

УДК 577.3.01(0.75)

https://doi.org/10.33619/2414-2948/109/02

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

©Гончарова А. Б., ORCID: 0000-0002-7980-1657, SPIN-код: 7469-7779, канд. физ.-мат. наук,
Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия, goncharovaab@yandex.ru

©Колпак Е. П., ORCID: 0000-0001-6956-4814, SPIN-код: 3611-8302, д-р физ.-мат. наук,
Санкт-Петербургский государственный университет,
г. Санкт-Петербург, Россия, petrovich_pmpu@mail.ru

RELAPSE MODELING CANCER

©Goncharova A., ORCID: 0000-0002-7980-1657, SPIN-code: 7469-7779, Ph.D., St. Petersburg
State University, St. Petersburg, Russia, goncharovaab@yandex.ru

©Kolpak E., ORCID: 0000-0001-6956-4814, SPIN-code: 3611-8302, Dr. habil., St. Petersburg
State University, St. Petersburg, Russia, petrovich_pmpu@mail.ru

Аннотация. Лечение онкологических заболеваний является одной из сложных задач клинической медицины. Успешное лечение сопровождается в ряде случаев проявлением рецидива с последующим резким обострением заболевания. Одной из причин рецидива может являться возбуждение роста пула спящих клеток под действием препаратов. В работе разработана модель роста опухолевых клеток, их уничтожения за счет химиотерапии и роста пула клеток не восприимчивых к препаратам. Дается оценка распределения вероятностей моментов начала лечения, моментов возникновения рецидивов после окончания лечения.

Abstract. The treatment of oncological diseases is one of the most difficult tasks of clinical medicine. Successful treatment is accompanied in some cases by a relapse followed by a sharp exacerbation of the disease. One of the causes of relapse may be the stimulation of the growth of a pool of dormant cells under the action of drugs. The paper develops a model of tumor cell growth, their destruction due to chemotherapy, and the growth of a pool of cells that are not susceptible to drugs. An assessment of the probability distribution of the moments of initiation of treatment and the moments of recurrence after the end of treatment is given.

Ключевые слова: новообразование, химиотерапия, математическая модель, устойчивость, распределение вероятностей.

Keywords: neoplasm, chemotherapy, mathematical model, stability, probability distribution.

Новообразования молочной железы у женщин достигают 25% от всех онкологических заболеваний репродуктивной системы женщин, как в РФ [1], так и в большинстве стран Европы [2]. Характеризуются высокой смертностью — около 15% от всех смертей в структуре онкологических локализаций. Лечение осуществляется в большинстве случаев за счет внешнего вмешательства и химиотерапии, которая является ключевой в лечении онкологических заболеваний. На текущий момент достигнуты значительные успехи в снижении риска рецидива и смертности от рака молочной железы [3, 4]. Но вместе с этим в некоторых случаях действие препаратов на опухоль сопровождается появлением небольшого

количества опухолевых клеток, на которые препараты не действуют. Новый пул клеток начинает увеличиваться в размерах, проявляя в последующем себя как рецидив заболевания.

Ткань молочной железы состоит из конусообразных долей, от которых проходят молочные протоки. Молочные протоки это полые нити со стенками из эпителиальной ткани. Рак молочной железы может возникнуть из клеток эпителиальной ткани протоков за счет случайных мутаций, вызванных внешними или внутренними факторами. У мутированной клетки нарушен механизм самоликвидации. В результате она и ее дочерние клетки начинают постоянно делиться, заполняя собой просвет протока. Питательные вещества опухолевые клетки, как и здоровые клетки эпителия, получают через кровеносные сосуды. Взаимодействие делящихся и нормальных клеток рассматривается как их конкуренция за функциональное пространство роста. При этом считается, что делящиеся клетки в условиях конкуренции оказывают ингибирующее влияние на нормальные клетки [5].

Одним из методов лечения является химиотерапия. Химиотерапия снижает риск рецидива и улучшает показатели выживаемости. Наиболее чувствителен этот метод лечения для опухолей с высокими стадиями заболевания, высоким риском рецидива. Терапия является ведущей в лечении пациентов с неоперабельным раком молочной железы. Рецидивы заболевания могут быть вызваны разными причинами. Одна из возможных причин - наличие в опухоли небольшого количества делящихся клеток, на которые препараты не действуют [6]. Пул таких клеток начнет увеличиваться в размерах при уничтожении препаратами основного пула делящихся клеток. Возможна и мутация нескольких делящихся клеток под действием препарата, которые перестают реагировать на препараты.

Математическая модель

В математической модели опухоли молочной железы учитываются три типа клеток: нормальные, делящиеся и мутированные, которые возникают с началом действия препаратов из делящихся клеток [7]:

$$\begin{aligned}\frac{du_1}{dt} &= \mu_1 u_1 (1 - u_1 - u_2 - u_3) - Drug(t) u_1, \\ \frac{du_2}{dt} &= \mu_2 u_2 (1 - u_1 - u_2 - u_3) - \gamma u_2 (u_1 + u_3), \\ \frac{du_3}{dt} &= \mu_3 u_3 (1 - \beta (u_1 + u_2) - u_3) + \delta Drug(t) u_1,\end{aligned}\tag{1}$$

где u_1 — количество делящихся клеток, u_2 — нормальных клеток, u_3 — клеток, не подверженных действию препаратов, μ_1 , μ_2 и μ_3 — параметры, характеризующие скорости роста численности клеток.

В модели (1) предполагается, что оба типа делящихся клеток оказывают ингибирующее влияние на нормальные клетки, уменьшая скорость их размножения на $\gamma u_2 (u_1 + u_3)$. Препараты действуют на делящиеся клетки, уничтожая их при непосредственном контакте со скоростью $Drug(t) u_1$. Часть делящихся клеток мутируют под действием препаратов, пополняя пул мутантов со скоростью $\delta Drug(t) u_1$ ($0 \leq \delta \ll 1$). Размер функционального пространства, в котором происходит рост всех типов клеток, принят за единицу.

Предполагается, что мутанты в конкуренции за функциональное пространство более интенсивно вытесняют нормальные клетки и материнские клетки. Это учитывается в третьем уравнении введением параметра $\beta (<1)$ эффективности конкуренции.

За начальные условия принимаются: $u_1 = \varepsilon$, $u_2 = 1$, $u_3 = 0$.

То есть, предполагается, что в начальный момент времени в функциональном пространстве, заполненном нормальными клетками, появляется небольшое количество делящихся клеток. Четыре стадии заболевания определяются через значения функции u_1 , лежащих в диапазонах:

$$\begin{aligned} \text{I} - & 0 < u_1 < 0.25; \\ \text{II} - & 0.25 \leq u_1 < 0.50; \\ \text{III} - & 0.50 \leq u_1 < 0.75; \\ \text{IV} - & 0.75 \leq u_1 < 1. \end{aligned}$$

По данным Е. М. Аксель, Н. Н. Виноградова, А. Б. Гончарова, Е. П. Колпак, R. Dent, M. Trudeau, K. Pritchard большинство (около 70%) пациентов обращаются за медицинской поддержкой на третьей стадии заболевания [1, 7, 8]. С учетом этого принимается, что диагноз ставится на этих стадиях заболевания. Соответственно препараты в модели (1) начинают вводиться в момент времени t^* при условии, что $0.50 \leq u_1$.

В отсутствие препаратов стационарной устойчивой точкой системы уравнений (1) является $u_1 = 1$, $u_2 = 0$. То есть делящиеся клетки заполняют все функциональное пространство.

При выполнении неравенства $\mu_1 < Drug(t)$ скорость роста численности делящихся клеток станет отрицательной. То есть для ликвидации делящихся клеток необходимо, чтобы скорость их уничтожения была выше, чем скорость их размножения. Вместе с этим при любом варианте введения препаратов в момент времени t^* образуются клетки мутанты, которые начнет ингибировать нормальные клетки со скоростью $\gamma u_2 u_3$, и уменьшать размер функционального пространства материнских и нормальных клеток на величину $1/\beta$. После прекращения действия препаратов устойчивой неподвижной точкой системы уравнений (1) становится

$$u_1 = 0, u_2 = 0, u_3 = 1.$$

Таким образом, в модели (1) в отсутствие препаратов ($Drug(t) \equiv 0$) все функциональное пространство будет заполнено делящимися клетками, а возникновение клеток мутантов под действием препаратов приводит к заполнению функционального пространства дочерними делящимися клетками.

Имитационное моделирование

Параметры, входящие в систему уравнений (1), взяты из работ [6, 9].

Для случая параметров:

$$\mu_1 = 0.04, \mu_2 = 0.04, \mu_3 = 0.04, \gamma = 0.02, \beta = 1 \quad (2)$$

на Рисунке 1 приведена зависимость функции $u_1(t)$ (сплошная линия) до введения препаратов на промежутке $0 < t < t_*$ и после введения препаратов в момент времени $t = t_*$ в количестве $Drug = \mu_1$. Рост мутантных клеток отмечен пунктирной линией.

Зона возникновения «рецидива» отмечена окружностью. Границы между стадиями отмечены горизонтальными пунктирными линиями.

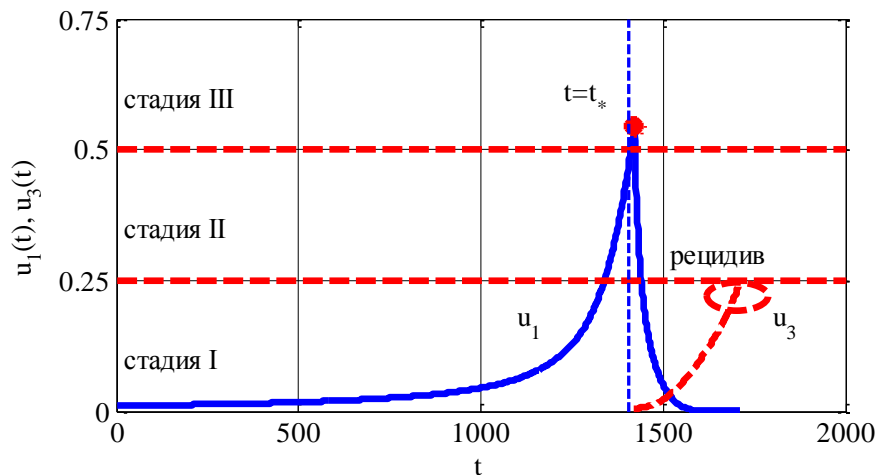


Рисунок 1. Изменение функций $u_1(t)$ и $u_3(t)$

Модель (1) рассматривается как описание роста новообразования у конкретного «пациента». Параметры, входящие в эту систему уравнений, характеризуют биохимические характеристики новообразования [4, 9].

Предполагается, что эти параметры в когорте пациентов могут отличаться от некоторых «базовых» значений (2) не более, чем в три раза. В рамках этих предположений для выборки из N «пациентов», выбирая параметры модели случайным образом из заданных диапазонов, строится вероятность распределения момента начала «лечения» и вероятность распределения момента возникновения рецидива. На Рисунке 2 для случая $N = 1000$ пациентов приведено распределение вероятностей момента начала лечения, а на Рисунке 3 — распределение вероятностей момента возникновения рецидива после окончания «лечения».

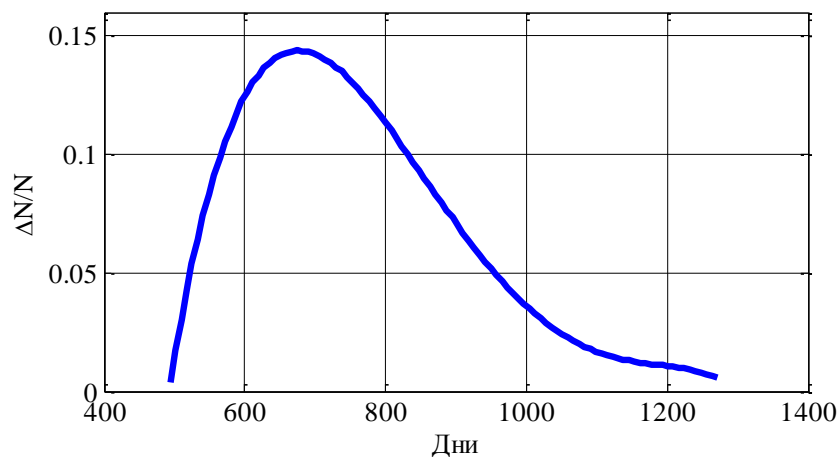


Рисунок 2. Распределение вероятностей времени начала «лечения»

Момент время начала заболевания в клинической практике установить не удастся. Тем не менее, в рамках модели (1) и кинетических параметров, приведенных в работе «"Естественная история" роста рака молочной железы», модель прогнозирует распределение вероятностей момента обращения за онкологической помощью близкое к нормальному распределению (Рисунок 2) [9].

Возникновение рецидива возможно в течении года после окончания лечения (Рисунок 3).

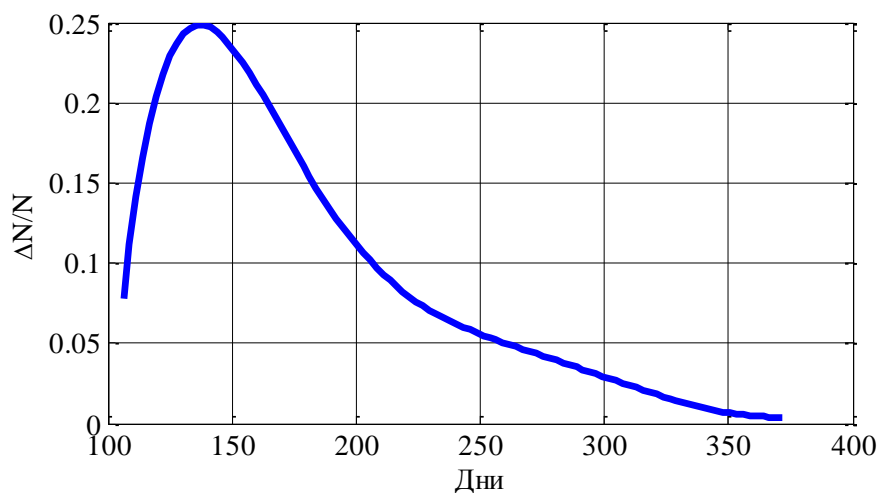


Рисунок 3. Распределение вероятностей времени проявления «рецидива»

По статистическим данным, приведенным в “Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence”, рецидив проявлялся на временном промежутке до 4 лет [8].

Заключение

Разработанная модель прогнозирует наиболее вероятно наступление третьей стадии заболевания через 2-3 года после его возникновения (Рисунок 2), а проявление рецидива — через 4-7 месяцев после окончания лечения. Эти результаты согласуются с данными клинической практики [5, 8].

Полученные оценки могут быть использованы на стадии планирования онкологической поддержки населения.

Список литературы:

1. Аксель Е. М., Виноградова Н. Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // Онкогинекология. – 2018. – №. 3. – С. 64-78..
2. Ferlay J., Parkin D. M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // European journal of cancer. 2010. V. 46. №4. P. 765-781. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.014>
3. Иванова Ф. Г., Николаева Т. Н., Горбунова В. А. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. №5. С. 56-59.
4. Семиглазов В. Ф., Горбунова В. А., Тюляндин С. А. Химиотерапия рака молочной железы современный взгляд на проблему // Медицинский совет. 2017. №6. С. 56-60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-6-56-60>

5. Гончарова А. Б., Бусько Е. А. Программная реализация системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т. 35. №4. С. 137-142. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-137-142>
6. Максимова Н. Н., Чепикова А. Ю. Исследование динамики хронического лимфолейкоза при иммуно-и химиотерапевтическом лечении: модель с запаздыванием // Вестник ВГУ. Серия: Системный анализ и информационные технологии. 2023. №4. С. 5-18. <https://doi.org/10.17308/sait/1995-5499/2023/4/5-18>
7. Гончарова А. Б., Колпак Е. П. Математическое моделирование лечения новообразования методом иммунотерапии // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021. №1. С. 74-78. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.01.11>
8. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. I., Hanna W. M., Kahn H. K., Sawka C. A., Narod S. A. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // *Clinical cancer research*. 2007. V. 13. №15. P. 4429-4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
9. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: Издательство Н-Л, 2004. С. 198-212.

References:

1. Aksel', E. M., & Vinogradova, N. N. (2018). Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov. *Onkoginekologiya*, (3), 64-78. (in Russian).
2. Ferlay, J., Parkin, D. M., & Steliarova-Foucher, E. (2010). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *European journal of cancer*, 46(4), 765-781. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.014>
3. Ivanova, F. G., Nikolaeva, T. N., & Gorbunova, V. A. (2009). Izuchenie effektivnosti i toksichnosti standartnoi skhemy khimioterapii pri rake molochnoi zhelezy. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (5), 56-59. (in Russian).
4. Semiglazov, V. F., Gorbunova, V. A., & Tyulyandin, S. A. (2017). Khimioterapiya raka molochnoi zhelezy sovremennyi vzglyad na problemu. *Meditinskii sovet*, (6), 56-60. (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-6-56-60>
5. Goncharova, A. B., & Bus'ko, E. A. (2020). Programmnyaya realizatsiya sistemy prinyatiya diagnosticheskikh reshenii na osnove mul'tiparametricheskikh ul'trazvukovykh pokazatelei obrazovaniy molochnoi zhelezy. *Sibirskii zhurnal klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*, 35(4), 137-142. (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-137-142>
6. Maksimova, N. N., & Chepikova, A. Yu. (2023). Issledovanie dinamiki khronicheskogo limfoleikoza pri immuno-i khimioterapevticheskom lechenii: model' s zapazdyvaniem. *Vestnik VGU. Seriya: Sistemnyi analiz i informatsionnye tekhnologii*, (4), 5-18. (in Russian). <https://doi.org/10.17308/sait/1995-5499/2023/4/5-18>
7. Goncharova, A. B., & Kolpak, E. P. (2021). Matematicheskoe modelirovanie lecheniya novoobrazovaniya metodom immunoterapii. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*, (1), 74-78. (in Russian). <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2021.01.11>
8. Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K. I., Hanna, W. M., Kahn, H. K., Sawka, C. A., ... & Narod, S. A. (2007). Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research*, 13(15), 4429-4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>

9. Moiseenko, V. M. (2004). “Estestvennaya istoriya” rosta raka molochnoi zhelezy // Lektsii po fundamental'noi i klinicheskoi onkologii. St. Petersburg, 198-212. (in Russian).

*Работа поступила
в редакцию 18.11.2024 г.*

*Принята к публикации
22.11.2024 г.*

Ссылка для цитирования:

Гончарова А. Б., Колпак Е. П. Моделирование рецидива онкологического заболевания // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №12. С. 22-28. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/109/02>

Cite as (APA):

Goncharova, A. & Kolpak, E. (2024). Relapse Modeling Cancer. *Bulletin of Science and Practice*, 10(12), 22-28. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/109/02>