilli M., et al. 2004, Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 351: 781-791.
- [8] Cunningham J.J., Brown J.S, Gatenby R.A. 2018, Stariková K. Optimal control to develop therapeutic strategies for metastatic castrate resistant prostate cancer. *Journal of theoretical biology*, 459: 67-78.
- [9] Cunningham J.J., Thuijsman F., Peeters R., Viossat Y., Brown J.S., Gatenby R.A., Staňková K. 2018, Optimal control to reach eco-evolutionary stability in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Plos one*, 15(12): e0243386.

می‌شوند. درمان محرومیت از اندروژن، یک درمان مؤثر بیماری mCRPC در گروه بهترین پاسخ دهنده است. در این گروه، تکثیر سلول‌های مقاوم به درمان توسط سلول‌های حساس به درمان محدود می‌شود و حتی درمان محرومیت از اندروژن نیز این فرایند را تغییر نمی‌دهد. بنابراین زمان‌بندی تجویز دارو در این گروه می‌تواند با توجه به کیفیت زندگی بیمار و هزینه دارو مشخص شود. اما درمان محرومیت از اندروژن در گروه‌های پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده، باعث یک کاهش مقطعی در جمعیت سلول‌های سرطانی می‌شود اما بلافاصله سلول‌های مقاوم به درمان رشد کرده و به فنوتیپ غالب در جمعیت سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شود. بنابراین استفاده از درمان محرومیت از اندروژن به عنوان درمان یکتا، در گروه‌های پاسخ دهنده و غیر پاسخ دهنده نه تنها موثر نیست بلکه بیماری را به مراتب پیچیده‌تر و مشکل‌تر می‌کند. بنابراین در این دو گروه یا نباید از درمان محرومیت از اندروژن استفاده کرد و یا باید از درمان‌های مکمل که جمعیت سلول‌های مقاوم T-را کنترل می‌کند استفاده کرد. آنالیز درمان‌های ترکیبی و نحوه تاثیر آنها در مراجع [۳۱، ۳۰، ۲۴، ۴] مورد بررسی قرار گرفته است.

فراوانی نسبی بالاتر از ۲۵٪ درصد سلول‌های مقاوم T- در جمعیت سلول‌های سرطانی قبل از درمان، افزایش همزمان جمعیت سلول‌های سرطانی در هنگام درمان و یا افزایش زود هنگام جمعیت سلول‌های سرطانی بعد از شروع درمان (این دو مورد اخیر با افزایش میزان PSA قابل سنجش هستند) نشان می‌دهند که بیمار در گروه بهترین پاسخ دهنده قرار ندارد و ادامه درمان محرومیت از اندروژن نه تنها نفعی ندارد بلکه می‌تواند ساختار جمعیت سلولی را به نفع سلول‌های مقاوم به درمان تغییر دهد.

هر چند مدل تئوری ارائه شده در این مقاله با توجه به مشاهدات بالینی ساخته و پرداخته شده است اما اطلاعات و داده‌های تجربی بیشتری برای تأیید نتایج به دست آمده مورد نیاز است.

- [10] Enriquez-Navas P.M., Wojtkowiak J.W., Gatenby R.A. 2015, Application of evolutionary principles to cancer therapy. *Cancer research*, 75(22): 4675-4680.
- [11] Franchetti F, Sandholm WH. 2013, An introduction to Dynamo: Diagrams for evolutionary game dynamics. *Biological Theory*, 8: 167-178.
- [12] Gatenby R.A., Grove O. Gillies R.J. 2013, Quantitative imaging in cancer evolution and ecology. *Radiology*, 269: 8-15.
- [13] Gatenby R.A., Silva A.S., Gillies R.J., Frieden B.R. 2009, Adaptive therapy. *Cancer research*, 69 (11): 4894-4903.
- [14] Gomella L.G., Singh J., Lallas C., Trabulsi E.J. 2010, Hormone therapy in the management of prostate cancer: evidence-based approaches. *Therapeutic advances in urology*, 2(4): 171-181.
- [15] Gluzman M., Scott J.G., Vladimirovsky A. 2020, Optimizing adaptive cancer therapy: dynamic programming and evolutionary game theory. *Proceedings of the Royal Society B*. 287 (1925), 20192454.
- [16] Grossebrummel H, Peter T, Mandelkow R, Weiss M, Muzzio D, Zimmermann U., et al. 2016, Cytochrome P450 17A1 inhibitor abiraterone attenuates cellular growth of prostate cancer cells independently from androgen receptor signaling by modulation of oncogenic and apoptotic pathways. *International journal oncology*, 48(2): 793-800.
- [17] Hofbauer J., Sigmund K., et al. 1998, *Evolutionary games and population dynamics*. Cambridge university press.
- [18] Izquierdo L.R., Izquierdo S.S., Sandholm W.H. 2018, EvoDyn-3s: A Mathematica computable document to analyze evolutionary dynamics in 3-strategy games. *SoftwareX*, 7: 226-233.
- [19] Mohler J.L., Gregory C.W., Ford O.H, Kim D., Weaver C.M., Petrusz P., Wilson E.M., French F.S. 2004, The androgen axis in recurrent prostate cancer, *Clinical cancer research*, 10 (2): 440-448.
- [20] Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R., Hess D.L., Kalhom T.F., Higano C.S., True L.D., Nelson P.S. 2008, Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer research*, 68 (11): 4447-4454.
- [21] Norton L. 1986, The norton-simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep*. 70(1): 163-169.
- [22] Nowak M.A. 2006, *Evolutionary dynamics: exploring the equations of life*. Harvard university press.
- [23] Pezaro C., Woo H.H., Davis I.D. 2014, Prostate cancer: measuring PSA. *Internal medicine journal*, 44(5): 433-440.
- [24] Quinn D.I., Sandler H.M., Horvath L.G., Goldkorn A., Eastham J.A. 2017, The evolution of chemotherapy for the treatment of prostate cancer. *Annals of Oncology*, 28(11): 2658-2669.
- [25] Schwarzenbach H., Pantel K., 2015, Circulating DNA as biomarker in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 17: 136.
- [26] Simon R., Norton L., 2006, The ston situ hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens. *Nature Clinical Practice Oncology*, 3 (8): 406-407.
- [27] Sweeney C. J., Chen Y. H., Carducci M., Liu G., Jarrard F.D., Eisenberger M., Wong Y.N., Halm N., Kohli M., Cooney M.M., et al. 2015, Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 373 (8): 737-746.
- [28] Tatarkova Z., Kaplan P., Lichardusova L., Hatok J. 2017, The role of cyplial in prostate cancer development: structure, function, mechanism of action, genetic variations and its inhibition, *Gen Physiol Biophys*, 36(5): 487-499.
- [29] Werahera P.N., et al. 2011, Proliferative tumor doubling times of prostatic carcinoma. *Prostate Cancer*, 301850.
- [30] West J.B., You L., Zhang J., Gatenby R.A., Brown J.S., Newton P.K., Anderson A.R. 2020, Towards

- multidrug adaptive Therapy. *Cancer Research*, 80(7): 1578-1589.
- [31] West J.B., Dinh M.N., Brown J.S., Zhang J., Anderson A.R., Gatenby R.A. 2019, Multidrug cancer therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: an evolution-based strategy. *Clinical Cancer Research*, 25 (14): 4413-4421.
- [32] Wild C.P., Stewart B.W., Wild C. 2014 World cancer report 2014. World Health Organization Geneva. Switzerland.
- [33] You L., Brown J.S., Thuijsman F., Cunningham J.J., Gatenby R.A., Zhang J., Stanková K. 2017, Spatial vs. non-spatial eco-evolutionary dynamics in a tumor growth model. *Journal of theoretical biology*, 435: 78-97.
- [34] Zhang J., Cunningham J.J., Brown J.S., Gatenby R.A. 2017, Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer. *Nature communications*, 8, 1816: 1-9.
- [35] Zhang J., Cunningham J.J., Brown J.S., Gatenby R.A. 2021, Response to Mistry. *Nature communications*, 12, 329: 1-2.

Modeling the androgen deprivation therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer and identifying the responder and non-responder patients before starting the treatment

Sohrabi-Haghighat M.^{1,*}, Deris A.¹

¹ Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

* Email: m-haghighat@araku.ac.ir

Received: January 2020

Accepted: March 2021

Abstract

Androgen deprivation therapy is a common treatment method of metastatic castration resistant-prostate cancer disease aimed at slowing down the cancer cells growth by reducing the concentration of androgen in the blood. However, only some patients respond to the androgen deprivation therapy effectively. In the other patients, the population of cancer cells reduce temporarily, and the cancer recurrence will be observed shortly after the treatment. In this paper, the response mechanism of cancer cells to the androgen deprivation therapy is analyzed by modeling the treatment based on the evolutionary dynamic which is fully supported by clinical observations. The study determines the group of patients on whom the androgen deprivation therapy is effective and the group on whom it is ineffective or even harmful. In the following, by simulating the treatment process under different schedules of abiraterone administration, the results of different treatment methods will be determined and appropriate schedules are discussed.

Keywords: Metastatic Castrate-Resistant, Evolutionary Dynamic, Androgen Deprivation Therapy, Evolutionarily Stable Strategy.