

УДК 001.891.57

## **Математическое моделирование динамики метастазирования опухолей\***

Гончарова А.Б., Колпак Е.П., Виль М.Ю.

Санкт-Петербургский государственный университет

*Аннотация:* Процесс распространения опухоли по пораженному органу представляет собой интерференционную конкуренцию опухолевых и здоровых клеток и учитывает ангиогенез опухоли. Представлено расширение построенной модели, основанное на компартментном моделировании, которое имитирует способность злокачественных опухолей к метастазированию и образованию новых очагов поражения. Предполагается, что вторичные опухоли обладают теми же свойствами, что и первичное поражение. В модели с метастазированием рассматриваются два варианта доставки лечения: осуществление постоянного непрерывного лечения и осуществление дискретной доставки лекарств с использованием повторных или запланированных доз. В обеих моделях лечения предполагается, что лекарства потребляются только для подавления злокачественных клеток, а их побочными эффектами пренебрегают. Результаты имитационного моделирования с метастазированием проведены в приложении MATLAB SimBiology Model Analyzer.

*Ключевые слова:* раковое заболевание, ангиогенез, метастазы, модель лечения, MATLAB SimBiology, математическое моделирование, компартмент-модель.

### **1. Введение**

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, рак является второй по частоте причиной смерти в мире, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям. В 2020 году во всем мире было зарегистрировано более 19 миллионов новых случаев рака и почти 10 миллионов смертей, вызванных раком. Между тем, если нынешние тенденции сохранятся, ожидается, что к 2040 году число новых случаев рака в год возрастет до 28 миллионов, что на 47 % больше, чем в 2020 году [1]. В борьбе с раком важны не только ранняя диагностика и своевременная эффективная медицинская помощь пациенту, но и прогнозирование динамики заболевания. Для этой цели используются математические модели заболеваний с последующим имитационным моделированием [2]. Вводя контроль в виде функции, описывающей лечение (например, введение лекарственного средства) в модель заболевания [3], можно оценить его эффективность, рассчитать необходимые дозировки, спрогнозировать влияние лечения на опухоль и сократить время на доклинические исследования новых лекарств и методов лечения.

### **2. Материалы и методы**

Для оценки адекватности построенной модели, сопоставления результатов ее моделирования со статистическими данными, а также анализа построенных моделей используются программные средства, специально разработанные для этих целей. Од-

---

\*Работа выполнена при поддержке Санкт-Петербургского государственного университета, идентификатор проекта: 94062114

ним из таких инструментов является программное обеспечение MATLAB SimBiology, которое предоставляет приложения и программные инструменты для моделирования и анализа динамических систем, уделяя особое внимание количественной системной фармакологии (QSP), фармакокинетике на физиологической основе (PBPK), фармакокинетике/фармакодинамике (PK/PD) и приложениям для биологических систем [4]. Этот пакет предоставляет возможность создавать модели программно с использованием языка MATLAB или интерактивно с помощью редактора блок-схем SimBiology в приложении SimBiology Model Builder.

### 3. Математическая модель онкологического заболевания

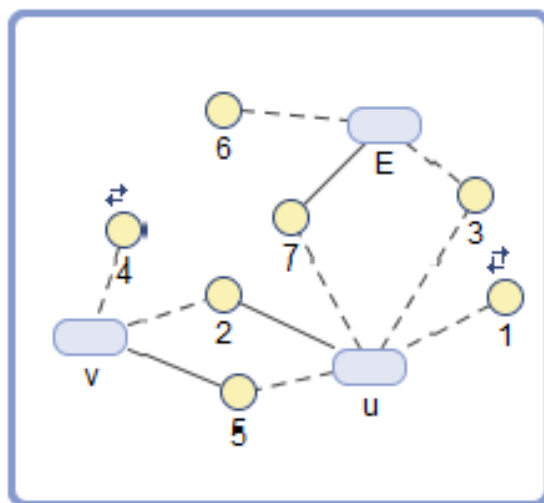
Процесс распространения опухоли по пораженному органу можно рассматривать как конкуренцию двух типов клеток (нормальных и злокачественных) за функциональное пространство [5, 6]. Следует принимать во внимание интенсивное прорастание злокачественных новообразований новыми капиллярами (ангиогенез) [7]. Такой процесс можно рассматривать как появление источника питания, доступного только для опухолевых клеток. Математическая модель, разработанная в [8], представлена системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \mu_u u \left( 1 + a_1 \frac{E}{d + E} - \frac{v + u}{K} \right), \\ \frac{dv}{dt} = \mu_v v \left( 1 - \frac{v + u}{K} \right), \\ \frac{dE}{dt} = C_E (E_0 - E) - \mu_u u a_2 \frac{E}{d + E}, \end{cases} \quad (1)$$

где  $u$  и  $v$  – количество злокачественных и нормальных клеток соответственно,  $K$  – размер функционального пространства,  $\mu_u$  и  $\mu_v$  – параметры, характеризующие темпы роста клеточных популяций,  $E$  – объем питания. В правой части системы уравнений (1) выражения  $-\frac{\mu_u u^2}{K}$  и  $-\frac{\mu_v v^2}{K}$  описывают ограниченную скорость размножения опухолевых и нормальных клеток, соответственно, из-за ограниченного размера функционального пространства  $K$ , термины  $-\frac{\mu_u uv}{K}$  и  $-\frac{\mu_v vu}{K}$  – конкурирующее влияние делящихся и нормальных клеток друг на друга в одном и том же функциональном пространстве. Третье уравнение в этой модели описывает потребление питательных веществ. В этом уравнении  $E_0$  – это количество «резервного» питания, присутствующего в системе при отсутствии опухолевых клеток,  $a_2$  – параметр, характеризующий скорость потребления питательных веществ,  $C_E$  – скорость, с которой дополнительное питание поступает в функциональное пространство,  $\mu_u u a_1 \frac{E}{d + E}$  – скорость пролиферации опухолевых клеток за счет дополнительного питания, рассчитанная по формуле Моно,  $\mu_u u a_2 \frac{E}{d + E}$  – скорость потребления питательных веществ,  $d$  – параметр. Предполагается, что  $K = 1$ , тогда  $u$  и  $v$  определяются как доли от общего размера функционального пространства.

### 4. Реализация модели в приложении MATLAB SimBiology

Для реализации системы (1) в приложении SimBiology Model Builder  $u$ ,  $v$  и  $E$ , соответствующие одноименным объектам модели, добавляются в созданный по умол-



**Рис. 1.** Блок-схема модели в приложении SimBiology Model Builder

чанию отсек (рис. 1).

Разновидности в SimBiology – это объекты, представляющие количества, концентрации или фракции. Задаются параметры системы уравнений (1):  $\mu_u, \mu_v, a_1, a_2, d, C_E$ , а также  $E_0$ . Процессы, происходящие с видом или группами видов в результате взаимодействия, описываются в SimBiology с помощью реакций. Члены правых частей системы уравнений (1), также реализуются с помощью реакций. В зависимости от типа реакции и роли в ней того или иного вида [9] формируется уравнение динамики для этого вида с учетом скорости этой реакции. Реакции, реализующие систему уравнений (1) в SimBiology, а также их скорости приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Записи реакций и их скоростей для модели онкологического заболевания

№	Запись реакции	Скорость реакции	№	Запись реакции	Скорость реакции
1	$u \longleftrightarrow 2u$	$\mu_u u - \mu_u u^2$	5	$u + v \rightarrow v$	$\mu_v uv$
2	$u + v \rightarrow v$	$\mu_v uv$	6	$E \rightarrow 2E$	$C_E(E_0 - E)$
3	$u + E \rightarrow 2u + E$	$\mu_u u a_1 \frac{E}{d + E}$	7	$u + E \rightarrow u$	$\mu_u u a_2 \frac{E}{d + E}$
4	$v \longleftrightarrow 2v$	$\mu_v v - \mu_v v^2$			

## 5. Метастазирование

Одной из особенностей злокачественного новообразования, отличающей его от доброкачественных новообразований, является его способность к метастазированию. Метастазирование рассматривается как процесс образования вторичных опухолевых очагов (метастазов) в результате распространения злокачественных клеток из первичного очага в другие ткани с образованием в них новых очагов. Распространение раковых клеток происходит после их механического отделения от основного очага

поражения через кровеносную или лимфатическую систему. Этот процесс является одной из наиболее серьезных проблем в лечении рака, поскольку в 90 % случаев в результате образуются метастазы, приводящие к смерти онкологического больного [10, 11]. Способность опухолевых клеток проникать в кровь или лимфу в математической модели метастазирования рассматривается как процесс непрерывного «перелива» доли раковых клеток  $c$  ( $c \ll 1$ ) из первичного очага во вторичный. Считается, что клетки могут распространяться по всему организму, образуя новые очаги роста опухолевых клеток. При этом учитывается вероятность  $s$  ( $s \ll 1$ ) выживаемости этих клеток вне «материнской» опухоли и возможность их прикрепления к отдаленным органам. Для случая  $n$  очагов метастазов, начиная с первого по  $n$ -ый, опухолевые клетки последовательно распределяются по ним. С учетом сделанных предположений модель распространения опухолевых клеток по отсекам-очагам с учетом (1) принимает вид ( $i = \overline{1, n}$ ). В уравнениях (2)  $c_0 = 0$ ,  $s_0 = 0$  (поток клеток в первый отсек отсутствует),  $c_n = 0$  (отток клеток из  $n$ -ого отсека отсутствует).

$$\begin{cases} \frac{du_i}{dt} = \mu_{u_i} u_i \left( 1 + a_1 \frac{E_i}{d + E_i} - u_i - v_i \right) + c_{i-1} s_{i-1} u_{i-1} - c_i u_i, \\ \frac{dv_i}{dt} = \mu_{v_i} v_i (1 - u_i - v_i), \\ \frac{dE_i}{dt} = C_E (E_0 - E_i) - \mu_{u_i} u_i a_2 \frac{E_i}{d + E_i}. \end{cases} \quad (2)$$

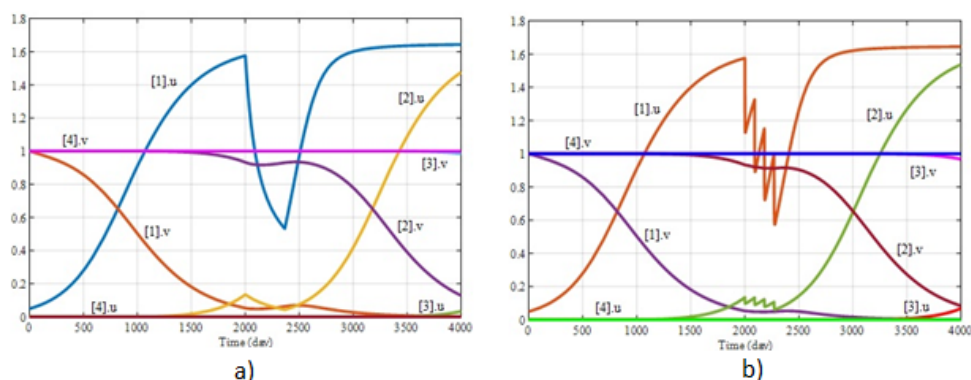
В системе уравнений (2) предполагается равенство параметров метастазирования и первичной опухоли. В клинической практике онкологические заболевания в зависимости от размера опухоли делятся на четыре стадии, которые можно сравнить с четырьмя равными частями функционального пространства для опухолевых клеток. Из системы (1) следует:

$$0 < u < 1 + a_1 \frac{E_0}{d + E_0} = u_\infty, \quad (3)$$

т. е. объем функционального пространства для  $u$  не превышает  $u_\infty$ . Поэтому стадии заболевания могут быть заданы следующим образом:  $0 < u \leq 0.25u_\infty$  – I стадия;  $0.25u_\infty < u \leq 0.5u_\infty$  – II стадия;  $0.5u_\infty < u \leq 0.75u_\infty$  – III стадия;  $0.75u_\infty < u \leq u_\infty$  – IV стадия. Из анализа статистических данных [7, 8, 12, 13] следует, что наиболее вероятное начало метастазирования – достижение третьей стадии заболевания. С учетом этого в модели (2) принимается,  $c_i = 0$  ( $i = \overline{1, n-1}$ ), если  $u_i < 0.5u_\infty$ .

Из приведенной выше системы уравнений (2), описывающей динамику в отсеках 1-4, мы можем видеть, что они похожи друг на друга, за исключением членов уравнения, учитывающих переход опухолевых клеток между отсеками. Поэтому, чтобы построить модель метастазирования, описанную выше, дублируется модель, структурная схема которой показана на рис. 1. Для систем уравнений (2) создается единый отсек, содержащий отсеки 1-4 и связывающий их.

Химиотерапия проводится путем периодического введения препаратов, которые воздействуют на злокачественные клетки при контакте с ними. В клинической практике лекарственные препараты вводят в течение двух-трех недель [14]. В то же время лечение с периодическим применением методов, отличных от химиотерапии, может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. Это говорит о том, что лекарства непрерывно вводятся во время лечения, их концентрация поддерживается постоян-



**Рис. 2.** Результаты имитационного моделирования с непрерывной (а) и дискретной (б) обработкой

ной, а потребление лекарств идет только на подавление раковых клеток.

$$Drug = \begin{cases} Drug_0, & \text{если } t \in [t_1; t_2], \\ 0, & \text{если } t \notin [t_1; t_2], \end{cases} \quad (4)$$

где  $t_1$  – время начала лечения,  $t_2$  – время окончания лечения. В то же время в систему уравнений (2) будет добавлен новый член для уравнений динамики злокачественных клеток:  $-u_i l_i Drug$ . Этот термин описывает скорость потребления лекарственного средства для подавления злокачественных клеток в  $i$ -ом отсеке,  $l_i$  – параметр, отражающий эффективность действия лекарственного средства на злокачественные клетки в  $i$ -ом компартменте.

На рис. 2 показаны результаты моделирования для непрерывной (2а) и дискретной (2б) моделей. Предполагается, что непрерывное лечение проводится в течение года (от 2000-го до 2365-го дня заболевания),  $Drug = 0.007$ . Дискретное лечение предполагает, что препарат в дозе  $Drug = 0.5$  вводится один раз в три месяца – 4 раза, начиная с 2000-го дня заболевания.

## 6. Заключение

В работе представлен механизм построения модели онкологического заболевания, ее модификации для метастазирования и два вида лечения. Другие математические модели, описываемые обыкновенными дифференциальными уравнениями, могут быть реализованы с использованием этого механизма. Основываясь на построенных моделях, можно изучать влияние различных лекарств на заболевание и оценивать эффективность новых экспериментальных препаратов в доклинических исследованиях. Варьируя исходные данные, можно смоделировать динамику заболевания не с момента возникновения, а с момента постановки диагноза. Модель метастазирования в данной работе рассматривается как линейное распространение опухоли по органам, но может быть изменена с учетом информации о заболевании.

## Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

- Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. 2021. Vol.71(3). P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Cook S.F., Fiandalo M.V., Watt D.S., Wu Y., Mohler J.L., Bies R.R. Mathematical modeling of intracrine androgen metabolism in prostate cancer: Methodological aspects // Prostate. 2018. Vol.78(14). P. 1069-1076. DOI: 10.1002/pros.23665.
  3. Liu P., Liu X. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy// Chaos, Solitons and Fractals. 2017. Vol.98. P. 7-13. DOI: 10.1016/j.chaos.2017.03.002.
  4. SimBiology documentation: URL:  
<https://www.mathworks.com/products/simbiology.html>.
  5. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical Modeling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy// Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2016. P. 1–12. DOI: 10.1155/2016/6260474.
  6. Mahlbacher G.E., Reihmer K.C., Frieboes H.B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions// Journal of Theoretical Biology. 2019. Vol.469(6). P. 47–60. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.03.002.
  7. Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenk A.V., Kozubova K.V., Shishova A.S., Arabachyan M.I., Kostromina E.V., Krivorotko P.V. The effectiveness of multiparametric ultrasound and compressive elastography in the early diagnosis of breast cancer// Diagnostic radiology and radiotherapy. 2019. Vol.4(10). P. 6–13. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13.
  8. Goncharova A.B., Kolpak E.P., Rasulova M.M., Abramova A.V. Mathematical modeling of cancer treatment // Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes. 2020. Vol.16(4). P. 437–446. DOI: 10.21638/11701/spbu10.2020.408.
  9. Goncharova A.B., Vil' M.Y. Simulation of cancer treatment using the MATLAB SimBiology application, modeling of systems and processes. 2021. Vol.14(3). P. 90-96. DOI: 10.12737/2219-0767-2021-14-3-90–96.
  10. Chitty J.L., Filipe E.C., Lucas M.C., Herrmann D., Cox T.R., Timpson P. Recent advances in understanding the complexities of metastasis // F1000Research. 2018. Vol.7. P. 1–18. DOI: 10.12688/f1000research.15064.2.
  11. Xiangming G. Cancer metastases: challenges and opportunities// Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015. Vol.5(5). P. 402–418. DOI:10.1016/j.apsb.2015.07.005.
  12. Yates L.R., Knappskog S., Wedge D., Farmery J.H.R., Gonzalez S. et. al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse //Cancer Cell. 2017. Vol. 32(2). DOI:10.1016/j.ccell.2017.07.005.
  13. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing// The New England Journal of Medicine. 2012. Vol.366(10). P 883–892. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.

14. Chu E., Devita V.T.Jr. A history of cancer chemotherapy. // Cancer Res. 2008. Vol.68(21). P. 8643–8653.

MSC 92C45

## Mathematical modeling of tumor cells metastasis dynamics

A.B. Goncharova, E.P. Kolpak, M.Yu. Vil'

St. Petersburg State University

*Abstract:* The process of tumor spread through the affected organ is an interference competition of tumor and healthy cells and takes into account the angiogenesis of the tumor. An extension of the constructed model based on compartment modeling, which simulates the ability of malignant tumors to metastasize and form new lesions, is presented. It is assumed that secondary tumors have the same properties as the primary lesion. In the metastasis model, two treatment delivery options are considered: the implementation of continuous continuous treatment and the implementation of discrete drug delivery using repeated or scheduled doses. In both treatment models, it is assumed that drugs are used only to suppress malignant cells, and their side effects are neglected. The results of simulation with metastasis were carried out in the MATLAB SimBiology Model Analyzer application.

*Keywords:* cancer, angiogenesis, metastases, treatment model, MATLAB SimBiology, mathematical modeling, compartment model.

### References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J Clin. 2021. Vol.71(3). P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Cook S.F., Fiandalo M.V., Watt D.S., Wu Y., Mohler J.L., Bies R.R. Mathematical modeling of intracrine androgen metabolism in prostate cancer: Methodological aspects // Prostate. 2018. Vol.78(14). P. 1069-1076. DOI: 10.1002/pros.23665.
3. Liu P., Liu X. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy// Chaos, Solitons and Fractals. 2017. Vol.98. P. 7-13. DOI: 10.1016/j.chaos.2017.03.002.
4. SimBiology documentation: URL: <https://www.mathworks.com/products/simbiology.html>.
5. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical Modeling and Analysis of the Tumor Treatment Regimens with Pulsed Immunotherapy and Chemotherapy// Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2016. P. 1–12. DOI: 10.1155/2016/6260474.
6. Mahlbacher G.E., Reihmer K.C., Frieboes H.B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions// Journal of Theoretical Biology. 2019. Vol.469(6). P. 47–60. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.03.002.
7. Busko E.A., Semiglazov V.V., Mishchenk A.V., Kozubova K.V., Shishova A.S., Arabachyan M.I., Kostromina E.V., Krivorotko P.V. The effectiveness of



- multiparametric ultrasound and compressive elastography in the early diagnosis of breast cancer // Diagnostic radiology and radiotherapy. 2019. Vol.4(10). P. 6–13. (in Russian). DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-6-13.
8. Goncharova A.B., Kolpak E.P., Rasulova M.M., Abramova A.V. Mathematical modeling of cancer treatment // Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes. 2020. Vol.16(4). P. 437–446. (in Russian). DOI: 10.21638/11701/spbu10.2020.408.
  9. Goncharova A.B., Vil'M. Y. Simulation of cancer treatment using the MATLAB SimBiology application // Modeling of systems and processes. 2021. Vol.14(3). P. 90-96. (in Russian). DOI: 10.12737/2219-0767-2021-14-3-90–96.
  10. Chitty J.L., Filipe E.C., Lucas M.C., Herrmann D., Cox T.R., Timpson P. Recent advances in understanding the complexities of metastasis // F1000Research. 2018. Vol.7. P. 1–18. DOI: 10.12688/f1000research.15064.2.
  11. Xiangming G. Cancer metastases: challenges and opportunities // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2015. Vol.5(5). P. 402–418. DOI:10.1016/j.apsb.2015.07.005.
  12. Yates L.R., Knappskog S., Wedge D., Farmery J.H.R., Gonzalez S. et. al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse // Cancer Cell. 2017. Vol.32(2). DOI:10.1016/j.ccell.2017.07.005.
  13. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing // The New England Journal of Medicine. 2012. Vol. 366(10). P. 883–892. DOI: 10.1056/NEJMoa1113205.
  14. Chu E., DeVita V.T.Jr. A history of cancer chemotherapy. // Cancer Res. 2008. Vol.68(21). P. 8643–8653.