

ВЛИЯНИЕ ДИНАМИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НА РОСТ И ТЕРАПИЮ АНГИОГЕННОЙ ОПУХОЛИ. АНАЛИЗ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

© 2017 г. М.Б. Кузнецов*, В.В. Губернов*, А.В. Колобов* **

*Физический институт им.П.Н. Лебедева РАН, 119991, Москва, Ленинский просп., 53;

**Институт вычислительной математики РАН, 119333, Москва, ул. Губкина, 8

E-mail: kuznetsovmb@mail.ru

Поступила в редакцию 01.10.16 г.

Разработана пространственно распределенная математическая модель роста ангиогенной опухоли в ткани с учетом динамики интерстициальной жидкости и монотерапии бевацизумабом. В модели процесс неоваскуляризации запускается клетками опухоли, находящимися в состоянии метаболического стресса, в качестве его основного медиатора выбран фактор роста эндотелия сосудов. Учтены конвективные потоки, возникающие в плотной ткани вследствие активного деления и миграции клеток опухоли, а также притока интерстициальной жидкости из кровеносной сети, ее оттока через лимфатическую систему и перераспределения в области опухолевого роста. В работе рассмотрено диффузное приближение пространственной динамики интерстициальной жидкости в опухоли и нормальной ткани. Численное исследование модели показало, что в отсутствие терапии вокруг опухоли образуется отек, обусловленный увеличением притока интерстициальной жидкости через ангиогенные капилляры. В случае высоких скоростей оттока межклеточной жидкости через лимфатическую систему и ее транспорта из некротической зоны в нормальную ткань наблюдаются режимы остановки роста малоинвазивной опухоли. При монотерапии бевацизумабом перитуморальный отек исчезает, а малоинвазивная опухоль может не только замедлиться в росте, но и начать поджиматься для значительной области параметров.

Ключевые слова: математическое моделирование, опухолевый рост, ангиогенез, интерстициальная жидкость, бевацизумаб.

Хорошо известно, что в процессе своего роста злокачественная опухоль существенно изменяет свою структуру. Принято выделять три фазы роста опухоли [1]. На первой фазе роста практически всем злокачественным клеткам хватает питательных веществ и они пролиферируют, так что число клеток опухоли растет практически по экспоненте. С увеличением размеров скорость роста опухоли замедляется, а в ее центральной области образуется некротическая область, состоящая из интерстициальной жидкости, в которой находятся не утилизируемые остатки мертвых клеток. Толщина слоя активных клеток остается практически постоянной, так что радиус опухоли растет линейно по времени [2]. Это происходит потому, что транспорт питательных веществ во внутренние области определяется их диффузией от капилляров, расположенных в основном в нормальной ткани, так как внутри опухоли происходит их активное разрушение. На третьей стадии

роста опухоли происходит процесс неоваскуляризации опухоли, т. е. активный рост новых капилляров в ткани, окружающей опухоль. Этот процесс также называют опухолевым ангиогенезом. Считается, что за счет ангиогенеза происходит увеличение притока питательных веществ к опухоли, что увеличивает скорость ее роста [3].

Благодаря интересу, проявляемому в онкологии к опухолевой неоваскуляризации, в последние годы была получена подробная информация о свойствах ангиогенной микроциркуляторной сети. В частности было показано, что ангиогенные капилляры имеют больший диаметр и множество крупных пор в своих стенках. Экспериментальные исследования показали, что за счет крупных пор в ангиогенных капиллярах увеличивается приток жидкости из кровеносной сети в ткань, так что рост опухоли часто сопровождается отеком, который хорошо виден с помощью магниторезонансной томографии [4]. Примечательно, что у женщин, больных глиомой II стадии, при беременности наблю-

Сокращение: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

дается увеличение перитуморального отека и общего объема опухоли, определяемого с помощью магниторезонансной томографии [5], а после родов отек спадает и общий объем опухоли уменьшается до предродового уровня [6].

В последние годы в онкологии появился новый тип противоопухолевых агентов – антиангиогенные препараты, т.е. препараты, блокирующие опухолевый ангиогенез. Этот класс препаратов был предложен Дж. Фолкманом еще в 1971 г. [3]. Предполагалось, что блокирование ангиогенеза должно приводить если не к полной остановке, то хотя бы к существенному замедлению роста злокачественных новообразований. Среди большого числа веществ, стимулирующих ангиогенез, наиболее универсальным считается фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) [7]. Он вырабатывается клетками опухоли, испытывающими метаболический стресс [8,9]. Препарат бевацизумаб, моноклональное антитело к VEGF, необратимо связывается с ним, блокируя опухолевый ангиогенез. Существуют экспериментальные данные, что монотерапия бевацизумабом способна снимать отек, уменьшая уровень интерстициальной жидкости как в тканях, окружающих опухоль, так и в некротической области внутри опухоли [10]. В настоящее время бевацизумаб практически всегда используется как один из компонентов комбинированной противоопухолевой терапии. Примечательными выглядят данные о том, что предоперационная (неoadьювантная) политерапия, включающая бевацизумаб, приводит к большему уменьшению объема первичной опухоли, чем аналогичная терапия без бевацизумаба, за счет уменьшения некротической области [11]. Это является свидетельством того, что блокирование ангиогенеза бевацизумабом не только приводит к уменьшению притока питательных веществ к опухоли, но также существенно влияет на динамику интерстициальной жидкости в опухоли и окружающих ее тканях.

Вопрос о том, как динамика межтканевой жидкости влияет на рост опухоли, ее структуру, а также эффективность противоопухолевой терапии, является чрезвычайно важным и представляет не только теоретический, но и практический интерес. В настоящее время существует всего несколько работ, учитывающих интерстициальную жидкость при математическом моделировании в онкологии. Существует феноменологическая модель роста глиомы, в которой рассматривается отек тканей [12]. Однако в этой работе не учитывается динамика межтканевой жидкости и считается, что отек возникает только вследствие появления опухоле-

вых клеток в ткани. Динамика интерстициальной жидкости в ткани с учетом ее давления и эффекта просачивания из опухоли в нормальную ткань рассматривается в работе [13]. В этой работе также моделируется воздействие антиангиогенной терапии бевацизумабом на опухолеассоциированный отек, при этом приведено большое количество экспериментальных данных. Однако в данной работе совсем не рассматривается динамика самой опухоли, а структура окружающей опухоль ткани, в частности увеличение плотности капилляров, фактически не учитывается. Все действие бевацизумаба в этой работе состоит в уменьшении притока жидкости из кровеносной сети в ткань за счет уменьшения проницаемости капилляров при антиангиогенной терапии [10]. Наибольший интерес представляет работа [14], в которой с помощью реакционно-диффузионных уравнений совместно моделируются рост глиомы, ангиогенез и динамика интерстициальной жидкости в ткани. Работа особенно интересна тем, что результаты моделирования в ней сопоставляются с экспериментальными данными об изменении размеров глиомы и опухолеассоциированного отека у реальных пациентов в процессе антиангиогенной терапии. К недостаткам работы следует отнести то, что в модели рассматривается только диффузионный перенос и не учитываются конвективные потоки в ткани, а плотность капиллярной сети напрямую влияет на переходы опухолевых клеток между нормоксическим и гипоксическим состояниями, так как в модели отсутствуют какие-либо метаболиты. При этом действие антиангиогенной терапии моделируется прямым изменением параметров так, чтобы обеспечить наиболее точное совпадение результатов моделирования и экспериментальных данных. Такой подход не позволяет авторам описывать уменьшение размеров самой опухоли в процессе терапии, что наблюдается экспериментально, в частности при неoadьювантной комбинированной химиотерапии рака молочной железы [15] или радиотерапии глиобластомы [16]. Таким образом, существует острая необходимость создания модели, которая давала бы возможность описывать уменьшение размера опухоли при терапевтическом воздействии.

В данной работе представлена многокомпонентная распределенная модель роста и терапии ангиогенной опухоли, в которой учитывается динамика интерстициальной жидкости в ткани. Это модель является дальнейшим развитием наших предыдущих работ в этой области [17,18]. Учет транспорта межклеточной жидкости из некротической зоны позволяет не

только описывать опухолевый рост, но и рассматривать сценарии остановки роста и даже уменьшения размера опухоли вследствие терапевтического воздействия.

МОДЕЛЬ

Мы опираемся на принцип дихотомии миграции и пролиферации клеток опухоли [19] и полагаем, что опухоль состоит из гетерогенной колонии живых клеток: пролиферирующих, нормированная плотность которых – $n_1(x,t)$, и мигрирующих, плотность которых – $n_2(x,t)$, где x – пространственная координата, t – время. Опухоль растет в ткани, состоящей из нормальных клеток организма, их плотность – $h(x,t)$, и интерстициальной жидкости, объемная доля которой в ткани – $m(x,t)$. В ткани находится предсуществующая нормальная капиллярная сеть с объемной плотностью поверхности $EC(x,t)$, которая в результате опухолевой неоваскуляризации может дополняться ангиогенными капиллярами с плотностью поверхности $FC(x,t)$, проницаемость которых выше, чем у нормальных капилляров. Кроме того, в результате опухолевой прогрессии микроциркуляторная сеть локально деградирует под влиянием целого ряда факторов, как механических, например пережимание капилляров вследствие уплотнения опухоли, так и химических, примером которых является ангиопоэтин-2, который вырабатывается самими эндотелиальными клетками в опухолевом микроокружении [20]. Мы не рассматриваем детально соответствующие биохимические процессы, но вводим новую переменную, определяющую регрессию капилляров $CRF(x,t)$. Модель также учитывает концентрации фактора роста эндотелия сосудов $V(x,t)$, антиангиогенного препарата бевацизумаба $A(x,t)$ и глюкозы $S(x,t)$, выбранной в качестве ключевого метаболита.

В каждый момент времени каждая опухолевая клетка либо делится со скоростью B , либо мигрирует с коэффициентом диффузии D_n , при этом интенсивности переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$ и $P_2(S)$ зависят от концентрации глюкозы. Вид этих функций подробно описан в работе [18]. Как опухолевые, так и нормальные клетки организма гибнут только из-за нехватки питательных веществ со скоростями $D_n(S)$ и $D_h(S)$ соответственно.

В реальных опухолях некроз состоит из жидкости и остатков клеток, которые могут перерабатываться малигнизированными клетками, находящимися в состоянии метаболического стресса. Однако в данной модели считается, что скорость утилизации клеточных остатков

высока, а следовательно, некроз образован исключительно из интерстициальной жидкости, в которую переходят некротизированные клетки, без изменения объема. Также она поступает в ткань из кровеносной сети. Скорость ее притока зависит от типа сосудов: поступление через нормальные капилляры $Q_{m,EC}$ в разы ниже, чем через ангиогенные $Q_{m,FC}$ [11]. В модели предполагается, что отток межклеточной жидкости происходит только через лимфатическую систему. Всасывание интерстициальной жидкости на венозном конце капиллярной сети учитывается в интегральном члене ее притока через кровеносную систему. Такой подход обусловлен отсутствием в модели разделения капиллярной сети на артериальную, через который происходит приток жидкости в ткань, и венозную, где происходит частичный отток. Плотность лимфатической системы мы считаем связанной с долей нормальной ткани, а скорость оттока интерстициальной жидкости равной $v_{dr} \frac{h}{h+h^*}$,

где v_{dr} – параметр оттока.

Очевидно, что медленное изменение доли межклеточной жидкости в ткани определяется множеством факторов: возникающими в ней перепадами гидродинамического и осмотического давлений, силами упругости в ткани, ее пористостью и вязкими свойствами самой жидкости, различными у разных пациентов. Детальный учет всех этих факторов является темой отдельного исследования. В этой модели рассмотрено диффузионное приближение, аналогично тому, как это сделано в работе [14]. При этом параметр D_m , определяющий скорость транспорта интерстициальной жидкости, мы варьируем в широком диапазоне.

Мы рассматриваем плотную несжимаемую ткань, в которой могут возникать конвективные потоки, определяемые локальной кинетикой ее составляющих. Вывод уравнения, задающего поле скорости конвективного потока $I(x,t)$, описан в работе [21]. В нашем случае он определяется не только кинетикой опухолевых клеток, но и динамикой интерстициальной жидкости. Влиянием изменения объема капиллярной сети мы пренебрегаем. Таким образом, уравнения для плотностей клеток и доли межклеточной жидкости выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_1}{\partial t} &= Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \frac{\partial(In_1)}{\partial x}, \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} &= P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n(S)n_2 - \frac{\partial(In_2)}{\partial x} + D_n \frac{\partial^2 n_2}{\partial x^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial m}{\partial t} &= d_n(S)n_2 + d_h(S)h + \\ &+ [Q_{m,EC}EC + Q_{m,FC}FC](m_{ic} - m) - \\ &- v_{dr}m \frac{h}{h+h^*} - \frac{\partial(Im)}{\partial x} + D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= -d_h(S)h - \frac{\partial(Ih)}{\partial x}, \quad n_1 + n_2 + m + h = 1, \end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned} P_1(S) &= k_1 \exp(-k_2 S), \\ P_2(S) &= \frac{1}{2} k_3 (1 - \tanh[\epsilon_{trans}(S_{trans} - S)]), \\ d_n(S) &= \frac{1}{2} d_{n,max} (1 + \tanh[\epsilon_{cells}(S_{crit} - S)]), \\ d_h(S) &= \frac{1}{2} d_{h,max} (1 + \tanh[\epsilon_{cells}(S_{crit} - S)]), \\ I &= \int_0^x \{ Bn_1 + [Q_{m,EC}EC + Q_{m,FC}FC](m_{ic} - m) - \\ &- v_{dr}m \frac{h}{h+h^*} \} dr + D_n \frac{\partial n_2}{\partial x} + D_m \frac{\partial m}{\partial x}. \end{aligned} \quad (1)$$

Как уже было отмечено, в модели используются две переменных для описания сосудистой сети – плотность поверхности нормальных капилляров EC и ангиогенных FC , при этом проницаемость последних для крупных жирорастворимых молекул существенно выше, чем у нормальных за счет наличия в их стенках крупных пор – фенестраций [20]. Уравнения, описывающие динамику изменения плотностей поверхности капилляров, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial EC}{\partial t} &= -\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \theta(EC + FC - 1) - \\ &- k_{CRF}CRF \cdot EC - l(n_1 + n_2)EC + \\ &+ v_{mat}FC \cdot \exp\left(\frac{-V}{V_{norm}}\right) - \frac{\partial(elast \cdot I \cdot EC)}{\partial x}, \\ \frac{\partial FC}{\partial t} &= -\mu(EC + FC - 1)FC \cdot \theta(EC + FC - 1) + \\ &+ \frac{R\theta(S - S_{crit})V}{V + V^*}(EC + FC) - k_{CRF}CRF \cdot FC - \\ &- l(n_1 + n_2)FC + v_{mat}FC \cdot \exp\left(\frac{-V}{V_{norm}}\right) - \\ &- \frac{\partial(elast \cdot I \cdot FC)}{\partial x} + D_{FC} \frac{\partial^2 FC}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (2)$$

где μ – параметр, отвечающий за стремление микроциркуляторной сети поддерживать посто-

янную физиологически обоснованную плотность, обусловленную гидродинамикой кровотока в капиллярах; k_{CRF} – скорость разрушения капилляров под действием химических факторов; l – параметр деградации сосудов, вызванной механическими факторами, R – максимальная скорость ангиогенеза, достигаемая при больших концентрациях VEGF и достаточной концентрации питательного вещества. Параметр v_{mat} отвечает за созревание фенестрированных капилляров в отсутствие VEGF. Динамика микроциркуляторной сети описывается случайным движением ангиогенных капилляров с коэффициентом диффузии D_{FC} и конвективным движением всей сети со скоростью $elast \cdot I$.

Уравнение, описывающее баланс глюкозы, выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= -[q_{n_1}n_1 + q_{n_2}n_2 + q_h h] \frac{S}{(S + S^*)} + \\ &+ [Q_{S,EC}EC + Q_{S,FC}FC](S_{blood} - S) + D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2}, \end{aligned} \quad (3)$$

где D_S – коэффициент диффузии глюкозы в ткани, скорости потребления глюкозы клетками обозначены буквой q с соответствующими индексами, поступление из капилляров двух типов характеризуется параметрами $Q_{S,EC}$ и $Q_{S,FC}$; S_{blood} – уровень глюкозы в крови, который считается постоянным.

Уравнения для факторов регрессии капилляров, VEGF и бевацизумаба имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial CRF}{\partial t} &= p_{CRF}(n_1 + n_2) - \omega_{CRF}CRF(EC + FC) - \\ &- d_{CRF}CRF + D_{CRF} \frac{\partial^2 CRF}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= p_V n_2 - \omega_V V(EC + FC) - \\ &- (k_A A_n)AV - d_V V + D_V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= - (k_A V_n)AV + \\ &+ [Q_{A,EC}EC + Q_{A,FC}FC](A_{blood} - A) + D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial A_{blood}}{\partial t} &= F_{A,iv} - d_A A_{blood}. \end{aligned} \quad (4)$$

Здесь k_{CRF} , D_V , D_A – коэффициенты диффузии соответствующих веществ в ткани. Факторы регрессии капилляров вырабатываются обоими типами опухолевых клеток, тогда как

VEGF – только мигрирующими клетками, так как именно они находятся в состоянии метаболического стресса, со скоростями p_{CRF} и p_V . ω_{CRF} и ω_V – скорости утилизации веществ в результате взаимодействия с микроциркуляторной сетью, а d_{CRF} и d_V – скорости их неспецифической деградации. Связывание бевацизумаба с VEGF характеризуется константой k_A . A_{blood} – концентрация препарата в крови, его схема введения описывается функцией $F_{A,iv}$; d_A – скорость выведения бевацизумаба из крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Система уравнений (1)–(6) решалась в одномерной плоской области размером $L = 3$ см. Использование одномерной геометрии не приводит к значимым отклонениям качественных результатов в отличие от сферически-симметричной задачи, так как оператор Лапласа в этих случаях отличается значительно только при малых радиусах, где при расчетах находится некротическая область, как будет видно ниже из результатов. Все параметры модели были обезразмерены, в качестве нормировочных были выбраны следующие значения: время – $t_n = 1$ ч, длина – $L_n = 10^{-2}$ см, концентрация глюкозы – $S_n = 1$ мг/мл, концентрация VEGF – $V_n = 10^{-11}$ моль/мл, концентрация бевацизумаба – $A_n = 10^{-9}$ моль/мл. Максимальная допустимая плотность клеток – $n_{max} = 10^9$ кл./мл. За нормальную плотность поверхности капилляров взято значение $EC_n = 50$ см $^{-1}$ [22]. В начальный момент времени $t = 0$ распределение интерстициальной жидкости равномерно и задается параметром, соответствующим ее физиологической концентрации в нормальной ткани: $m(x,0) = m_{init}$. Микроциркуляторная сеть изначально состоит только из нормальных капилляров организма: $EC(x,0) = 1$. Начальное распределение глюкозы $S(x,0)$ зависит от параметров системы и рассчитывается как стационарная концентрация глюкозы в нормальной ткани без опухоли, $n_1(x,0) = \max(0,025 \times (100 - x^2))$, что задает небольшую популяцию делящихся клеток опухоли шириной 1 мм возле левой границы. Остальные переменные в начальный момент равны нулю. Для всех переменных на левой границе было задано граничное условие нулевого потока. На правой границе для переменных плотностей клеток, интерстициальной жидкости и капиллярной сети были заданы фиксированные значения, соответствующие нормальной ткани, для остальных – условие нулевого потока. В качестве базового был выбран следующий набор параметров:

$$\begin{aligned} B &= 0,01, \quad k_1 = 0,4 [23], \quad k_2 = 19,8 [23], \quad k_3 = 0,08, \\ \varepsilon_{trans} &= 10 [23], \quad S_{trans} = 0,3 [23], \quad d_{n,max} = 0,01, \\ S_{crit} &= 0,1, \quad D_{n,max} = 0,01, \quad S_{crit} = 0,1, \quad D_n = 0,0036, \\ d_{h,max} &= 0,02, \quad \varepsilon_{cells} = 5, \quad m_{ic} = 0,5, \quad h^* = 0,425, \\ \mu &= 0,00075, \quad k_{CRF} = 0,001, \quad l = 0,01, \quad v_{mat} = 0,0025, \\ V_{norm} &= 0,025 \quad elast = 0,5, \quad R = 0,0015, \quad V^* = 0,1, \\ D_{FC} &= 0,00036, \quad q_{n1} = 500, \quad q_{n2} = 3,125, \quad q_h = 3,125, \\ S^* &= 0,02 [23], \quad Q_{S,EC} = 2, \quad Q_{S,FC} = 4,8, \quad S_{blood} = 1, \\ D_S &= 180, \quad p_{CRF} = 100, \quad \omega_{CRF} = 0,5, \quad d_{CRF} = 0,05, \\ D_{CRF} &= 21,6, \quad p_V = 200 [24,25], \quad \omega_V = 0,23, \\ d_V &= 0,46, \quad k_A = 1,9 \cdot 10^{12} [27], \quad D_V = 21,6 [28], \\ Q_{A,EC} &= 0,002, \quad Q_{A,FC} = 1,23, \quad D_A = 7,2 [30], \\ d_A &= 0,0014 [30], \quad m_{init} = 0,15. \end{aligned}$$

Параметры D_n и v_{dr} варьируются, задавая различные скорости транспорта и оттока интерстициальной жидкости. Значение параметра притока интерстициальной жидкости из предсуществующих капилляров $Q_{m,EC}$ зависит от v_{dr} и подбирается таким образом, чтобы в отсутствие опухоли поддерживать в нормальной ткани ее начальную концентрацию. Мы приняли $Q_{m,FC} = 5Q_{m,EC}$, что определяет увеличение притока межклеточной жидкости при ангиогенезе. Многие параметры взяты или оценены из литературных данных, остальные подобраны так, чтобы адекватно воспроизводить физиологическую структуру опухоли и окружающей ее ткани.

Скорость деления опухолевых клеток примерно соответствует одному делению за три дня, коэффициент их диффузии соответствует малоинвазивной (недиффузной) опухоли. Параметр μ подобран так, чтобы микроциркуляторная сеть не могла уплотниться более, чем в три раза, параметр $elast$ меньше единицы, так как мы полагаем, что упругость сети не позволяет ей сдвигаться со скоростью клеток. Пролиферирующим клеткам опухоли требуется значительно больше глюкозы, чем остальным, так как она является основным пластическим субстратом. Параметры, характеризующие проницаемость капилляров обоих типов для глюкозы и бевацизумаба, оценены аналогично тому, как это сделано в работе [18]. Схема введения бевацизумаба подобрана исходя из существующих клинических схем введения препарата [29] – в данной работе мы увеличивали концентрацию препарата в крови на единицу раз в три недели расчетного времени.

При численном решении уравнения для VEGF, кислорода и глюкозы решались методом прогонки в квазистационарном приближении ввиду большой скорости их реакций. Для остальных переменных был использован метод

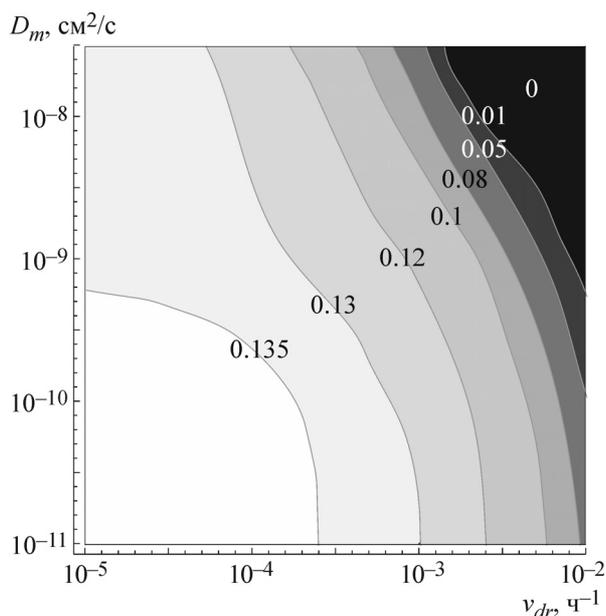


Рис. 1. Стационарная скорость роста опухоли (мм в неделю) в отсутствие терапии в зависимости от параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} .

расщепления по физическим процессам. Кинетические уравнения решались методом Рунге–Кутты четвертого порядка, для уравнения диффузии была использована схема Кранка–Николсон. Эти методы описаны в работе [30]. Конвективные уравнения решались методом коррекции потоков Борнса–Бука [31] с применением явной антидиффузионной схемы.

Скорость роста опухоли определялась как скорость изменения ее радиуса, за который принималась координата точки, в которой плотность опухолевых клеток составляет 0,1. Численное исследование модели показало, что в начале расчета скорость роста опухоли могла существенно изменяться, но затем достаточно быстро становилась постоянной. Таким образом, представленная модель воспроизводит наблюдаемую в экспериментах линейную фазу роста опухоли. Для сравнения различных режимов роста опухоли при варьировании параметров модели удобно использовать именно стационарную скорость ее роста. На рис. 1 представлена зависимость скорости роста опухоли в зависимости от параметров, описывающих транспорт межклеточной жидкости и ее отток. Контурный график получен как результат аппроксимации 126 расчетов, при этом скорости указаны в миллиметрах в неделю. Из графика видно, что скорость роста опухоли более чувствительна по параметру оттока жид-

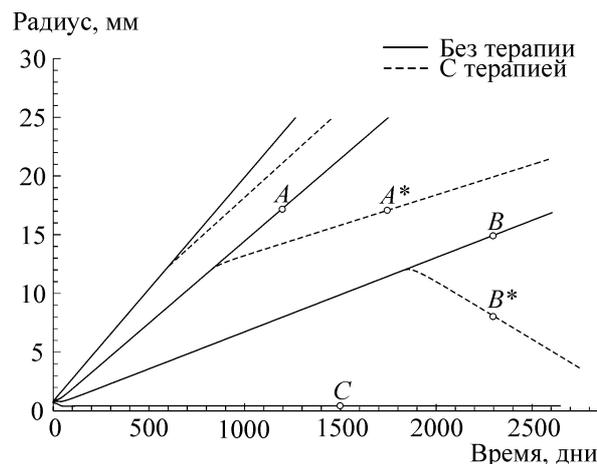


Рис. 2. Зависимость радиуса опухоли от времени в отсутствие терапии и в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом, начинающейся при радиусе опухоли 12 мм, при различных параметрах, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} . Значения параметров от верхнего графика к нижнему: $D_m = 10^{-11}$ см²/с, $v_{dr} = 4,6 \cdot 10^{-4}$ ч⁻¹; $D_m = 10^{-10}$ см²/с, $v_{dr} = 4,6 \cdot 10^{-3}$ ч⁻¹; $D_m = 10^{-9}$ см²/с, $v_{dr} = 6 \cdot 10^{-3}$ ч⁻¹; $D_m = 10^{-8}$ см²/с, $v_{dr} = 1 \cdot 10^{-2}$ ч⁻¹.

кости – его вариация даже при минимальной скорости ее транспорта позволяет замедлить рост опухоли в два раза. Максимальная скорость роста опухоли, как и ожидается, достигается, когда жидкость из некротической области почти не просачивается в нормальную ткань и не оттекает через лимфатическую систему, оставаясь в объеме опухоли. При значительном повышении обоих параметров удается добиться полной остановки опухолевого роста. В этом случае размер опухоли всегда составляет всего пару миллиметров вне зависимости от параметров модели. Это происходит потому, что в модели не учитываются остатки мертвых клеток в некротической зоне, так как считается, что скорость их утилизации клетками опухоли высока. Для того чтобы предсказывать размер остановившей свой рост опухоли, необходимо ввести в модель дополнительную переменную, описывающую плотность клеточных остатков в некротической области, и задать скорость их утилизации клетками опухоли. Однако такое исследование находится вне рамок данной работы, где нас интересует именно динамика интерстициальной жидкости.

На рис. 2 изображены зависимости радиуса опухоли от времени в отсутствие терапии и при проведении монотерапии бевацизумабом, которая начинается, когда радиус новообразования достигает 12 мм. Этот график наглядно показывает, что при повышении параметров

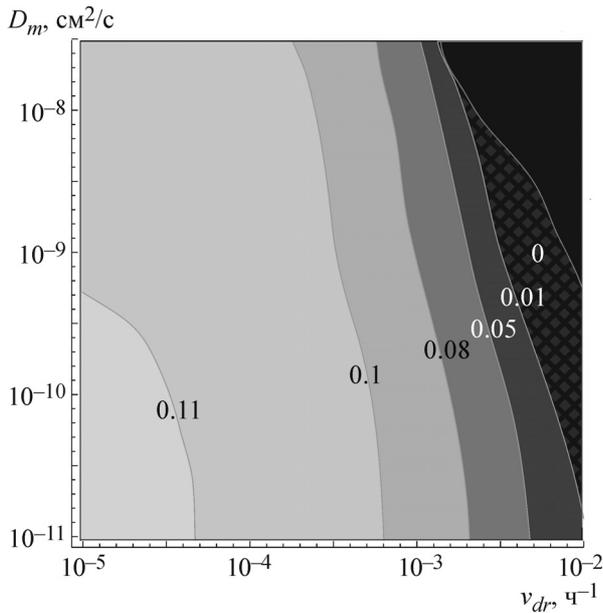


Рис. 3. Стационарная скорость роста опухоли (мм в неделю) в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом в зависимости от параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} . Черным цветом обозначена область параметров, при которых опухоль не росла до проведения терапии, штриховкой – область параметров, при которых рост опухоли в результате терапии сменился на уменьшение ее размера.

транспорта и оттока интерстициальной жидкости уменьшается скорость ангиогенной опухоли и увеличивается эффект от антиангиогенной терапии. При этом особенно примечательным выглядит сценарий, когда при проведении терапии бевацизумабом режим опухолевого роста меняется на режим ее уменьшения (рис. 2, точки B и B^*). Аналогичное рис. 1 распределение стационарных скоростей аваскулярной опухоли при проведении антиангиогенной терапии показано на рис. 3. Минимальный эффект от терапии – замедление скорости примерно на 20% – достигается при малых значениях параметров, определяющих динамику интерстициальной жидкости, и связан с непосредственным уменьшением притока глюкозы к опухолевым клеткам. Однако это замедление значительно усиливается при увеличении оттока межклеточной жидкости. Примечательно, что расширяется область параметров, в которой скорость опухоли равна нулю, – к этой области отнесены все случаи, когда при проведении терапии рост опухоли меняется на ее уменьшение, так как в конечном итоге при расчете она приходит к постоянному радиусу.

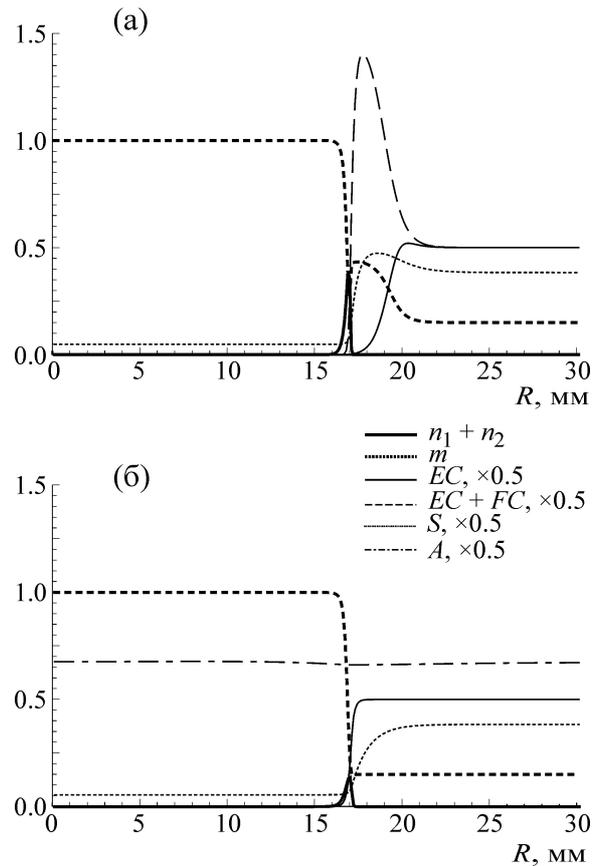


Рис. 4. Профили плотностей опухолевых клеток $n_1 + n_2$, интерстициальной жидкости m , поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, концентраций глюкозы S и бевацизумаба A при достижении опухоли радиуса 17 мм при значениях параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости $D_m = 10^{-10} \text{ см}^2/\text{с}$ и ее оттока из ткани в кровеносную сеть $v_{dr} = 4,6 \cdot 10^{-3} \text{ ч}^{-1}$: (а) – в отсутствие терапии, соответствует точке A на рис. 2; (б) – в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом, соответствует точке A^* на рис. 2).

На рис. 4 представлены распределения основных переменных модели при значениях параметров динамики межклеточной жидкости $D_m = 10^{-10} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 4,6 \cdot 10^{-3} \text{ ч}^{-1}$ при размере опухоли 17 мм в отсутствие антиангиогенной терапии и при ее проведении – эти моменты обозначены на рис. 2 точками A и A^* соответственно. Видно, что вместе с уменьшением плотности капиллярной сети и активных опухолевых клеток происходит существенное уменьшение доли интерстициальной жидкости в перитуморальной области. Таким образом, модель воспроизводит экспериментально наблюдаемое уменьшение отека при антиангиогенной терапии бевацизумабом.

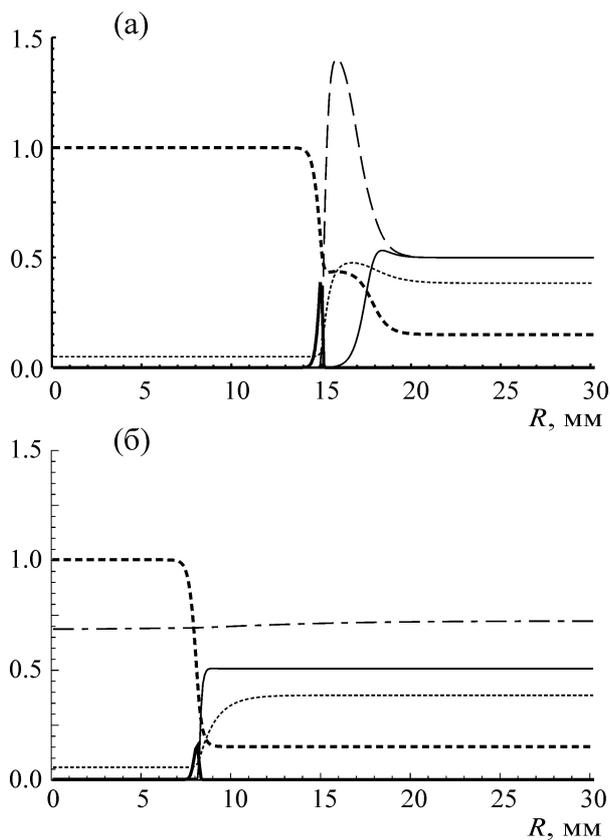


Рис. 5. Профили плотностей опухолевых клеток $n_1 + n_2$, интерстициальной жидкости m , поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, концентраций глюкозы S и бевацизумаба A при достижении опухоли радиуса 17 мм при значениях параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости $D_m = 10^{-9}$ см²/с и ее оттока из ткани в кровеносную сеть $v_{dr} = 6 \cdot 10^{-3}$ ч⁻¹: (а) – в отсутствие терапии, соответствует точке B на рис. 2; (б) – в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом, соответствует точке B^* на рис. 2). Маркировка переменных совпадает с представленной на рис. 4.

На рис. 5 показаны аналогичные распределения при повышении значений параметров динамики межклеточной жидкости до $D_m = 10^{-9}$ см²/с, $v_{dr} = 6 \cdot 10^{-3}$ ч⁻¹ на 2300-й день роста опухоли (точки B и B^* на рис. 2 соответственно). В этом случае в отсутствие терапии (рис. 5б) отек в перитуморальной области несколько больше, чем на рис. 4а, так как параметры притока межклеточной жидкости связаны с v_{dr} , а граница основной массы некроза становится более пологой за счет увеличения параметра D_m . Однако включение терапии бевацизумабом приводит не только к исчезновению отека, но и к уменьшению размера опухоли (рис. 5б).

На рис. 6 показано распределение параметров для случая остановки опухолевого роста,

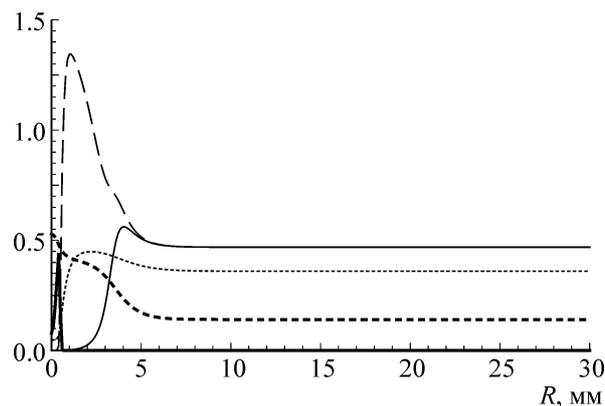


Рис. 6. Профили плотностей опухолевых клеток $n_1 + n_2$, интерстициальной жидкости m , поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, концентраций глюкозы S для случая стационарной опухоли при значениях параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости $D_m = 10^{-8}$ см²/с и ее оттока из ткани в кровеносную сеть $v_{dr} = 1 \cdot 10^{-2}$ ч⁻¹ в отсутствие терапии (соответствует точке C на рис. 2). Маркировка переменных совпадает с представленной на рис. 4.

который реализуется при $D_m = 10^{-8}$ см²/с, $v_{dr} = 1 \cdot 10^{-2}$ ч⁻¹ (соответствует точке C на рис. 2). Примечательно, что в этом случае доля интерстициальной жидкости внутри опухоли не достигает 100%. Это означает, что внутри опухоли остаются нормальные клетки и часть лимфатической системы, через которую и происходит отток жидкости. Это компенсирует рост опухоли за счет деления злокачественных клеток, так что скорость конвекции на границе опухоли равна нулю.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рассмотренная в данной работе модель является одной из немногих, в которых учитывается динамика интерстициальной жидкости при опухолевом росте как в перитуморальной области, так и в некротической зоне. В связи с тем, что отток межклеточной жидкости происходит через лимфатическую систему, практически полностью расположенную вне опухоли, учет ее транспорта из опухоли в нормальную ткань становится ключевой проблемой. Использование гидродинамического описания этого процесса при математическом моделировании роста опухоли представляется нам в настоящее время тупиковым направлением. Несмотря на то что существуют экспериментальные методы измерения градиентов давления внутри тканей, их абсолютные величины малы, а количество факторов, определяющих гидродинамику ин-

терстициальной жидкости, слишком велико. Это гидростатическое и онкотическое давления в капиллярной сети и ткани, вязкие свойства жидкости, упругие свойства и пористость опухолевой и нормальной ткани, а также наличие/отсутствие у нее жесткой границы или дополнительного внешнего давления. При этом значение этих факторов не только существенно зависит от типа опухоли и ткани, в которой она растет, но также может сильно различаться у каждого человека. В этой связи использование диффузного приближения с единственным параметром для описания транспорта жидкости выглядит более перспективным. Однако не надо забывать, что значение этой константы не может быть измерено в эксперименте, а значит, ее необходимо варьировать при численном исследовании модели.

Несмотря на это упрощение, учет динамики интерстициальной жидкости позволяет описать два экспериментально наблюдаемых факта. Первым фактом является существование отека в тканях, окружающих растущую опухоль, и его исчезновение при антиангиогенной терапии, в частности монотерапии бевацизумабом [13]. Блокирование ангиогенеза бевацизумабом приводит как к существенному падению плотности васкулярной сети в перитуморальной области, так и к созреванию ангиогенных капилляров, приводящему их к нормальному состоянию, в котором фильтрация жидкости из кровеносной системы уменьшается в разы. Таким образом антиангиогенная терапия восстанавливает баланс притока жидкости через кровеносную систему и оттока через лимфатическую систему в перитуморальной области, где максимально проявляется неоваскуляризация. При этом транспорт интерстициальной жидкости в ткани для описания исчезновения опухолиассоциированного отека фактически не важен.

Второй примечательный экспериментальный факт, который может быть описан в рамках представленного подхода, состоит в существенном уменьшении размера опухоли в случае комбинированной неоадьювантной противоопухолевой терапии, использующей как цитотоксические препараты, так и бевацизумаб [11]. Существенное уменьшение объема опухоли происходит за счет уменьшения объема некротизированной ткани, которая в основном состоит из жидкости. Это может быть как некроз на границе опухоли, образованный в результате действия цитотоксических препаратов, так и некроз в центральной области, появляющийся в процессе опухолевого роста. В данном случае транспорт межклеточной жидкости в ткани будет играть ключевую роль, так как ее отток

происходит через лимфатическую систему, расположенную в нормальной ткани, окружающей опухоль. Адекватное описание уменьшения объема опухоли в модели возможно благодаря учету конвективных потоков в ткани, обеспечивающих поджатие нормальной ткани и микроциркуляторной сети в освободившееся пространство.

В данной работе была рассмотрена только монотерапия бевацизумабом, однако даже в этом случае наблюдались режимы уменьшения размера опухоли. Это происходило в случае большого оттока интерстициальной жидкости через лимфатическую систему и высокой скорости ее транспорта из центральной некротической зоны в перитуморальную область. В дальнейшем мы собираемся добавить в модель цитотоксический препарат и полностью воспроизвести и исследовать комбинированную неоадьювантную терапию с бевацизумабом.

Еще одним, дополнительным достоинством учета динамики интерстициальной жидкости в модели роста и терапии опухоли является возможность более точного описания транспорта химических веществ в ткани. Так как транспорт метаболитов, ключевых медиаторов и фармакологических препаратов в ткани осуществляется посредством диффузии, то изменение доли межклеточной жидкости приводит к изменению их диффузионных констант. В наших последующих работах мы собираемся учесть эту зависимость.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-31-00024).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. G. Steel, *Cell Tissue Kinet.* **13** (4), 451 (1980).
2. R. P. Araujo and D. S. McElwain, *Bull. Math. Biol.* **66** (5), 1039 (2004).
3. J. Folkman, *New Engl. J. Med.* **285** (21), 1182 (1971).
4. W. Dou, S. Ruan, Y. Chen, et al., *Image and Vision Comput.* **25** (2), 164 (2007).
5. D. T. Blumenthal, M. G. H. Parreño, J. Batten, and M. C. Chamberlain, *Cancer* **113** (12), 3349 (2008).
6. J. Pallud, E. Mandonnet, C. Deroulers, et al., *Ann. Neurology* **67** (3), 398 (2010).
7. T. H. Adair and J.-P. Montani, *Angiogenesis* (Morgan & Claypool Life Sciences series, San Rafael (CA), 2010).
8. P. Carmeliet and R. K. Jain, *Nature* **407** (6801), 249 (2000).
9. B. Drogat, P. Auguste, D. T. Nguyen, et al., *Cancer Res.* **67** (14), 6700 (2007).
10. R. K. Jain, E. Di Tomaso, D. G. Duda, et al., *Nature Rev. Neurosci.* **8** (8), 610 (2007).

11. T. M. Pockock, R. R. Foster, and D. O. Bates, *Am. J. Physiol. – Heart and Circulatory Physiology* **286** (3), H1015 (2004).
12. M. Badoual, C. Gerin, C. Deroulers, et al., *Cell Proliferation* **47** (4), 369 (2014).
13. R. K. Jain, R. T. Tong, and L. L. Munn, *Cancer Res.* **67** (6), 2729 (2007).
14. A. Hawkins-Daarud, R. C. Rockne, A. R. Anderson, and K. R. Swanson, *Frontiers in Oncology* **3**, 66 (2013).
15. G. von Minckwitz, H. Eidtmann, M. Rezai, et al., *New Engl. J. Med.* **366** (4), 299 (2012).
16. R. Rockne, J. K. Rockhill, M. Mrugala, et al., *Physics in Medicine and Biology* **55** (12), 3271 (2010).
17. A. V. Kolobov and M. B. Kuznetsov, *Biophysics* **60** (3), 449 (2015).
18. A. V. Kolobov, V. V. Gubernov, and M. B. Kuznetsov, *Rus. J. Numeric. Analysis and Math. Modelling* **30** (5), 289 (2015).
19. A. Giese, R. Bjerkvig, M. E. Berens and M. Westphal, *J. Clin. Oncol.* **21**, 1624 (2003).
20. J. M. P. C. Holash, P. C. Maisonpierre, D. Compton, et al., *Science* **284** (5422), 1994 (1999).
21. А. В. Гусев и А. А. Полежаев, *Краткие сообщения по физике ФИАН*, № 11–12, 85 (1997).
22. R. F. Schmidt and G. Thews, *Human physiology* (Springer, 1983).
23. O. N. Ryaskovskaya, D. L. Kolesnik, A. V. Kolobov, et al., *Exp. Oncol.* **30**, 269 (2008).
24. J. M. Kelm, C. D. Sanchez-Bustamante, E. Ehler, et al., *J. Biotechnol.* **118** (2), 213 (2005).
25. K. J. Kim, B. Li, J. Winer, et al., *Nature* **362**, 841 (1993).
26. J. Kleinheinz, S. Jung, K. Wermker, et al., *Head & face medicine* **6** (1), 17 (2010).
27. N. Papadopoulos, J. Martin, Q. Ruan, et al., *Angiogenesis* **15**, 171 (2012).
28. F. Milde, M. Bergdorf and P. Koumoutsakos, *Biophys. J.* **95** (7), 3146 (2008).
29. A. T. Falk, J. Barriere, E. Francois, and P. Follana, *Crit. Rev. Oncology/Hematology* **94** (3), 311 (2015).
30. И. Б. Петров и А. И. Лобанов, *Лекции по вычислительной математике* (Интернет-Ун-т информ. технологий, М., 2006).
31. J. P. Boris and D. L. Book, *J. Comput. Phys.* **11** (1), 38 (1973).

Influence of the Dynamics of Interstitial Fluid on Growth and Therapy of Angiogenic Tumor. Analysis with the Use of a Mathematical Model

M.B. Kuznetsov*, V.V. Gubernov*, and A.V. Kolobov* **

**Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp. 53, Moscow, 119991 Russia*

***Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences, ul. Gubkina 8, Moscow, 119333 Russia*

We have developed a spatially distributed mathematical model of angiogenic tumor growth in tissue with account of the dynamics of interstitial fluid and bevacizumab monotherapy. In this model the process of neovascularization is initiated by tumor cells in a state of metabolic stress, vascular endothelial growth factor acts as the main mediator during this process. The model takes into consideration the convection flows arising in the dense tissue due to active proliferation and migration of tumor cells as well as interstitial fluid inflow from the circulatory system, its outflow through the lymphatic system and redistribution in the area of tumor growth. The work considers the diffusive approximation of interstitial fluid dynamics in tumor and normal tissue. Numerical study of the model showed that in the absence of therapy a peritumoral edema is formed due to the increase of interstitial fluid inflow from angiogenic capillaries. In the case of rapid interstitial fluid outflow through the lymphatic system and its fast transport from necrotic zone to normal tissue the regimes of full growth stop are observed in case of low-invasive tumor. Under bevacizumab monotherapy the peritumoral edema vanishes and low-invasive tumor may not only decelerate its growth, but also start shrinking for a large range of parameters.

Key words: mathematical modeling, tumor growth, angiogenesis, interstitial fluid, bevacizumab