

Объединенная математическая модель роста рака молочной железы

Тюрюмина Э.Я., Незнанов А.А.

Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики», Москва
eyatyuryumina_1@edu.hse.ru, aneznanov@hse.ru

Аннотация Работа посвящена математическому моделированию развития опухолевого процесса рака молочной железы (РМЖ). Рассмотрены возможности использования классических математических моделей (экспоненциальная, логистическая, модели Гомперца и фон Берталанфи) для описания роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ. Предложена новая «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ», основанная на модели экспоненциального роста и состоящая из системы детерминированных нелинейных и линейных уравнений. Объединенная математическая модель роста РМЖ корректно описывает как рост первичной опухоли (вписывается в классификацию РМЖ по критерию T), так и рост вторичных метастазов, а также хорошо согласуется с данными 10-15-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от стадии РМЖ (критерий M). Анализ «скрытого периода» роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ помогает понять причину различий 15-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от стадии РМЖ. Предложенная модель и реализующее её программное средство повышает точность прогноза развития РМЖ и позволяет оптимизировать проведение диагностики вторичных отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичная опухоль, вторичные отдаленные метастазы, выживаемость, математическая модель, экспоненциальная модель роста

1 Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. На РМЖ приходится 26% всех онкологических заболеваний у женщин [1].

Период времени от появления первой стволовой опухолевой клетки первичной опухоли РМЖ до достижения «летальных» размеров, провоцирующих смерть больной, получил название «естественной истории» роста РМЖ (natural history of breast cancer) [2].

Математическое моделирование играет очень важную роль в прогнозировании развития опухолевого процесса РМЖ. Построены различные математические модели, как для роста первичной опухоли, так и для роста вторичных метастазов [3].

В 1956 г. V.P. Collins и соавт. [4] предложили экспоненциальную модель роста РМЖ. Скорость роста первичной опухоли постоянна на различных этапах развития опухолевого процесса. Период удвоения объема опухоли содержит равные интервалы времени [4,5]. В 1957 году L. von Bertalanffy [6] предложил модель роста опухоли РМЖ в зависимости от ее метаболизма и размера. В 1964 году А.К. Laird [7,8] предложил описывать рост первичной опухоли РМЖ с использованием модели Гомперца. В 1993 году J.A. Spratt и соавт. [9,10] предложили описывать рост опухоли РМЖ с использованием логистической модели роста опухоли. Скорость роста опухоли РМЖ пропорциональна её текущему размеру и зависит от количества питательных веществ. Из-за своеобразной формы графика последние три математические модели роста первичной опухоли иногда называют S-моделями, т.е. имеющие замедленный рост опухоли в начале и в конце [3,6-10].

В настоящее время экспоненциальную модель роста, модель роста Гомперца, модель роста фон Бергаланфи и логистическую модель роста считают классическими математическими моделями роста первичной опухоли РМЖ [11]. Учитывая возможности и некоторые преимущества, экспоненциальную модель используют как для описания роста первичной опухоли, так и для роста вторичных отдаленных метастазов [12-22]. Реже для описания роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ применяют модель роста Гомперца и логистическую модель роста [23-26].

Появление вторичных отдаленных метастазов в других органах происходит в различные периоды времени. Сроки клинического «проявления» метастазов после удаления первичной опухоли РМЖ (т.е. продолжительность безрецидивного периода) определяются размерами первичной опухоли, количеством пораженных лимфатических узлов и скоростью роста метастазов [12-22,24-28]. Период от даты установления диагноза РМЖ по TNM-классификации до даты смерти больной называется продолжительностью жизни [1]. Выживаемость онкологических больных в процентах (%) – это оценка вероятности того, что больной останется жив к конкретному моменту времени после начала лечения [1, 24]. В зависимости от задач определяют 5-, 10-, 15-, 20-, 25- и 30-летнюю выживаемость больных РМЖ, т.е.

сколько процентов онкологических больных остались в живых через 5, 10, 15, 20, 25 и 30 лет после комплексного лечения первичной опухоли [1, 24].

После удаления первичной опухоли «естественная история» роста РМЖ не заканчивается, и через какое-то время появляются вторичные отдаленные метастазы. По мере роста метастазов и достижения «летальных» размеров больные погибают от прогрессии РМЖ [4,5,11-22,24]. Учитывая, что в настоящее время все больные РМЖ получают комплексное лечение первичной опухоли, то «полная естественная история» роста РМЖ должна включать и период роста вторичных отдаленных метастазов (рис 1):

- 1) период «скрытого» роста первичной опухоли;
- 2) «видимый» период роста первичной опухоли, диагностику и удаление первичной опухоли;
- 3) период «скрытого» роста вторичных отдаленных метастазов;
- 4) «видимый» период роста вторичных отдаленных метастазов, диагностику, лечение и смерть больных от РМЖ.

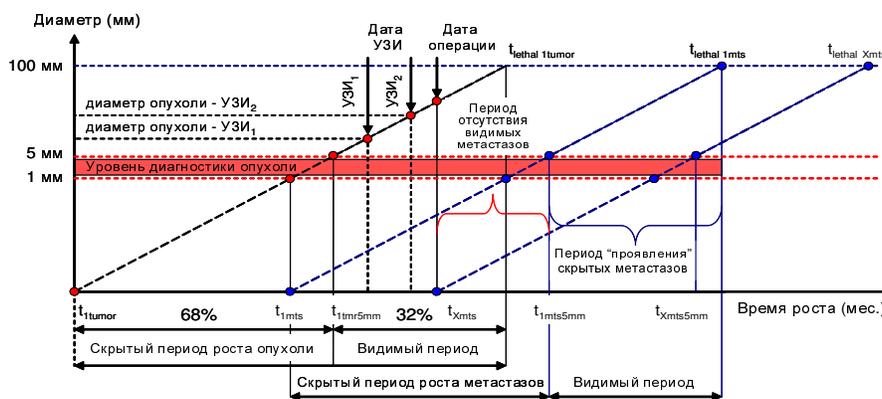


Рис. 1. Схематическое представление «полной естественной истории» роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ [4, 5, 16, 18, 20, 21]. По оси «Y» – диаметр опухоли (мм); по оси «X» – время роста (мес.).

На графике:

t_{ltmr} – время появления первой стволовой опухолевой клетки первичной опухоли;

$t_{ltmr5mm}$ – время появления «видимой» первичной опухоли размерами 5 мм в диаметре;

$t_{lethal\ 1tumor}$ – время появления «летальной» первичной опухоли размерами 100 мм в диаметре;

t_{ltmts} – время появления первой метастатической опухолевой клетки рака молочной железы, совпадающей с периодом 20-го удвоения опухолевых клеток;

$t_{1mts5mm}$ – время появления первой «видимой» метастатической опухоли рака молочной железы размерами 5 мм в диаметре;
 $t_{lethal 1mts}$ – время появления первой «летальной» метастатической опухоли рака молочной железы размерами 100 мм в диаметре;
 t_{Xmts} – время появления $nXmts$ метастатической опухолевой клетки рака молочной железы, совпадающей с датой операции;
 $t_{Xmts5mm}$ – время появления $nXmts$ «видимой» метастатической опухоли рака молочной железы размерами 5 мм в диаметре;
 $t_{lethal Xmts}$ – время появления $nXmts$ «летальной» метастатической опухоли рака молочной железы размерами 100 мм в диаметре;
УЗИ₁ – дата и размеры первого ультразвукового исследования первичной опухоли;
УЗИ₂ – дата и размеры второго ультразвукового исследования первичной опухоли.

Соответственно, для комплексного описания «полной естественной истории» роста РМЖ необходимо разработать объединенную математическую модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ. «Объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» (далее – Объединённая модель) должна одновременно описывать рост первичной опухоли и рост вторичных отдаленных метастазов РМЖ в соответствии с патогистологической стадией, помогать определять продолжительность жизни и, тем самым, прогнозировать будущее больных уже на этапе удаления и лечения первичной опухоли РМЖ.

2 Материалы и методы

2.1 Анализ классических математических моделей роста РМЖ

Для построения «объединенной математической модели «естественной истории» роста первичной опухоли (критерий T) и вторичных отдаленных метастазов (критерий M1) РМЖ» был проведен обзор классических математических моделей роста РМЖ: экспоненциальная модель роста первичной опухоли, модель роста первичной опухоли фон Бергаланфи, модель роста первичной опухоли Гомперца и логистическая модель роста опухоли [3-28].

2.2 Построение объединенной математической модели роста РМЖ

Построена «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ». Новая модель, основанная на экспоненциальной модели роста, состоит из системы нелинейных и линейных детерминированных уравнений [4,5,11-22,24,26-28].

Стволовая опухолевая клетка экспоненциально делится за конкретное и практически постоянное времени, т.е. 1 опухолевая клетка, потом 2 клетки, 4 клетки, 8 клеток, 16 клеток, 32 клетки и т.д.

$$V_t = V_0 2^{n_t}, \quad (1)$$

где V_t – конечный объем опухоли;
 V_0 – первоначальный объем опухоли, т.е. объем первой опухолевой клетки;
 n_t – число удвоений опухолевых клеток в объеме опухоли,
т.е. 2^{n_t} – количество опухолевых клеток в конечном объеме опухоли.

$$V_t = \frac{1}{6} \pi D^3, \quad (2)$$

где V_t – конечный объем опухоли;
 D – диаметр опухоли;
 $\pi \approx 3,14159265\dots$

Так как между делениями опухолевых клеток проходит одно и то же время, то период удвоения объема опухоли остается постоянным.

$$DT = \frac{\log 2}{r}, \quad (3)$$

где DT – период удвоения объема опухоли;
 r – коэффициент экспоненциального роста.

$$r = \frac{\log V_1 - \log V_0}{t_1 - t_0} \quad (4)$$

где r – коэффициент экспоненциального роста;
 V_1 – объем опухоли при втором измерении;
 V_0 – объем опухоли при первом измерении;
 $t_1 - t_0$ – период в днях между первым и вторым измерением.

Диаметр первой опухолевой клетки РМЖ составляет 10 мкм. После 10-го удвоения диаметр опухоли уже составляет 100 мкм (количество опухолевых клеток = 10^3), после 20-го удвоения диаметр опухоли уже составляет 1 мм (количество опухолевых клеток = 10^6), после 30-го удвоения диаметр опухоли – 10 мм (количество опухолевых клеток = 10^9), после 40-го удвоения диаметр опухоли – 103 мм (количество опухолевых клеток = 10^{12}).

Размеры первичной опухоли РМЖ больше 10 см в диаметре (количество опухолевых клеток = 10^{12} – 10^{13}) считаются критическими («летальными») и способны провоцировать смерть больной РМЖ [4,5,11-22,24,26-28]. Рост опухоли обусловлен тремя составляющими:

- 1) продолжительность цикла деления пролиферирующих опухолевых клеток;
- 2) процент пролиферирующих клеток;
- 3) процент спонтанно апоптозирующих и/или мигрирующих опухолевых клеток.

Спонтанные потери опухолевых клеток «ин виво» могут быть высокими и составлять 50 % и больше при каждом цикле деления. Установлено, скорость роста опухоли РМЖ является постоянной в «видимый» период роста, т.е. от 1 мм до 100 мм в диаметре [4,5,11-22,24,26-28].

В 1961 году М. Schwartz [5] проанализировал и дополнил экспоненциальную математическую модель роста первичной опухоли:

$$V_t = V_0 k_t, \quad (5)$$

где V_t – конечный объем опухоли;

V_0 – первоначальный объем опухоли, т.е. объем первой опухолевой клетки;

k_t – количество опухолевых клеток в конечном объеме опухоли.

$$DT = \frac{t \log 2}{3 \log \left(\frac{D_t}{D_0} \right)}, \quad (6)$$

где DT – период удвоения объема опухоли;

t – разница между первым и вторым измерениями в днях;

D_0 – диаметр опухоли при первом измерении;

D_t – диаметр опухоли при втором измерении.

$$DT = \frac{t \log 2}{\log \left(\frac{V_t}{V_0} \right)}, \quad (7)$$

где DT – период удвоения объема опухоли;

t – время между первым и вторым измерениями в днях;

V_0 – объем опухоли при первом измерении;

V_t – объем опухоли при втором измерении.

Базовая математическая модель экспоненциального роста первичной опухоли выглядит так:

$$V_t = V_0 \exp^{rt}, \quad (8)$$

где V_t – конечный объем опухоли;

V_0 – первоначальный объем опухоли, т.е. объем первой опухолевой клетки;

r – коэффициент экспоненциального роста;

t – время между первым и вторым измерениями в днях.

Период появления первой метастатической опухолевой клетки метастатической опухоли совпадает с датой 20 удвоения первичного РМЖ [4,5,11-22]. Важным свойством является то, что модель описывает рост первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ, как единое целое, то есть как неделимый зависимый процесс.

2.3 Построение «полной естественной истории» опухоли РМЖ

Для понимания «полной объединенной естественной истории» роста РМЖ были детализированы следующие общеизвестные термины.

«Скрытый» период первичной опухоли – период роста от первой стволовой опухолевой клетки (диаметр 10 мкм) первичной опухоли РМЖ до «видимого» размера (диаметр 5 мм) первичной опухоли РМЖ.

«Видимый» период роста – период роста «видимого» размера (диаметр 1-5 мм) первичной опухоли РМЖ до размеров первичной опухоли на момент операции (дата постановки патогистологического диагноза РМЖ по TNM-классификации).

«Скрытый» период роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ – период от даты постановки диагноза РМЖ (дата удаления первичной опухоли) до «видимого» размера (диаметр 5 мм) хотя бы одного вторичного отдаленного метастаза РМЖ.

Для построения Объединенной модели сделано несколько допущений:

- 1) для описания «естественной» скорости роста первичной опухоли РМЖ используется экспоненциальная модель роста [4,5,11-22];
- 2) «естественная» скорость роста метастазов аналогична «естественной» скорости роста первичной опухоли [4,5,11-22];
- 3) период появления первой метастатической опухолевой клетки метастатической опухоли совпадает с датой 20-го удвоения первичного РМЖ [4,5,11-22]. Это позволило определить «скрытый» период роста метастазов и начальный период «проявления» скрытых метастазов;
- 4) соответственно, «полная естественная история» роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ составляет 60 удвоений.

2.4 Влияние периода появления первого метастаза на прогноз жизни больных РМЖ

Возможные прогнозы жизни больных, имеющих первичную опухоль, были ранжированы на: а) благоприятный – период появления первого метастаза больше пяти лет; б) умеренно-благоприятный – период появления первого метастаза от трех до пяти лет; в) неблагоприятный – период появления первого метастаза меньше трех лет.

2.5 Изучение корреляционных связей между «скрытым» периодом роста отдаленных вторичных метастазов и 10-15-летней выживаемостью.

Для проверки «объединенной математической модели роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ» на совместимость с патогистологической классификацией РМЖ и взаимосвязи с 15-летней выживаемостью использовали математические модели J.S. Michaelson и соавт. [29-31]. На основании уравнений J.S. Michaelson и соавт. [29-31] были рассчитаны данные

15-летней выживаемости в зависимости от размеров первичной опухоли (от 1 мм до 75 мм). На основании «объединенной математической модели роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ» были получены данные «скрытого» периода роста отдаленных вторичных метастазов в зависимости от размеров первичной опухоли (от 1 мм до 75 мм). Полученные данные 15-летней выживаемости были сопоставлены с данным «скрытого» периода роста отдаленных вторичных метастазов и изучены взаимосвязи между этими показателями.

Для дополнительной проверки «объединенной математической модели роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ» на совместимость с патогистологической классификацией РМЖ и взаимосвязи с 10-летней выживаемостью использовали математические модели D. Holzel и соавт. [24] и J. Engel и соавт. [32-34]. На основании «объединенной математической модели роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ» были рассчитаны данные «скрытого» периода роста отдаленных вторичных метастазов в зависимости от размеров первичной опухоли в соответствии с TNM-классификацией (от 7,5 мм до 47,5 мм). Полученные данные 10-летней выживаемости были сопоставлены данным «скрытого» периода роста отдаленных вторичных метастазов и изучены взаимосвязи между этими показателями.

2.6 Программная реализация

Для реализации решения предложенной Объединенной модели создано оригинальное программное средство на языке C++. Оно разработано в качестве фундамента для дальнейших исследований в области моделей развития РМЖ. Так, для последующего улучшения прогнозирования жизни больных РМЖ предусмотрено простое добавление новых параметров модели. Программное средство интегрировано с базой данных, накапливающей исходные данные и результаты прогнозирования.

2.7 Статистический анализ полученных данных

Статистический анализ полученных результатов проведён на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2013 и StatSoft Statistica 11. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивалось по знаку коэффициента корреляции Пирсона (r): (+) – прямая (положительная) и (-) – обратная (отрицательная). Сила корреляционной связи определялась по значению коэффициента корреляции (r): $0 < r \leq 0,2$ – очень слабая корреляция; $0,2 < r \leq 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < r \leq 0,7$ – средняя корреляция; $0,7 < r \leq 0,9$ – сильная корреляция; $0,9 < r \leq 1,0$ – очень сильная корреляция. Показатель считался значимыми при $p < 0,05$.

3 Результаты

В 2014 году S. Benzekry и соавт. [11] изучали рост первичной опухоли РМЖ в экспериментах на мышах. Работа содержит подробный анализ девяти классических математических моделей описания и предсказания роста опухоли и методики проведения экспериментального анализа. Продемонстрировано, что рост первичной опухоли РМЖ достоверно (excellent prediction scores $\geq 80\%$) описывают модель роста Гомперца и экспоненциальная модель роста [11]. Некоторыми недостатками модели Гомперца являются отсутствие возможности: а) определить, на каком этапе роста находится первичная опухоль и вторичные отдаленные метастазы; б) рассчитать период удвоения объема опухоли [3,8,11,23].

Предложенная «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ», построенная на базе экспоненциальной модели роста, хорошо описывает рост первичной опухоли и легко вписывается в классификацию РМЖ. При сопоставлении «объединенной математической модели роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ» и классификации РМЖ впервые было определено, что модель корректно описывает все размеры первичной опухоли в соответствии с выживаемостью больных раком молочной железы [1]. Известно, что после удаления первичной опухоли следует «скрытый» период роста вторичного отдаленного метастаза РМЖ. Из представленной модели становится понятной причина снижения 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от размеров первичной опухоли.

В 2002 году J.S. Michaelson и соавт. [29-31] выявили высокую отрицательную корреляцию между 15-летней выживаемостью больных РМЖ и размерами первичной опухоли РМЖ ($r = -0,98$; $p < 0,001$). То есть, чем больше размеры первичной опухоли РМЖ, тем меньше шансов у больных прожить 15 лет после удаления первичной опухоли. Аналогично [29-31] была установлена высокая положительная корреляция между вероятностью появления вторичных отдаленных метастазов и размерами первичной опухоли РМЖ ($r = +0,94$; $p < 0,001$). То есть, чем больше размеры первичной опухоли РМЖ, тем выше вероятность наличия вторичных отдаленных метастазов после удаления первичной опухоли.

Нами были сопоставлены данные по «скрытому периоду» роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ и по 15-летней выживаемости больных РМЖ, полученных из функции уравнения J.S. Michaelson и соавт. [29-31], и получили высокую положительную корреляцию между «скрытым периодом» роста вторичных отдаленных метастазов и 15-летней выживаемостью больных РМЖ ($r = +0,94$; $p < 0,001$), т.е. чем больше «скрытый период» роста вторичных отдаленных метастазов, тем больше шансов у больных прожить 15 лет после удаления первичной опухоли (рис. 2).

В 2010 году D. Holzel и соавт. [24] и J. Engel и соавт. [32-34] изучали на большой группе ($n=33475$) больных РМЖ 10- и 15-летнюю выживаемость (от даты постановки диагноза и удаления первичной опухоли) в зависимости от стадии РМЖ (критерий T – размеры первичной опухоли). Было

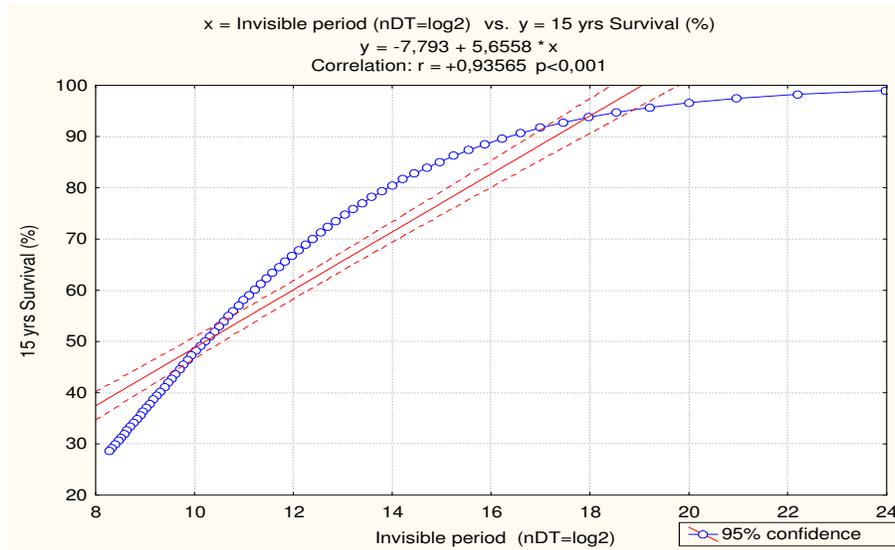


Рис. 2. Сильная положительная взаимосвязь между 15-летней выживаемостью (%) больных раком молочной железы и «скрытым периодом» роста вторичных отдаленных метастазов ($r = +0,94$; $p < 0,001$).

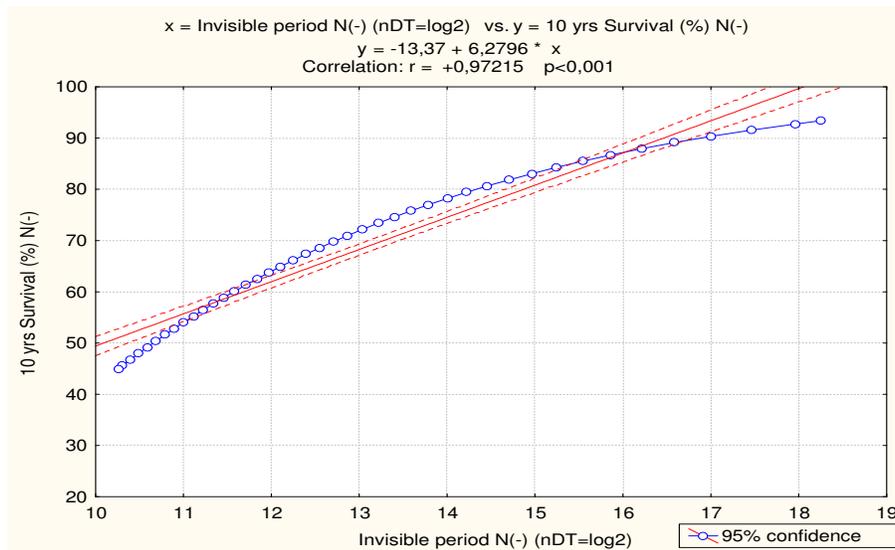


Рис. 3. Сильная положительная взаимосвязь между 10-летней выживаемостью (%) больных раком молочной железы и «скрытым периодом» роста вторичных отдаленных метастазов ($r = +0,97$; $p < 0,001$).

продемонстрировано, что с увеличением стадии (критерий T) 15-летняя выживаемость больных снижается. Но когда больных с разными стадиями сопоставили по дате возникновения вторичных отдаленных метастазов, то все различия исчезли.

Мы сопоставили данные по «скрытому периоду» роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ и по 10-летней выживаемости больных РМЖ, полученных из статьи D. Holzel и соавт. [24], и получили высокую положительную корреляцию между «скрытым периодом» роста вторичных отдаленных метастазов и 10-летней выживаемости больных РМЖ ($r = +0,97$; $p < 0,001$), т.е. чем больше «скрытый период» роста вторичных отдаленных метастазов, тем больше шансов у больных прожить 10 лет после удаления первичной опухоли (рис. 3).

4 Обсуждение

В 2002 году J.S. Michaelson и соавт. [29-31] установили высокую положительную корреляцию между риском появления вторичных отдаленных метастазов у больных РМЖ и размерами первичной опухоли РМЖ ($r = +0,94$; $p < 0,001$). То есть, чем больше размеры первичной опухоли РМЖ, тем выше риск возникновения вторичных отдаленных метастазов в течение 15 лет после удаления первичной опухоли. При размерах первичной опухоли 2 мм риск возникновения вторичных отдаленных метастазов в течение 15 лет составляет 1,5 %.

К тому же J.S. Michaelson и соавт. [29-31] установили высокую положительную корреляцию между 15-летней смертностью больных РМЖ и размерами первичной опухоли РМЖ ($r = +0,98$; $p < 0,001$). То есть, чем больше размеры первичной опухоли РМЖ, тем выше риск умереть в течение 15 лет после удаления первичной опухоли. При размерах первичной опухоли 2 мм риск умереть в течение 15 лет составляет 1%.

В 2013 году F.A. Coumans и соавт. [26] на большой группе больных РМЖ ($n = 38715$) исследовали влияние стадии РМЖ (дата постановки диагноза и удаления первичной опухоли) на риск возникновения метастазов. Было выявлено, что удаление первичной опухоли РМЖ размером менее 2,7 мм значительно снижает 5-летний риск возникновения метастазов (с 9,2% до 1,0%).

Это свидетельствует о том, что процесс метастазирования начинается из первичной опухоли размерами 1 мм, содержащей 10^6 опухолевых клеток, и соответствует 20 удвоению первичной опухоли РМЖ. Результаты согласуются с ранее опубликованными данными [4,5,11-22,24,26-28].

Представленная «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» позволяет объяснить причину различий связей между 10-летней выживаемостью и датой постановки диагноза (дата удаления первичной опухоли), и между 10-летней выживаемостью и датой постановки диагноза вторичных отдаленных метастазов [24,32,33,34]. В первом случае имеется «скрытый период» роста

плюс «видимый период» роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ, во втором случае – только «видимый период» роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ [24,32-34].

Важно заметить, что «объединенная математическая модель «полной естественной истории» роста первичной опухоли (критерий Т) и вторичных отдаленных метастазов (критерий М1) РМЖ» может быть использована как стандарт для определения эффективности проводимого индивидуально-го лечения для каждого больного. Если наблюдается увеличение продолжительности выживаемости конкретного больного, то можно констатировать положительный эффект проводимого лечения. Аналогично, при сокращении продолжительности выживаемости конкретного больного, можно увидеть отрицательный эффект проводимого лечения. Следовательно, индивидуальный подход к лечению позволит повысить реальную эффективность проводимого лечения у больного РМЖ.

Анализ «скрытого периода» роста вторичных отдаленных метастазов РМЖ помогает понять причину различий 10-15-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от стадии РМЖ (критерий М). «Объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» корректно оценивает продолжительность выживаемости внутри каждой группы больных, имеющих одинаковую стадию РМЖ. Это позволяет прогнозировать будущее больных РМЖ на этапе удаления и лечения первичной опухоли. Дополнительно, «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» позволяет: 1) определить различные критические периоды роста первичной опухоли (период появления первой опухолевой клетки и т.д.) и вторичных метастазов (период появления «видимых» метастазов размерами более 5-10 мм и т.д.); 2) выявить группы больных РМЖ с высоким (в течение 1-5 лет), умеренным (в течение 5-10 лет) и низким риском (в течение 10-15 лет) появления вторичных метастазов.

5 Заключение

Предложенная «Объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» достоверно описывает рост первичной опухоли у больных со стадиями IA, IIA, IIB, IIIB (T1-4N0M0), не имеющих метастазов в лимфатических узлах (N0), а также облегчает понимание периода возникновения и формирования вторичных отдаленных метастазов (M1).

Объединенная модель корректно описывает: период роста первичной опухоли и вписывается в классификацию РМЖ (критерий Т), а также период роста вторичных метастазов и 10-15-летнюю выживаемость больных РМЖ в зависимости от стадии РМЖ (критерий М).

Для Объединенной модели были определены критические периоды роста первичной опухоли и вторичных метастазов, влияющие на прогноз жизни больных РМЖ, а так же были выявлены границы применимости.

Апробируя данную модель и реализующее её программное средство на небольшом объеме клинических данных, было выявлено, что Объединенная модель обладает предсказательной способностью, превышающей таковую у ранее известных моделей. В дальнейших исследованиях предполагается апробация Объединенной модели на больших массивах клинических данных, расширение границ применимости, интеграция программной реализации с другими программными средствами анализа медицинских данных в онкологии.

Список литературы

- [1] Shah, R., Rosso, K., Nathanson, S.D.: *Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer*. World. J. Clin. Oncol. 5(3), 283–298 (2014)
- [2] Bloom, H.J., Richarson, W.W., Harries, E.J.: *Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy*. Br. Med. J. 2(5299), 213-221 (1962)
- [3] Rodriguez-Brenes, I.A., Komarova, N.L., Wodarz D.: *Tumor growth dynamics: insights into evolutionary processes*. Trends. Ecol. Evol. 28(10), 597-604 (2013)
- [4] Collins, V.P., Loeffler, R.K., Tivey, H.: *Observations on growth rates of human tumors*. Am. J. Roentgen. 76(5), 988-1000 (1956)
- [5] Schwartz, M.: *A biomathematical approach to clinical tumour growth*. Cancer. 14, 1272-1294 (1961)
- [6] von Bertalanffy, L.: *Quantitative laws in metabolism and growth*. Q. Rev. Biol. 32(3), 217-231 (1957)
- [7] Laird, A.K.: *Dynamics of tumor growth*. Br. J. Cancer. 18(3), 490-502 (1964)
- [8] Laird, A.K.: *Dynamics of tumour growth: comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell*. Br. J. Cancer. 19(2), 278-291 (1965)
- [9] Spratt, J.A., von Fournier, D., Spratt, J.S., Weber, E.E.: *Decelerating growth and human breast cancer*. Cancer. 71(6), 2013-2019 (1993)
- [10] Spratt, J.A., von Fournier, D., Spratt, J.S., Weber, E.E.: *Mammographic assessment of human breast cancer growth and duration*. Cancer. 71(6), 2020-2026 (1993)
- [11] Benzekry, S., Lamont, C., Beheshti, A., Tracz, A., Ebos, J.M., Hlatky, L., Hahnfeldt, P.: *Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth*. PLoS. Comput. Biol. 10(8), e1003800, doi: 10.1371/journal.pcbi.1003800 (2014)
- [12] Lee, Y.T., Spratt, J.S.Jr.: *Rate of growth of soft tissue metastases of breast cancer*. Cancer. 29(2), 344-348 (1972)
- [13] Pearlman, A.W.: *Breast cancer: Influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation*. Cancer. 38(4), 1826-1833 (1976)
- [14] Gullino, P.M.: *Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis*. Cancer. 39(6 Suppl), 2697-2703 (1977)
- [15] von Fournier, D.V., Weber, E., Hoeffken, W., Bauer, M., Kubli, F., Barth, V.: *Growth rate of 147 mammary carcinomas*. Cancer. 45(8), 2198-2207 (1980)
- [16] Koscielny, S., Tubiana, M., Valleron, A.-J.: *A simulation model of the natural history of human breast cancer*. Br. J. Cancer. 52(4), 515-524 (1985)
- [17] Koscielny, S., Le, M.G., Tubiana, M.: *The natural history of human breast cancer. The relationship between involvement of axillary lymph nodes and the initiation of distant metastases*. Br J Cancer. 59(5), 775-782 (1989)

- [18] Tubiana, M., Courdi, A.: *Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and long-term survival*. Radiother. Oncol. 15(1), 1-18 (1989)
- [19] Moiseenko, V.M.: *The natural history of breast cancer growth*. Pract. Oncol. 3(1), 6-14 (2002) (in Russian)
- [20] Friberg, S.: *On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making*. J. Oncol. 55(1), 1-22 (2005)
- [21] Lin, R.S., Plevritis, S.K.: *Comparing the benefits of screening for breast cancer and lung cancer using a novel natural history model*. Cancer. Causes. Control. 23(1), 175-185 (2012)
- [22] Molina-Pena, R., Alvarez, M.M.: *A simple mathematical model based on the cancer stem cell hypothesis suggests kinetic commonalities in solid tumor growth*. PLoS. One. 7(2): e26233, doi: 10.1371/journal.pone.0026233, (2012)
- [23] Norton, L.: *A Gompertzian model of human breast cancer growth*. Cancer. Res. 48(24 Pt 1), 7067-7071 (1988)
- [24] Hölzel, D., Eckel, R., Emeny, R.T., Engel, J.: *Distant metastases do not metastasize*. Cancer . Metastasis. Rev. 29(4), 737-750 (2010)
- [25] Weedon-Fekjaer, H., Lindqvist, B.H., Vatten, L.J., Aalen, O.O., Tretli, S.: *Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data*. Breast. Cancer. Res. 10(3), R41 1-13 (2008)
- [26] Coumans, F.A., Siesling, S., Terstappen, L.W.: *Detection of cancer before distant metastasis*. BMC. Cancer. 13 (283), 1-12 (2013)
- [27] Clare, S.E., Nakhlis, F., Panetta, J.C.: *Molecular biology of breast cancer metastasis. The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer*. Breast. Cancer. Res. 2(6), 430-435 (2000)
- [28] Withers, H.R., Lee, S.P.: *Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases*. Semin. Radiat. Oncol. 16(2), 111-119 (2006)
- [29] Michaelson, J.S., Silverstein, M., Wyatt, J., Weber, G., Moore, R., Halpern, E., Kopans, D.B., Hughes, K.: *Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size*. Cancer. 95(4), 713-723 (2002)
- [30] Michaelson, J.S., Silverstein, M., Sgroi, D., Cheongsiatmoy, J.A., Taghian, A., Powell, S., Hughes, K., Comegno, A., Tanabe, K.K., Smith, B.: *The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality*. Cancer. 98(10), 2133-2143 (2003)
- [31] Michaelson, J.S., Chen, L.L., Silverstein, M.J., Cheongsiatmoy, J.A., Mihm, M.C.Jr., Sober, A.J., Tanabe, K.K., Smith, B.L., Younger, J.: *Why cancer at the primary site and in the lymph nodes contributes to the risk of cancer death*. Cancer. 115(21), 5084-5094 (2009)
- [32] Klein, C.A., Hölzel, D.: *Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet single cell genomics*. Cell. Cycle. 5(16), 1788-1798 (2006)
- [33] Engel, J., Eckel, R., Kerr, J., Schmidt, M., Fürstenberger, G., Richter, R., Sauer, H., Senn, H.J., Hölzel, D.: *The process of metastasisation for breast cancer*. Eur. J. Cancer. 39(12), 1794-1806 (2003)
- [34] Engel, J., Eckel, R., Aydemir, U., Aydemir, S., Kerr, J., Schlesinger-Raab, A., Dirschedl, P., Hölzel, D.: *Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55(5), 1186-1195 (2003)