

# Объединенная математическая модель роста первичной опухоли и первичных метастазов рака молочной железы (IV стадия РМЖ)

Тюрюмина Э.Я.

Национальный исследовательский университет  
«Высшая школа экономики», Москва  
etyuryumina@hse.ru

Незнанов А.А.

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

## Аннотация

Работа посвящена математическому моделированию развития опухолевого процесса рака молочной железы (РМЖ). Предложена новая «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и первичных метастазов РМЖ» («Consolidated mathematical growth Model of the IV stage of the breast cancer», сокр. CoMIV), основанная на «объединенной модели роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» («Consolidated mathematical growth Model of the Primary tumor and the Secondary distant metastases», сокр. CoMPaS). CoMIV корректно описывает как рост первичной опухоли (вписывается в классификацию РМЖ по критерию T), так и критерий M1 – IV стадия, то есть рост первичных отдаленных метастазов. Предложенная модель и реализующее программное средство описывают опухолевый процесс на IV стадии и повышают точность прогнозирования развития РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, первичная опухоль, первичные метастазы, выживаемость, математическая модель.

## 1. Введение

### 1.1. Актуальность

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 [27].

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].

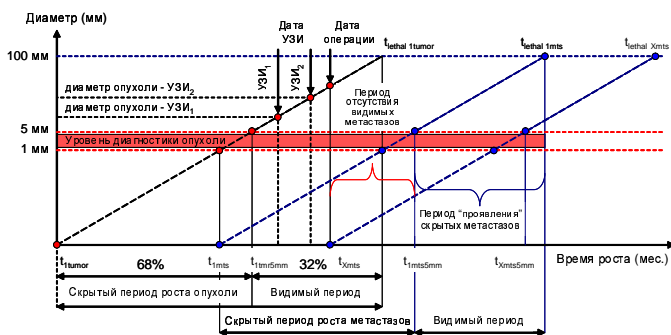
Математическое моделирование играет очень важную роль в прогнозировании развития опухолевого процесса РМЖ. Построены различные классические математические модели, как для роста первичной опухоли, так и для роста вторичных метастазов [25].

### 1.2. Естественная история роста опухоли и ранее известные математические модели

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 [4,26]. Период удвоения объема опухоли содержит равные интервалы времени [4,5]. В 1957 году L. von Bertalanffy [31] предложил модель роста опухоли РМЖ в зависимости от ее метаболизма и размера. В 1964 году А.К. Laird [15,16] предложил описывать рост первичной опухоли РМЖ с использованием модели Гомперца. В 1993 году J.A. Spratt и соавт. [28,29] 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. В работе [36] нами рассмотрены выше указанные модели, описаны их достоинства и недостатки.

В настоящее время экспоненциальную модель роста, модель роста Гомперца, модель роста фон Берталанфи и логистическую модель роста считают классическими математическими моделями роста первичной опухоли РМЖ [1]. Учитывая возможности и некоторые преимущества, классическую математическую экспоненциальную модель используют как для описания роста первичной опухоли, так и для роста вторичных отдаленных метастазов [9,10,17,18,22,30,35]. Реже для описания роста первичной опухоли или вторичных отдаленных метастазов РМЖ применяют модель роста Гомперца и логистическую модель роста [5,11,23,33]. В работе [36] нами проведен сравнительный анализ указанных моделей.

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) [36].



**Рис. 1.** Схематическое представление «полной естественной истории» роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ [4,9,13,18,26,30]. По оси «Y» – диаметр опухоли (мм); по оси «X» – время роста (мес.).

На графике:

- $t_{tumor}$  – время появления первой стволовой опухолевой клетки первичной опухоли;
- $t_{tumor5mm}$  – время появления «видимой» первичной опухоли размерами 5 мм в диаметре;
- $t_{lethal\ tumor}$  – время появления «летальной» первичной опухоли размерами 100 мм в диаметре;
- $t_{mts}$  – время появления первой метастатической опухолевой клетки РМЖ, совпадающей с периодом 20-го удвоения опухолевых клеток;
- $t_{mts5mm}$  – время появления первой «видимой» метастатической опухоли РМЖ размерами 5 мм в диаметре;
- $t_{lethal\ mts}$  – время появления первой «летальной» метастатической опухоли РМЖ размерами 100 мм в диаметре;

- $t_{Xmts}$  – время появления  $nXmts$  метастатической опухолевой клетки РМЖ, совпадающей с датой операции;
- $t_{Xmts5mm}$  – время появления  $nXmts$  «видимой» метастатической опухоли РМЖ размерами 5 мм в диаметре;
- $t_{lethal\ Xmts}$  – время появления  $nXmts$  «летальной» метастатической опухоли РМЖ размерами 100 мм в диаметре;
- $УЗИ_1$  – дата и размеры первого ультразвукового исследования первичной опухоли;
- $УЗИ_2$  – дата и размеры второго ультразвукового исследования первичной опухоли.

Соответственно, для комплексного описания «полной естественной истории» роста РМЖ разработана «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ» (CoMPaS). CoMPaS одновременно описывает рост первичной опухоли и рост вторичных отдаленных метастазов РМЖ в соответствии с патогистологической классификацией. CoMPaS помогает определять период продолжительности жизни и, тем самым, прогнозировать будущее больных уже на этапе удаления и лечения первичной опухоли РМЖ.

### 1.3. Патологоанатомическая классификация рака молочной железы

TMN классификация РМЖ [27]

TNM классификация РМЖ:

- критерий T ( $T_1 = 0.1\ d \leq 2\ \text{см}$ ,  $T_2 = 2\ d \leq 5\ \text{см}$ ,  $T_3 = d > 5\ \text{см}$ ,  $T_4 = c$  распространением) – размеры первичной опухоли;
- критерий N ( $N_0 = \text{нет}$ ,  $N_1 = 1-3$ ,  $N_2 = 4-9$ ,  $N_3 = 10$ ) – количество лимфатических узлов, пораженных метастазами;
- критерий M ( $M_0 = \text{нет}$ ,  $M_1 = \text{есть}$ ) – наличие метастазов в отдаленных органах (легкие, кости, печень, и т.д.).

TNM классификация РМЖ			
Стадия	Критерий T	Критерий N	Критерий M
I	T1	N0	M0
II	T1, T2	N0, N1	M0
III	T1, T2, T3, T4	N1, N2, N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1

Стадия IV (T1-4N1-3M1) РМЖ характеризуется тем, что наряду с наличием первичной опухоли (T1-4) в молочных железах имеются первичные метастазы в отдаленных органах (M1 – легкие, кости, печень, и т.д.) [8, 27]. 5-летняя выживаемость больных РМЖ со стадией IV (T1-4N1-3M1) самая низкая

среди всех больных РМЖ и составляет всего 20-25% [11]. К сожалению мы не нашли ни одной математической модели, которая бы описывала Стадию IV (T1-4N1-3M1) РМЖ, т.е. одновременный рост первичной опухоли и первичных отдаленных метастазов.

В 2015 году нами была представлена «Объединенная математическая модель роста рака молочной железы», корректно описывающая как рост первичной опухоли (критерий T), так и рост вторичных отдаленных метастазов (критерий M) [36]. Было решено определить возможности использования данной модели для математического моделирования Стадии IV (T1-4N1-3M1) РМЖ.

## 2. Материалы и методы

### 2.1. «Объединенная модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ»

В 2015 году [36] построена «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных метастазов РМЖ», основанная на экспоненциальной модели роста, состоит из системы нелинейных и линейных детерминированных уравнений [4,9,13,18,26,30].

Стволовая опухолевая клетка экспоненциально делится в течение определенного времени, т.е. 1 опухолевая клетка, потом 2 клетки, потом 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.

$$V_t = V_0 k_t, \quad (2)$$

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.

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

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.

$$DT = \frac{t \log 2}{\log \left( \frac{V_t}{V_0} \right)}, \quad (5)$$

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.

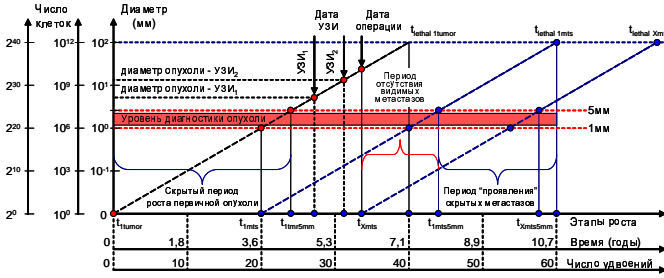
Разработанная в 2015 CoMPaS [36] описывает рост первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ, как единое целое, то есть как неделимый зависимый процесс. Как следствие, такая модель описывает известные клинические данные и обладает предсказательной способностью для более широкого класса заболеваний. При построении CoMPaS сделано несколько допущений, 1)-3) описаны в литературе [4,9,13,18,26,30]:

- 1) для описания «естественной» скорости роста первичной опухоли РМЖ используется экспоненциальная модель роста;
- 2) «естественная» скорость роста метастазов аналогична «естественной» скорости роста первичной опухоли;
- 3) период появления первой метастатической опухолевой клетки метастатической опухоли совпадает с датой 20 удвоения первичного РМЖ. 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 [36].

Для понимания «полной естественной истории» роста РМЖ были формализованы и 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.



**Рис. 2. Объединенная математическая модель роста первичной опухоли и вторичных отдаленных метастазов РМЖ (CoMPaS).**  
 По оси «Y» – диаметр опухоли (мм) в сопоставлении с количеством опухолевых клеток; по оси «X» – этапы и время роста (годы) в сопоставлении с числом удвоения объема опухоли. Обозначения как на рис. 1.1.

При сопоставлении CoMPaS и классификации РМЖ подтверждено, что модель корректно описывает все размеры первичной опухоли в соответствии с выживаемостью больных РМЖ (рис. 2) [1,36]

## 2.2. Определение периода удвоения объема первичных отдаленных метастазов РМЖ в зависимости от размеров первичной опухоли

Для расчетов периода удвоения объема метастатической опухоли РМЖ были адаптированы формулы из CoMPaS.

Период появления первой метастатической опухолевой клетки совпадает с датой 20 удвоения первичной опухоли РМЖ [36]. При Стадии IV (T1-4N1-3M1) РМЖ диагностируется и первичная опухоль и первичный отдаленный метастаз. Это возможно только при условии, что скорость роста первичного отдаленного метастаза будет больше скорости роста первичной опухоли.

Определение числа удвоений для первичного отдаленного метастаза из CoMPaS:

$$PMts_{\log(V)} = PT_{\log(V)} - 20, \quad (6)$$

где  $PT_{\log(V)}$  – число удвоений для первичной опухоли;

$PMts_{\log(V)}$  – число удвоений для первичного отдаленного метастаза.

Определение корректирующего коэффициента ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ по отношению к скорости роста первичной опухоли:

$$K_{PMts} = \frac{PT_{\log(V)}}{PMts_{\log(V)}}, \quad (7)$$

Определение периода удвоения объема первичных отдаленных метастазов ( $TVDT_{PMts}$ ) РМЖ по отношению к периоду удвоения объема первичной опухоли ( $TVDT_{PT}$ ):

$$TVDT_{PMts} = \frac{TVDT_{PT}}{K_{PMts}}. \quad (8)$$

На основании адаптированных формул были рассчитаны число удвоений для первичного отдаленного метастаза РМЖ в зависимости от размеров первичной опухоли, корректирующий коэффициент увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ по отношению к скорости роста первичной опухоли и период удвоения объема первичных отдаленных метастазов РМЖ.

Данные о среднем диаметре первичной опухоли на момент операции для каждой стадии (pT1, pT2, pT3 и pT4) собраны из табл. 1, представленной в статье J. Engel и соавт. [8]. Минимальный и максимальный размеры первичной опухоли соответствуют диапазону критерия T для данной стадии [27]. Периоды удвоения объема первичной опухоли РМЖ в зависимости от размеров первичной опухоли для каждой стадии (pT1, pT2, pT3 и pT4) были рассчитаны из данных рис. 6, представленного в работах D. Holzel и соавт. [11]. Три размера первичных отдаленных метастазов на момент операции взяты как минимальный диаметр (5 мм), промежуточный диаметр (от 4,5 мм до 40 мм) и максимальный диаметр (50 мм), что позволило учесть весь диапазон размеров.

## 2.3. Программная реализация

Для реализации решения предложенной CoMPaS создано оригинальное программное средство на языке Swift. 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.

### 3. Результаты

Используя CoMPaS и адаптированные формулы, построена «объединенная математическая модель роста первичной опухоли и первичных метастазов РМЖ» (CoMIV) у больных с IV стадией РМЖ (рис. 3.1) [1,36]:

- хотя, объектом исследования, как и ранее, является РМЖ, модель акцентируется на IV стадии;
- для учета специфики IV стадии предложены корректирующие коэффициенты ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ для больных с IV стадией РМЖ (критерий M1 – IV стадия) в зависимости от размеров первичной опухоли (критерий T – pT1a, pT1b, pT1c, pT2 и pT3-4);
- при сопоставлении с классификацией РМЖ выявлено, что CoMIV корректно описывает все размеры первичной опухоли в соответствии с выживаемостью больных РМЖ.

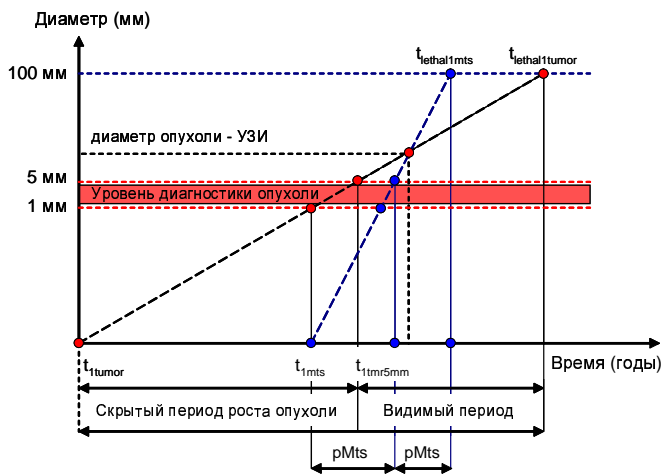


Рис. 3. Схематическое представление «полной естественной истории» роста первичной опухоли и первичных отдаленных метастазов РМЖ [4,9,13,18,26,30]. По оси «Y» – диаметр опухоли (мм); по оси «X» – время роста (годы).

На графике:

- $t_{1mr}$  – время появления первой стволовой опухолевой клетки первичной опухоли;
- $t_{1mr5mm}$  – время появления «видимой» первичной опухоли размерами 5 мм в диаметре;
- $t_{lethal\ 1umor}$  – время появления «летальной» первичной опухоли размерами 100 мм в диаметре;
- $t_{1mts}$  – время появления первой метастатической опухолевой клетки РМЖ, совпадающей с периодом 20-го удвоения опухолевых клеток;

- $t_{1mts5mm}$  – время появления первой «видимой» метастатической опухоли РМЖ размерами 5 мм в диаметре;
- $t_{lethal\ 1mts}$  – время появления первой «летальной» метастатической опухоли РМЖ размерами 100 мм в диаметре;
- УЗИ – размеры первичной опухоли при ультразвуковом исследовании.

Далее представлены результаты решения модели CoMIV для различных стадий (критерий T по TNM) по данным CoMPaS. **T1, T2, T3, T4, N1, N2, N3, M1** – критерии из классификации TNM и зависят от размеров первичной опухоли [27]. Данные в строках **1** и **3** получены из таблиц [8, 11].

У больных РМЖ со стадией pT1a ( $1\text{ мм} < d \leq 5\text{ мм}$ ) первичные отдаленные метастазы размерами от 5 мм до 50 мм (критерий M1 – IV стадия) могут сформироваться при корректирующем коэффициенте ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ равном 3,90 – 5,34 (табл. 3.1, рис. 3.1).

Таблица 3.1

	Стадия	pT1aN1-3M1		
1	Размер первичной опухоли (мм) на момент операции (минимальный, средний и максимальный диаметр)	5,0	4,5	5,0
2	Число удвоений для первичной опухоли ( $PT_{log(V)}$ )	26,9	26,4	26,9
3	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичной опухоли ( $TVDT_{PT}$ )	80,0	80,0	80,0
4	Размер первичных отдаленных метастазов (мм) на момент операции (минимальный, промежуточный и максимальный диаметр)	5,0	7,0	50,0
5	Число удвоений для первичных отдаленных метастазов на момент операции ( $PMts_{log(m)}$ )	26,9	28,4	36,9
6	Коэффициент увеличения скорости роста ( $K_{PMts}$ ) для первичных отдаленных метастазов	3,9	4,4	5,3
7	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичных отдаленных метастазов ( $TVDT_{PMts}$ )	20,5	18,1	15,0

У больных РМЖ со стадией pT1b ( $5 \text{ мм} < d \leq 10 \text{ мм}$ ) первичные отдаленные метастазы размерами от 5 мм до 50 мм (критерий M1 – IV стадия) могут сформироваться при корректирующем коэффициенте ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ равном 3,72 – 3,90 (табл. 3.2, рис. 3.1).

Таблица 3.2

Стадия		pT1bN1-3M1		
1	Размер первичной опухоли (мм) на момент операции (минимальный, средний и максимальный диаметр)	5,0	8,5	10,0
2	Число удвоений для первичной опухоли ( $PT_{log(V)}$ )	26,9	29,2	29,0
3	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичной опухоли ( $TVDTP_T$ )	75,0	75,0	75,0
4	Размер первичных отдаленных метастазов (мм) на момент операции (минимальный, промежуточный и максимальный диаметр)	5,0	15,0	50,0
5	Число удвоений для первичных отдаленных метастазов на момент операции ( $PMts_{log(m)}$ )	26,9	31,7	36,9
6	Коэффициент увеличения скорости роста ( $K_{PMts}$ ) для первичных отдаленных метастазов	3,9	3,4	3,7
7	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичных отдаленных метастазов ( $TVDTP_{Mts}$ )	19,2	21,8	20,1

У больных РМЖ со стадией pT1c ( $10 \text{ мм} < d \leq 20 \text{ мм}$ ) первичные отдаленные метастазы размерами от 5 мм до 50 мм (критерий M1 – IV стадия) могут сформироваться при корректирующем коэффициенте ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ равном 2,72 – 2,86 (табл. 3.3, рис. 3.1).

Таблица 3.3

Стадия		pT1cN1-3M1		
1	Размер первичной опухоли (мм) на момент операции (минимальный, средний и максимальный диаметр)	10,0	15,1	20,0
2	Число удвоений для первичной опухоли ( $PT_{log(V)}$ )	29,9	31,7	32,9
3	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичной опухоли ( $TVDTP_T$ )	70,0	70,0	70,0
4	Размер первичных отдаленных метастазов (мм) на момент операции (минимальный, промежуточный и максимальный диаметр)	5,0	18,0	50,0
5	Число удвоений для первичных отдаленных метастазов на момент операции ( $PMts_{log(m)}$ )	26,9	32,4	36,9
6	Коэффициент увеличения скорости роста ( $K_{PMts}$ ) для первичных отдаленных метастазов	2,7	2,8	2,9
7	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичных метастазов ( $TVDTP_{Mts}$ )	25,8	25,2	24,5

У больных РМЖ со стадией pT2 ( $20 \text{ мм} < d \leq 50 \text{ мм}$ ) первичные отдаленные метастазы размерами от 5 мм до 50 мм (критерий M1 – IV стадия) могут сформироваться при корректирующем коэффициенте ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ равном 2,09 – 2,28 (табл. 3.4, рис. 3.1).

Таблица 3.4

Стадия		pT2N1-3M1		
1	Размер первичной опухоли (мм) на момент операции (минимальный, средний и максимальный диаметр)	20,0	28,5	50,0
2	Число удвоений для первичной опухоли ( $PT_{log(V)}$ )	32,9	34,4	36,9
3	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичной опухоли ( $TVDTP_T$ )	65,0	65,0	65,0
4	Размер первичных отдаленных метастазов (мм) на момент операции (минимальный, промежуточный и максимальный диаметр)	5,0	20,0	50,0
5	Число удвоений для первичных отдаленных метастазов на момент операции ( $PMts_{log(m)}$ )	26,9	32,9	36,9
6	Коэффициент увеличения скорости роста ( $K_{PMts}$ ) для первичных отдаленных метастазов	2,1	2,3	2,2
7	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичных отдаленных метастазов ( $TVDTP_{Mts}$ )	31,2	28,4	29,7

У больных РМЖ со стадией pT3-4 ( $d > 50 \text{ мм}$ ) первичные отдаленные метастазы размерами от 5 мм до 50 мм (критерий M1 – IV стадия) могут сформироваться при корректирующем коэффициенте ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ равном 1,59 – 2,01 (табл. 3.5, рис. 3.1).

Таблица 3.5

Стадия		pT3N1-3M1		
1	Размер первичной опухоли (мм) на момент операции (минимальный, средний и максимальный диаметр)	50,0	64,6	70,0
2	Число удвоений для первичной опухоли ( $PT_{log(V)}$ )	36,9	38,0	38,3
3	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичной опухоли ( $TVDTP_T$ )	60,0	60,0	60,0
4	Размер первичных отдаленных метастазов (мм) на момент операции (минимальный, промежуточный и максимальный диаметр)	5,0	40,0	50,0
5	Число удвоений для первичных отдаленных метастазов на момент операции ( $PMts_{log(m)}$ )	26,9	35,9	36,9
6	Коэффициент увеличения скорости роста ( $K_{PMts}$ ) для первичных отдаленных метастазов	1,60	1,99	2,01
7	Период удвоения опухолевых клеток (дни) для первичных отдаленных метастазов ( $TVDTP_{Mts}$ )	37,7	30,1	29,8

С использованием CoMIV впервые определены варианты корректирующих коэффициентов ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ (критерий M1 – IV стадия) по отношению к скорости роста первичной опухоли РМЖ зависимости от стадии и размера первичной опухоли (критерий T) (табл. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 и 3.5).

Чем больше корректирующий коэффициент ( $K_{PMts}$ ) увеличения скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ по отношению к скорости роста первичной опухоли РМЖ, тем короче период удвоения опухолевых клеток для первичных отдаленных метастазов ( $TVD T_{PMts}$ ), меньше продолжительность жизни больных РМЖ и хуже прогноз (табл. 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 и 3.5).

Реализацией решений предложенной CoMIV дополнено оригинальное программное средство на языке Swift, ранее содержащее реализацию решений только для CoMPaS.

#### 4. Обсуждение

Развитию злокачественной опухоли могут способствовать различные формы генетической нестабильности и увеличение скорости мутаций. Исследователи наблюдали различные скорости развития новообразований и, соответственно, пытались описать данные в своих статьях [3-5,9-11,13,14,17,18,22,24,26,30,32-35].

В 1985 г. S. Koscielny и соавт. [13] продемонстрировали, что скорость роста вторичных отдаленных метастазов в 2.2 раза больше «естественной» скорости роста первичной опухоли РМЖ.

Позднее в 1989 г. M. Tubiana и соавт. [30] высказал предположение, что имеются медленно растущие и быстрорастущие опухоли РМЖ и, как следствие, скорость роста вторичных отдаленных метастазов может быть аналогичной или больше «естественной» скорости роста первичной опухоли РМЖ.

Лишь через 17 лет в 2006 году H.R. Withers и S.P. Lee [34] представили интересную гипотезу с экспоненциальной моделью роста, позволяющую в теории моделировать развитие первичной опухоли и метастазов в зависимости от соотношения их скоростей роста. Авторы попытались обобщить имеющиеся данные по скорости увеличения метастазов и построить модель кинетики роста вторичных отдаленных метастазов.

Далее в 2013 году F.A. Coumans и соавт. [5] 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%).

Из выше описанного и ранее проведенного анализа в [36] следует, что:

- процесс метастазирования начинается из первичной опухоли размерами 1 мм, содержащей  $10^6$  опухолевых клеток, и соответствует 20 удвоению первичной опухоли РМЖ;
- время жизни обратно пропорционально как диаметру первичной опухоли, так и числу пораженных лимфатических узлов;
- у больных РМЖ со стадией T1-4N1-3M1 (критерий M1 – IV стадия) скорость роста первичных отдаленных метастазов должна быть больше «естественной» скорости роста первичной опухоли РМЖ (рис. 3.1);
- вовлечение в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов дополнительно усложняет модель и является целью будущих исследований.

Таким образом, описав формулами выявленные зависимости, учеными не вычислено значений коэффициентов необходимых для того, чтобы формулы стали инструментом прогнозирования времени жизни. К сожалению, в доступной нам литературе мы не смогли найти математическую модель одновременно описывающую рост первичной опухоли и рост первичных отдаленных метастазов у больных с IV стадией РМЖ.

Впервые, основываясь на CoMPaS, рассчитаны варианты корректирующих коэффициентов ( $K_{PMts}$ ) скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ (критерий M1 – IV стадия) по отношению к скорости роста первичной опухоли РМЖ в зависимости от стадии и размера первичной опухоли (критерий T).

Увеличение скорости роста первичных отдаленных метастазов РМЖ по отношению к скорости роста первичной опухоли сопровождается укорочением периода удвоения опухолевых клеток для первичных отдаленных метастазов, уменьшением продолжительности жизни больных РМЖ и как следствием ухудшением прогноза для жизни больных РМЖ [9,13,14,18,24,26,30,32,34,35].

Впервые на CoMIV показано, как может меняться скорость роста первичных отдаленных метастазов РМЖ (критерий M1 – IV стадия) по отношению к скорости роста первичной опухоли РМЖ в зависимости от стадии и размера первичной опухоли (критерий T).

Важно заметить, что CoMIV может быть использована как стандарт для определения эффективности проводимого индивидуального лечения для каждого больного на IV стадии. Если наблюдается увеличение продолжительности жизни кон-

кретного больного, то можно констатировать положительный эффект проводимого лечения. Аналогично, при сокращении продолжительности жизни конкретного больного, можно увидеть отрицательный эффект проводимого лечения. Следовательно, индивидуальный подход к лечению позволит повысить реальную эффективность проводимого лечения у данного больного РМЖ.

Дополнительно, CoMIV позволяет определить различные критические периоды роста первичной опухоли (период появления первой опухолевой клетки и т.д.) и первичных отдаленных метастазов (период роста первичных отдаленных метастазов размерами более 5-10 мм и т.д.).

На полученных данных с использованием CoMIV впервые построена «полная естественная история» роста первичной опухоли и первичных отдаленных метастазов РМЖ для любого размера первичной опухоли.

## Заключение и планы на будущее

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

CoMIV корректно описывает (T1-4N1-3M1 – IV стадия): 1) период роста первичной опухоли и вписывается в классификацию РМЖ (критерий T); 2) период роста первичных отдаленных метастазов и 5-10-летнюю выживаемость больных РМЖ с IV стадией [36].

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

В дальнейших исследованиях предполагается апробация CoMIV на больших массивах клинических данных и статистическая обработка. Расширение границ применимости CoMIV до вовлечения регионарных лимфатических узлов. Интеграция программной реализации с другими программными средствами анализа медицинских данных в онкологии.

## Список литературы

[1] 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. Vol. 10(8), 2014, available at <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003800>.

[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. Vol. 2(5299), 1962, pp. 213–221.

[3] 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. Vol. 2(6), 2000, pp. 430-435.

[4] Collins, V.P., Loeffler, R.K., Tivey, H.: *Observations on growth rates of human tumors.* // Am J Roentgen. Vol. 76(5), 1956, pp. 988–1000.

[5] Coumans, F.A., Siesling, S., Terstappen, L.W.: *Detection of cancer before distant metastasis.* // BMC Cancer. Vol. 13(283), 2013, pp. 1-12.

[6] Engel, J., Eckel, R., Kerr, J. et al.: *The process of metastasis for breast cancer.* // Eur J Cancer. Vol. 39(12), 2003, pp. 1794-1806.

[7] 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. Vol. 55(5), 2003, pp. 1186–1195.

[8] Engel, J., Emeny, R.T., Hölzel, D. *Positive lymph nodes do not metastasize. Cancer Metastasis.* // Rev. Vol. 31(1-2), 2012, pp. 235-246.

[9] Friberg, S.: *On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making.* // J Oncol. Vol. 55(1), 2005, pp. 1-22.

[10] Gullino P.M.: *Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis.* // Cancer. Vol. 39(6 Suppl), 1977, pp. 2697-2703.

[11] Hölzel, D., Eckel, R., Emeny, R.T., Engel, J.: *Distant metastases do not metastasize.* // Cancer Metastasis Rev. Vol. 29(4), 2010, pp. 737-750.

[12] Klein, C.A., Hölzel, D.: *Systemic cancer progression and tumor dormancy: mathematical models meet single cell genomics.* // Cell Cycle. Vol. 5(16), 2006, pp. 1788-98.

[13] Koscielny, S., Tubiana, M., Valleron, A.-J.: *A simulation model of the natural history of human breast cancer.* // Br J Cancer. Vol. 52(4), 1985, pp. 515-524.

[14] 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. Vol. 59(5), 1989, pp. 775-782.

[15] Laird, A.K.: *Dynamics of tumor growth.* // Br J Cancer. Vol. 18(3), 1964, pp. 490-502.

[16] Laird, A.K.: *Dynamics of tumour growth: comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell.* // Br J Cancer. Vol. 19(2), 1965, pp. 278-291.

[17] Lee YT, Spratt JS Jr.: *Rate of growth of soft tissue metastases of breast cancer.* // Cancer. Vol. 29(2), 1972, pp. 344-348.

[18] Lin RS, Plevritis SK.: *Comparing the benefits of*



- screening for breast cancer and lung cancer using a novel natural history model.* // *Cancer Causes Control.* Vol. 23(1), 2012, pp. 175-185.
- [19] 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.* Vol. 95(4), 2002, pp. 713-723.
- [20] 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.* Vol. 98(10), 2003, pp. 2133-2143.
- [21] Michaelson J.S., Chen L.L., Silverstein M.J., et al.: *Why cancer at the primary site and in the lymph nodes contributes to the risk of cancer death.* // *Cancer.* Vol. 115(21), 2009, pp. 5084-5094.
- [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.* Vol. 7(2), 2012, available at <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0026233>.
- [23] Norton, L.: *A Gompertzian model of human breast cancer growth.* // *Cancer Res.* Vol. 48(24), 1988, pp. 7067-7071.
- [24] Pearlman A.W.: *Breast cancer: Influence of growth rate on prognosis and treatment evaluation.* // *Cancer* Vol. 38(4), 1976, pp. 1826-1833.
- [25] Rodriguez-Brenes, I.A., Komarova, N.L., Wodarz D.: *Tumor growth dynamics: insights into evolutionary processes.* // *Trends Ecol Evol.* Vol. 28(10), 2013, pp. 597-604.
- [26] Schwartz, M.: *A biomathematical approach to clinical tumour growth.* // *Cancer.* Vol. 14, 1961, pp. 1272-1294.
- [27] Shah, R., Rosso, K., Nathanson, S.D.: *Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer.* // *World J Clin Oncol.* Vol. 5(3), 2014, pp. 283-298.
- [28] Spratt, J.A., von Fournier, D., Spratt, J.S., Weber, E.E.: *Decelerating growth and human breast cancer.* // *Cancer.* Vol. 71(6), 1993, pp. 2013-2019.
- [29] Spratt, J.A., von Fournier, D., Spratt, J.S., Weber, E.E.: *Mammographic assessment of human breast cancer growth and duration.* // *Cancer.* Vol. 71(6), 1993, pp. 2020-2026.
- [30] Tubiana, M., Courdi, A.: *Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and long-term survival.* // *Radiother Oncol.* Vol. 15(1), 1989, pp. 1-18.
- [31] von Bertalanffy, L.: *Quantitative laws in metabolism and growth.* // *Q Rev Biol.* Vol. 32(3), 1957, pp. 217-231.
- [32] von Fournier, D.V., Weber, E., Hoeffken, W., Bauer, M., Kubli, F., Barth, V.: *Growth rate of 147 mammary carcinomas.* // *Cancer.* Vol. 45(8), 1980, pp. 2198-2207.
- [33] 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.* Vol. 10(3), R41, 2008, pp. 1-13.
- [34] Withers, H.R., Lee, S.P.: *Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases.* // *Semin Radiat Oncol.* Vol. 16(2), 2006, pp. 111-119.
- [35] Моисеенко, В.М.: *Естественная история роста рака молочной железы.* // *Практическая онкология.* Т3 (№1), 2002, pp. 6-14.
- [36] Тюрюмина, Э.Я., Незнанов, А.А.: *Объединенная математическая модель роста рака молочной железы.* // В сб. «39-я междисциплинарная школа-конференция «Информационные технологии и системы»». Springer, 2015, pp. 38-51.