

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РОСТА ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ, ИНТЕГРИРУЮЩЕЙ СИСТЕМНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ЛОКАЛЬНУЮ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ОПУХОЛИ

*Гусенков Д. Л., Колесникова Е. Е., Соломатина В. Ю.
Научный руководитель: ассист. Морозова Е. М.*

*Первый Московский Государственный Медицинский Университет
им. И. М. Сеченова, г. Москва*

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) остаётся одной из ведущих онкологических патологий среди женщин, но существующие подходы к прогнозированию роста опухоли – включая TNM-классификацию и эмпирические модели – не учитывают индивидуальные особенности иммунного ответа и пространственную гетерогенность опухоли. В работе предложена оригинальная трёхкомпарментная математическая модель, интегрирующая системный иммунный статус пациента и локальную структуру опухоли (периферию и гипоксическое ядро). Модель реализована в COPASI и VCell и описывает взаимодействие опухолевых клеток с цитотоксическими Т-лимфоцитами, NK- и дендритными клетками, а также миграцию иммунных клеток по градиенту хемокинов. Показано, что она обеспечивает более точную аппроксимацию индивидуальных траекторий роста по сравнению с моделью Гомперца, объясняя до двукратного разброса в динамике роста у пациенток с одинаковой стадией заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогнозирование роста опухоли, математическое моделирование, иммунный ответ, COPASI, VCell.

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) остаётся лидирующей онкологической патологией среди женщин в Российской Федерации и мире, а индивидуальное прогнозирование прогрессирования заболевания представляет собой одну из ключевых задач персонализированной медицины. Несмотря на успехи в диагностике и терапии, классификация по стадиям TNM недостаточно точно предсказывает темп роста опухоли у конкретного пациента, что подтверждается наличием значительного разброса в динамике роста даже у пациенток с одинаковой

начальной стадией. Современные эмпирические модели, такие как модель Гомперца, хорошо описывают средние кривые роста, однако не учитывают индивидуальные особенности системного иммунного ответа – одного из главных факторов контроля опухолевого прогрессирования. В то же время исследования показывают, что гематологические и биохимические параметры крови коррелируют со скоростью роста РМЖ и могут служить прогностическими маркерами [1]. В этой связи разработка математической модели, интегрирующей данные о системном

иммунном статусе и локальную гетерогенность опухоли (включая формирование защищённого ядра и динамику иммунной инфильтрации), является актуальной научной и клинической задачей. В связи с чем нами были сформированы следующие цели и задачи.

Цель: разработать и валидировать математическую модель роста опухоли молочной железы, интегрирующую данные о системном иммунном статусе пациента и локальную пространственную гетерогенность опухоли для персонализированного прогнозирования её роста на основе общедоступных клинических и лабораторных данных.

Задачи: на основе ретроспективных данных пациентов с гистологически подтверждённым раком молочной железы (стадии I–IV) провести аппроксимацию динамики роста опухоли моделью Гомперца и оценить разброс индивидуальных траекторий.

Сформулировать механистическую модель, включающую системный иммунитет, зону контакта с иммунными клетками и гипоксическую, резистентную зону.

Реализовать динамику клеточных взаимодействий (пролиферация, иммунное убийство, активация дендритных клеток, миграция по градиенту хемокинов в программной среде COPASI.

Смоделировать пространственную гетерогенность и межкомпарментный обмен в среде VCell с учётом ограниченного пролиферативного резерва и

иммунного истощения.

Провести сравнительный анализ прогнозирующей способности модели Гомперца и предложенной компартментной модели на основании средней абсолютной ошибки (MAE), коэффициента детерминации (R^2) и биологической интерпретируемости.

Материалы и методы. В исследовании использованы ретроспективные клинические данные 40 пациенток с гистологически подтверждённым раком молочной железы, наблюдаемых в клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова без проведения терапии. Выборка сбалансирована по стадиям (по 10 пациентов на стадии I–IV). Все пациенты – женщины, медиана возраста – 59 лет (диапазон: 27–90 лет).

Для каждого пациента доступны последовательные измерения диаметра первичной опухоли: на момент установления диагноза, а также спустя 3, 6, 12 и 24 месяца (по данным ультразвукового исследования). На основании линейного размера рассчитан объём опухоли по общепринятой модели в виде объёма сферы: $V = \frac{\pi}{6} D^3$ [2].

В качестве начального иммунного фона приняты повышенные показатели общеклинического анализа крови, соответствующие возрастной группе для женщин 45–65 лет см. Таблицу 1 [3]. Что позволяет смоделировать базовый сценарий иммунного ответа и оценить его динамику по мере роста опухоли.

Табл. 1. Начальные параметры модели

Параметр	Обозначение в модели	Начальное количество клеток	Параметр	Обозначение в модели	Начальное количество клеток
Опухолевые клетки на периферии	T_{surf}	1000	Опухолевые клетки в ядре	T_{core}	0
Т-киллеры в крови	I_{blood}	$2,5 \times 10^9$	Т-киллеры в опухоли	I_{tum}	0
НК клетки в крови	N_{blood}	$1,25 \times 10^9$	НК клетки в опухоли	N_{tum}	0

Математическая модель реализована в виде гибридной компартментной системы в программах COPASI 4.32 и VCell 7.4. В COPASI создана система обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), описывающих взаимодействие опухолевых клеток с Т-киллерами, НК-клетками и дендритными клетками. В VCell реализована трёхкомпаратментная пространственная модель (рис. 1): (1) системный иммунитет (кровь), (2) периферия опухоли, (3) ядро опухоли. В нашей модели предполагается отсутствие прямого иммунного взаимодействия с ядром опухоли. Это

согласуется с клинически наблюдаемым феноменом “иммунного исключения”, при котором лимфоциты и другие иммунные клетки скапливаются в перитуморальной строме, но не проникают в паренхиму опухоли из-за физических и иммуносупрессивных барьеров [4, 5]. В таких условиях ядро опухоли остаётся “иммунологически изолированным”, что подтверждается данными о низкой инфильтрации CD8+ Т-клеток и высокой плотности стромального барьера в гистологических образцах рака молочной железы.

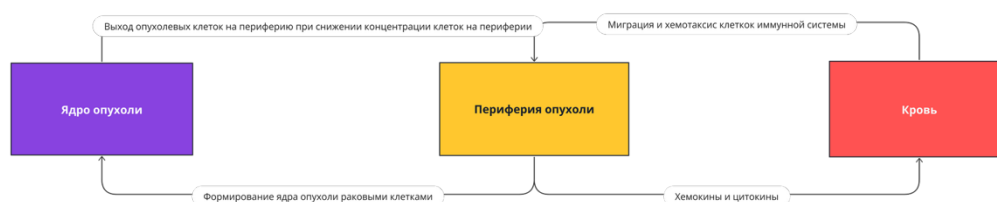


Рис. 1 – Трёхкомпаратментная схема модели

Моделирование проводилось от минимального начального объёма опухоли, соответствующего 1000 опухолевых клеток (диаметр порядка 0.1 мм), что соответствует биологически обоснованному предположению о клоногенном

происхождении опухоли [6]. Такой подход позволяет проследить не только рост опухоли, но и влияние растущей опухолевой массы на системный иммунный статус.

Анализ временных рядов и параметрическая калибровка

проводилась в программе Microsoft Excel с учетом подбора биологически обоснованных значений параметров с последующей визуальной и количественной проверкой соответствия модельных траекторий реальным данным. Качество аппроксимации оценивается по средней абсолютной ошибке (МАЕ), методу наименьших квадратов (МНК) и логическому соответствию биологической динамике.

Результаты и их обсуждение.

Анализ данных 40 пациенток с РМЖ, включавший измерения диаметра опухоли на момент диагноза и через 3, 6, 12 и 24 месяца, выявил значительную вариабельность в динамике роста. У пациенток с

одинаковой начальной стадией и схожим исходным размером (например, 3,5–4 см) объём опухоли через 24 месяца различался в 1.5–2 раза, что указывает на недостаточность классификации TNM для точного прогноза.

На рисунке 2 приведена аппроксимация роста опухолей I–IV стадий с помощью модели Гомперца – наиболее универсальной для описания роста РМЖ согласно литературным данным [7; 8]. Несмотря на удовлетворительное описание средних траекторий, модель демонстрирует значительный рост среднеквадратичной ошибки, особенно на IV стадии

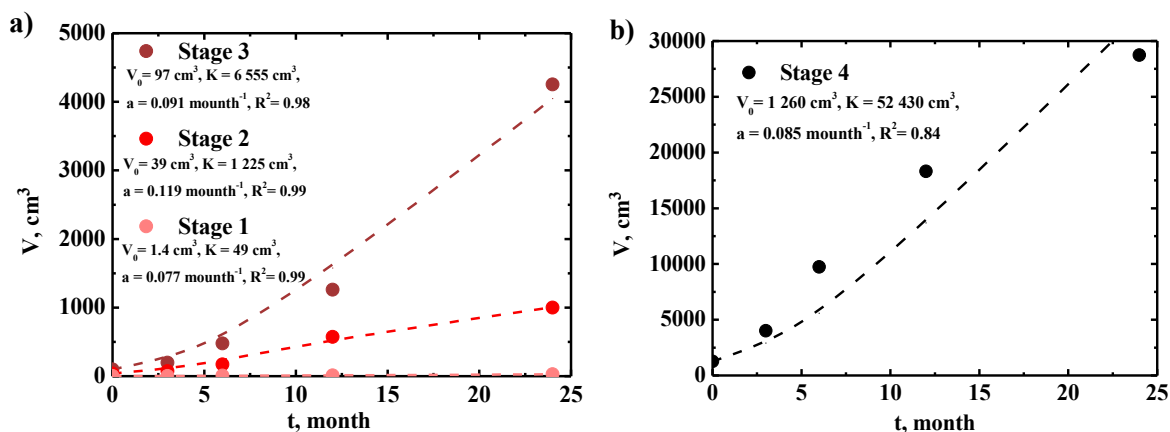


Рис. 2 – Аппроксимация роста опухолей I–III (а) и IV (б) стадий моделью Гомперца. Точки – данные пациентов; пунктирные линии – модельные кривые

Создать универсальную межстадийную модель возможно лишь при интеграции биологического механизма опухолевого роста и

иммунного контроля. Предлагаемая математически модель описывается следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dT_{surf}}{dt} = r_T T_{surf} - \beta T_{surf} - K T_{surf}^2 + \alpha T_{core} - \delta_T I_{tum} T_{surf} - \delta_N N_{tum} T_{surf},$$

$$\frac{dT_{core}}{dt} = \beta T_{surf} - \alpha T_{core} - K T_{core}^2,$$

$$\frac{dI_{blood}}{dt} = \Lambda_I - d_I I_{blood} - k_{mig,I} C_{chem} I_{blood},$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_{blood}}{dt} &= \Lambda_N + v_2 C_{cyt} - d_N N_{blood} - k_{mig,N} C_{chem} N_{blood}, \\ \frac{dI_{tum}}{dt} &= k_{mig,I} C_{chem} I_{blood} - d_{I,tum} I_{tum} - \eta_T T_{surf} I_{tum}, \\ \frac{dN_{tum}}{dt} &= k_{mig,N} C_{chem} N_{blood} - d_{N,tum} N_{tum} - \eta_N T_{surf} N_{tum}, \\ \frac{dC_{chem}}{dt} &= p_{chem} T_{surf} - d_{chem} C_{chem}, \\ \frac{dC_{cyt}}{dt} &= p_{cyt} I_{tum} - d_{cyt} C_{cyt}, \end{aligned}$$

где:

T_{surf} , T_{core} - концентрация пролиферирующих опухолевых клеток на периферии и в ядре опухоли;

I_{blood} , I_{tum} - концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) в крови и опухоли;

N_{blood} , N_{tum} - концентрация NK-клеток в крови и опухоли;

C_{chem} - агрегированная концентрация хемокинов, определяющая миграцию;

C_{cyt} - концентрация цитокинов (IL-2, IFN- γ), продуцируемые лимфоцитами;

Параметры:

γ_T - Темп пролиферации опухоли;

α - Скорость выхода клеток из ядра в периферию;

β - Скорость перехода клеток из периферии в ядро;

δ_T , δ_N - Эффективность убийства опухоли Т-киллерами и NK-клетками;

η_T , η_N - Коэффициент истощения Т-клеток и NK-клеток;

Λ_I , Λ_N - Базовая продукция Т-клеток, NK-клеток, дендритными клетками;

p_{chem} , p_{cyt} , v_1 - продукция хемокинов и цитокинов, стимуляция NK-клеток цитокинами;

d_I , d_N , $d_{I,tum}$, $d_{N,tum}$, d_{chem} , d_{cyt} - естественная деградация лимфоцитов, хемокинов и

цитокинов;

$k_{mig,I}$, $k_{mig,N}$ - коэффициенты миграции Т-клеток и NK-клеток;

Искомые параметры были подобраны вручную с учетом биологической адекватности.

Рисунок 3 демонстрирует качество аппроксимации индивидуальных траекторий роста опухоли с помощью предложенной модели для всех стадий (I–IV). Несмотря на то, что коэффициенты детерминации хуже, данная модель позволяет увидеть межстадийную динамику опухоли и позволяет отследить переход из одной стадии в другую. Подбор индивидуальных параметров (в первую очередь k_{mig} , η , δ) для каждого пациента с учетом данных общего анализа крови поможет произвести более точный прогноз и добиться большей корреляции между

экспериментальными данными и моделью. Как видно, модель точно воспроизводит как медленный, так и агрессивный рост, включая переход в линейную фазу.

Резкое ускорение роста после 6–12 месяцев согласуется с моделью васкуляризации при достижении критического размера [9], когда опухоль получает прямой доступ к питательным веществам. Второй этап развития опухоли и переход к резкому экспоненциальному течению связан с истощением иммунной системы и происходит после 40 месяца после наблюдения.

Таким образом, наша модель не

только аппроксимирует данные, но и объясняет механизмы индивидуальных различий через параметры, связанные с доступными лабораторными показателями. Это

выходит за рамки эмпирической модели Гомперца и открывает путь к персонализированному прогнозированию на основе общего анализа крови.

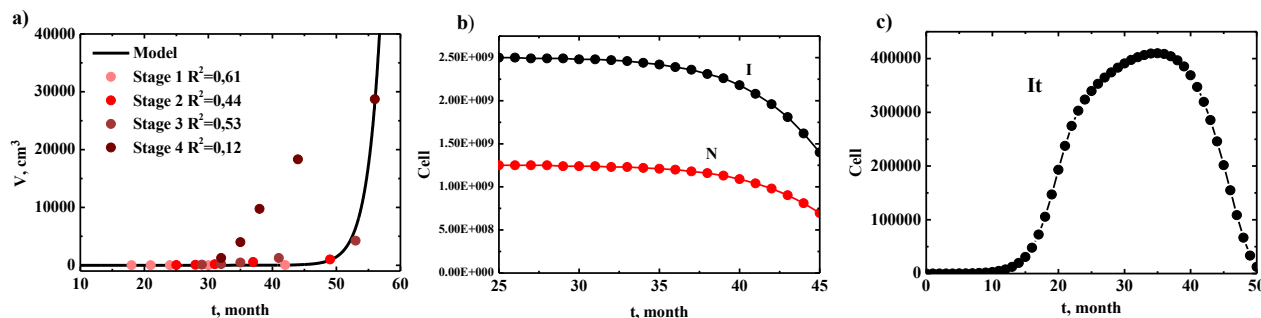


Рис. 3 – (а) Сравнение экспериментальных данных с моделью. Точки – данные пациентов; сплошная линия – модельная кривая. (б) Динамика Т-лимфоцитов и НК – клеток в крови. (с) Динамика Т-лимфоцитов в опухоли

Выводы. Разработана оригинальная трёхкомпарментная математическая модель роста рака молочной железы, интегрирующая системный иммунный статус и пространственную гетерогенность опухоли. Модель реализована в программных средах COPASI и VCell. Показано, что даже при нормальных показателях общего анализа крови возможен агрессивный рост опухоли, если нарушен механизм миграции цитотоксических лимфоцитов, что

согласуется с данными о ключевой роли хемокинов. Модель объясняет 1.5–2-кратный разброс в динамике роста у пациенток с одинаковой стадией – фактор, не учитываемый ни TNM, ни моделью Гомперца. Предложенный подход обеспечивает более точную аппроксимацию за счёт биологически обоснованных параметров и создаёт основу для персонализированного прогноза на основе клинически доступных лабораторных данных.

Литература

1. Castro Araujo D. [и др.] Unlocking the complete blood count as a risk stratification tool for breast cancer using machine learning: a large scale retrospective study // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 10841.
2. Burnet N. G., Thomas S. J., Burton K. E., Jefferies S. J. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy // *Cancer Imaging*. – 2004. – Vol. 4. – P. 153–161.
3. Lin Y. [и др.] Changes in blood lymphocyte numbers with age in vivo and their association with the levels of cytokines/cytokine receptors // *Immunity & Ageing*. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 24.
4. Волков Н. М. Иммунологические аспекты биологии опухолей // *Онкология*. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 63–71.

5. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression // *Genes & Development*. – 2018. – Vol. 32, № 19–20. – P. 1267–1284.
6. Тюрюмина Э. Я., Незнанов А. А. Объединённая математическая модель роста рака молочной железы // *Научный журнал НИУ ВШЭ*. – Москва, 2025. – С. 38–51.
7. Marušić M. Mathematical models of tumor growth // *Mathematical Communications*. – 1996. – Vol. 1. – P. 175–192.
8. Ira J. I., Islam M. S., Misra J. C., Kamrujjaman M. Mathematical Modelling of the Dynamics of Tumor Growth and its Optimal Control // *International Journal of Ground Sediment & Water*. – 2020. – Vol. 11. – P. 659–679.
9. Norton L. A Gompertzian Model of Human Breast Cancer Growth // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48, № 24, Pt 1. – P. 7067–7071.

PREDICTING THE GROWTH OF A BREAST TUMOR USING A MATHEMATICAL MODEL THAT INTEGRATES THE SYSTEMIC IMMUNE RESPONSE AND THE LOCAL HETEROGENEITY OF THE TUMOR

Gusenkov D. L., Kolesnikova E. E., Solomatina V. Yu.

Tutor: assistant Morozova E. M.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Resume. Breast cancer remains a leading oncological disease among women, yet current tumor growth prediction approaches—including TNM staging and empirical models like Gompertz—fail to account for individual variations in systemic immune response and spatial tumor heterogeneity. In this study, we propose an original three-compartment mathematical model that integrates the patient’s systemic immune status (based on routine blood tests) with local tumor architecture, distinguishing between the tumor periphery and a hypoxic core. Implemented in COPASI and VCell, the model describes interactions between tumor cells and cytotoxic T lymphocytes, NK cells, and dendritic cells, as well as immune cell migration guided by chemokine gradients. Our results show that the model provides a more accurate approximation of individual tumor growth trajectories than the Gompertz model, explaining up to a two-fold variation in growth dynamics among patients with the same clinical stage.

Keywords: breast cancer, tumor growth prediction, mathematical modeling, immune response, COPASI, VCell.