Krzywa Gompertza w opisie procesów nowotworowych: spojrzenie matematyka

Urszula Foryś
urszula@mimuw.edu.pl
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki
Zakład Biomatematyki i Teorii Gier
WMIM UW

Krzywa Gompertza — zaproponowana przez Benjamina Gompertza do opisu statystyk aktuarialnych.

BENJAMIN GOMPERTZ

Benjamin Gompertz (1779–1865): samouk — matematyk i aktuariusz, przyjęty w poczet członków angielskiego Towarzystwa Królewskiego, obecnie znany dzięki publikacji z 1825 roku, w której zaproponował model demograficzny w oparciu o swoje prawo śmiertelności.

Prawo to powstało podczas prac nad serią tabel śmiertelności dla Towarzystwa Królewskiego i opiera się na założeniu *a priori*, że natężenie wymierania zależy wykładniczo od wieku.

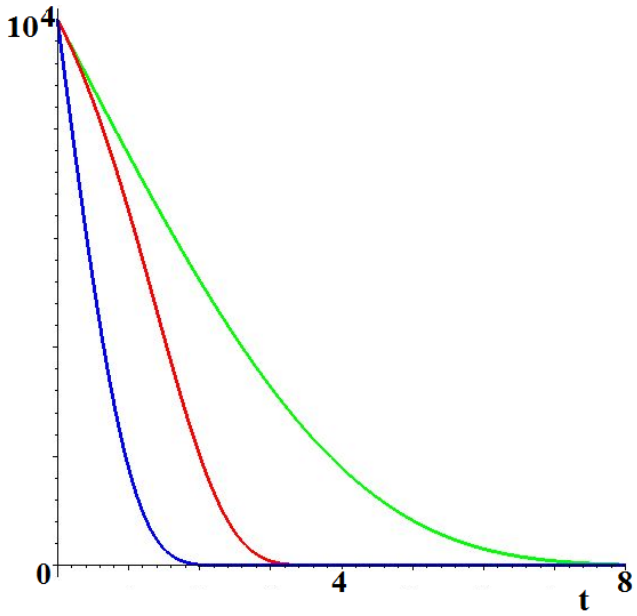
Zgodnie z tym zmianę liczebności populacji opisujemy wzorem

$$N(t) = N(0)\,\mathrm{e}^{-c(\mathrm{e}^{at}-1)},$$

gdzie:

- $N(t)$ — liczba osób w czasie t,
- c i a — parametry modelu.

Wzór ten był stosowany przez firmy ubezpieczeniowe do obliczania kosztów ubezpieczenia na życie.



Ilustracja zależności krzywej Gompertza od parametrów c i a, $N(0) = 10^4$.
Niebieska krzywa: $c = 1$, $a = 1$.
Czerwona krzywa: $c(= 1/4)$ — mniejsze c, wolniejsza zbieżność do 0. Zielona krzywa: $a(= 1/4)$ — mniejsze a spowalnia zbieżność znacznie bardziej.

Skąd wzięła się krzywa Gompertza w opisie dynamiki nowotworów?

Anna Laird (Laird, 1964, 1965), porównując krzywą Gompertza z danymi doświadczalnymi wywnioskowała, że bardzo dobrze przybliża wzrost nowotworu w początkowej fazie.

W tym kontekście krzywa ma odzwierciedlać wzrost — trzeba zmienić znak parametru a.

Stąd model ma postać

$$x(t) = x_0 \exp\left(\frac{r_0}{b}(1 - \mathrm{e}^{-bt})\right),$$

gdzie:

- $x(t)$ oznacza objętość guza nowotworowego w chwili t,
- x_0 jest początkową objętością guza,
- $r_0 > 0$ odzwierciedla maksymalny współczynnik wzrostu nowotworu,
- $b > 0$ to stopień odchylenia krzywej Gompertza od krzywej wykładniczej,

przy czym parametry x_0, r i b spełniają

$$x(t) \to x_0 \exp\left(\frac{r_0}{b}\right) \quad \text{przy} \quad t \to +\infty.$$

Dla modeli populacyjnych granica ta nazywana jest pojemnością siedliska/środowiska (ozn. K).

W przypadku nowotworów K odzwierciedla maksymalny rozmiar guza możliwy do osiągnięcia przez nowotwór nieunaczyniony.

Stąd

$$\exp\left(\frac{r_0}{b}\right) = \frac{K}{x_0}. \tag{1}$$

Różniczkując funkcję x, wyznaczając e^{-bt} w zależności od x i oznaczając $r = \frac{r_0}{\ln \frac{K}{x_0}}$ dostajemy różniczkową postać modelu:

$$\dot{x} = -rx \ln \frac{x}{K}.$$

Mimo że model ten został powstał wiele lat temu, nie traci na aktualności, gdyż pozwala w zadowalający sposób opisać dane eksperymentalne prostym wzorem.

Co więcej, krzywa Gompertza jest JEDYNYM MODELEM MATEMATYCZNYM, który został zaakceptowany przez środowisko medyczne i funkcjonuje do dziś.

W dynamice populacji często stosuje się równanie logistyczne

$$\dot{x} = rx\left(1 - \frac{x}{K}\right),$$

prostsze matematycznie, ale zarzuca się mu brak interpretacji biologicznej.

Dlaczego krzywa Gompertza wydaje się lepsza od krzywej logistycznej w opisie wzrostu nowotworu?

Argument: znacznie szybszy wzrost krzywej Gompertza w porównaniu do krzywej logistycznej w początkowej fazie, dzięki czemu krzywa Gompertza powinna lepiej pasować do danych związanych z dynamiką nowotworów.

Czy argument ten jest istotny z matematycznego (i nie tylko) punktu widzenia?

Można tu postawić ten sam zarzut w stosunku do krzywej Gompertza, co do krzywej logistycznej — nie ma żadnego innego uzasadnienia do stosowania tej właśnie krzywej.

Co więcej, dla wzrostu symetrycznego guza nowotworowego (ogólnie symetrycznej kolonii komórkowej *MCS*) Greenspan wyprowadził z równania dyfuzji-konsumpcji model

$$\dot{x} = rx\left(1 - \left(\frac{x}{K}\right)^{2/3}\right),$$

gdzie wykładnik 2/3 wiąże się ze stosunkiem powierzchni do objętości guza nowotworowego.

Model Greenspana budujemy w oparciu o następujące założenia dotyczące procesu wzrostu guza.

- Zakładamy radialną symetrię struktury guza.
- Zmiana objętości guza następuje pod wpływem dwóch procesów: proliferacji i apoptozy:

  proliferacja to proces naturalnego namnażania się komórek,

  apoptoza to proces programowej śmierci komórkowej.
- Proliferacja jest możliwa dzięki dostarczaniu do komórek składników odżywczych: tlenu i glukozy.
- Składniki te dostają się do komórek dzięki procesowi dyfuzji.
- Im bliżej środka guza, tym mniej składników pokarmowych jest dostępnych i tym wolniejszy jest proces proliferacji.
- Apoptoza ma jednakowe tempo w całej objętości guza.

Przeprowadzając abstrakcyjne rozumowanie dla wzrostu *MCS* w $\mathbb{R}^n$ opisujemy:

- $\sigma(t, r)$ — stężenie składników pokarmowych w chwili t w miejscu odległym o r od środka guza, przy czym σ_e jest stałym stężeniem na zewnątrz guza,
- $R(t)$ — zewnętrzny promień guza w chwili t.

Funkcja σ spełnia równanie reakcji-dyfuzji we współrzędnych sferycznych w $\mathbb{R}^n$:

$$\frac{\partial \sigma}{\partial t} = D \frac{1}{r^{n-1}} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^{n-1} \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) - P,$$

- D — współczynnik dyfuzji,
- P — stała konsumpcji składników pokarmowych.

Dyfuzja składników pokarmowych jest znacznie szybsza niż czas podwojenia objętości guza, więc stosujemy przybliżenie quasi-stacjonarne:

$$\frac{1}{r^{n-1}} \frac{d}{dr} \left(r^{n-1} \frac{\partial \sigma}{\partial r} \right) = a, \quad a = \text{const}, \tag{2}$$

czyli dyfuzja i konsumpcja są w równowadze.

Warunki początkowo-brzegowe:

1. $\sigma(t, R(t)) = \sigma_e$,
2. $\frac{\partial \sigma}{\partial r}(t, 0) = 0$ dla wszystkich $t \geq 0$ (warunek symetrii),
3. $R(0) = R_0 > 0$.

Przepisując równanie (2) w postaci

$$\frac{d}{dr}\left(r^{n-1}\frac{\partial \sigma}{\partial r}\right) = ar^{n-1}$$

i całkując dwukrotnie, najpierw korzystając z warunku 2, a potem z 1, wyznaczamy

$$\sigma(t, r) = \sigma_e - \tfrac{a}{2n}\left(R^2(t) - r^2\right). \tag{3}$$

Stosowalność (3) jest ograniczona: gdy R rośnie, prawa strona staje się ujemna.

Dodatkowo: stężenie składników pokarmowych wewnątrz guza musi być wystarczająco duże, by komórki mogły proliferować, skąd $\sigma(t,0) = \sigma_e - \frac{a}{2n}R^2(t)$ musi być odpowiednio duże.

W modelu możemy jeszcze uwzględnić proces nekrozy, czyli śmierci głodowej — wewnątrz guza powstaje trzon nekrotyczny, co modelujemy analogicznie, jak opisaliśmy powyżej — dostajemy nieco bardziej skomplikowane wzory.

Zakładamy dalej, że wszystkie komórki proliferują — guz jest jednorodny.

Opiszemy zmianę objętości przy tym założeniu, czyli

- $R(t) < \tilde{R} = \sqrt{\frac{2n}{a}(\sigma_e - \sigma_{\min})}$.

Wtedy

$$\frac{1}{n}\frac{d}{dt}(R^n) = R^{n-1}\frac{dR}{dt} = S - Q, \tag{4}$$

gdzie $S(t)$ i $Q(t)$ oznaczają proliferację i apoptozę.

Zgodnie z założeniami

$$S(t) = \int_0^{R(t)} s\sigma(t,r)r^{n-1}dr, \quad Q(t) = \int_0^{R(t)} scr^{n-1}dr, \tag{5}$$

(s — współczynnik skalujący).

Po wykonaniu obliczeń:

$$\dot{R} = \frac{sR^n}{n}\left(\sigma_e - c - \frac{a}{n(n+2)}R^2\right) \quad \text{dla } R < \tilde{R}, \tag{6}$$

a ponieważ $R = V^{1/n}$, to zmiana objętości guza w $\mathbb{R}^n$ wynosi

$$\dot{V} = \alpha V\left(\sigma_e - c - \frac{a}{n(n+2)}V^{2/n}\right), \quad \alpha = \text{const} > 0, \tag{7}$$

przy czym $\sigma_e > c$, aby mieć do czynienia ze wzrostem.

Zauważmy, że

- $n = 3$ — w nawiasie $V^{2/3}$, jak w oryginalnym modelu Greenspana,
- $n = 2$ — w nawiasie V, czyli model logistyczny.

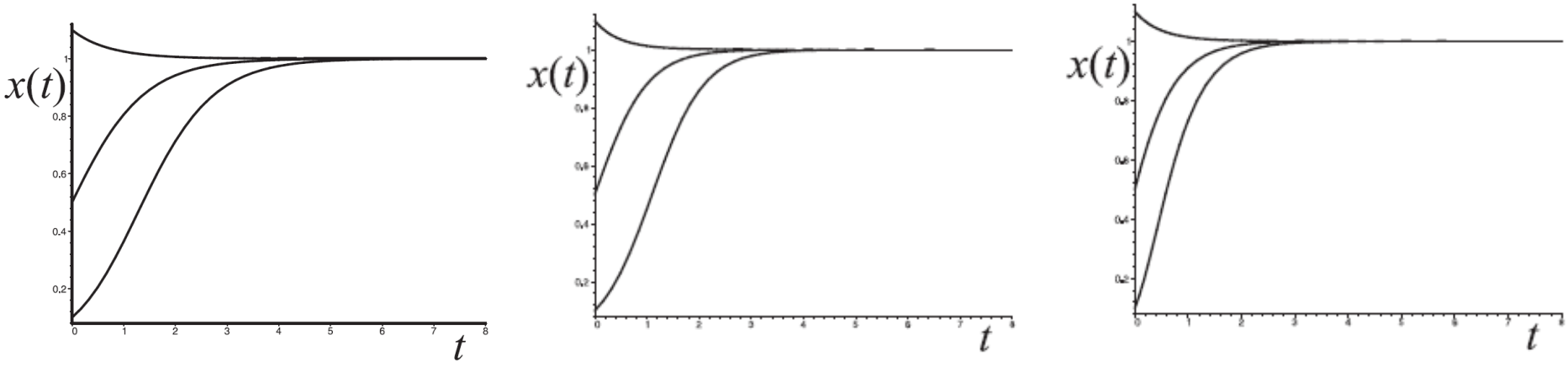
Opisane modele Gompertza, logistyczny i Greenspana mają tę samą dynamikę (zachowanie jakościowe).

Każdy z nich możemy zapisać w ogólnej postaci

$$\dot{x} = xf(x), \quad x \geq 0,$$

dla pewnej funkcji f, przy czym są dwa stany stacjonarne:

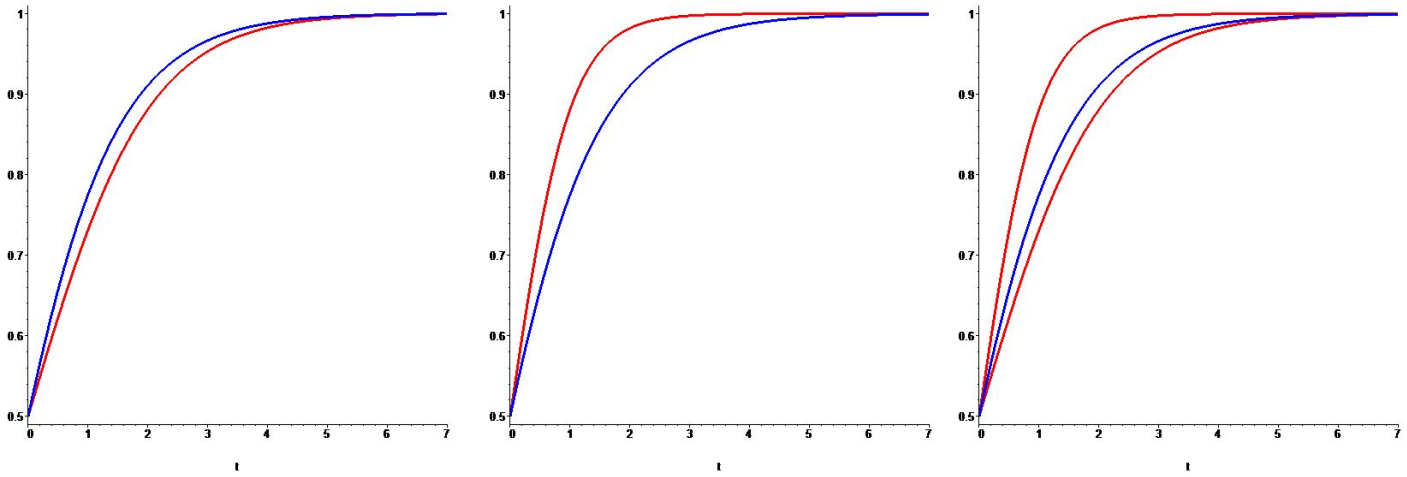
- $T = 0$: brak komórek nowotworowych, czyli zdrowy organizm,
- $P = K$: maksymalna objętość nowotworu, która oznacza śmierć.



Porównanie dynamiki modeli: Greenspana, logistycznego i Gompertza.

Heurystyczne wyprowadzenie daje model najwolniej zbieżny.

Analitycznie model Gompertza wyróżnia się ze względu na zachowanie $f(x) = \ln x$ przy $x \to 0^+$, ale wydaje się to nie mieć znaczenia przy dopasowaniu modelu do konkretnych danych, gdyż „szybkie” tempo wzrostu guza dla małych x możemy zapewnić zwiększając współczynnik r:



Po lewej — te same parametry, $r = 1$, w środku $r = 2$ dla krzywej logistycznej.

Interpretacja biologiczna:

Stosując podejście Greespana wykazaliśmy (Bodnar, Foryś, 2007), że równanie lo-

gistyczne opisuje kolonię komórkową hodowaną na płytce Petriego (MCS w $\mathbb{R}^2$), co odpowiada równaniu Greenspana rozwoju MCS w $\mathbb{R}^3$.

Wnioskujemy, że zastosowanie konkretnego równania zależy od opisywanej sytuacji.

Równanie Greenspana należy do klasy uogólnionych równań logistycznych:

$$\dot{x} = rx\left(1 - \left(\frac{x}{K}\right)^{\nu}\right), \tag{8}$$

$\nu = \frac{2}{3}$ dla równania Greenspana.

Przybliżając liniowo (8) dostajemy:

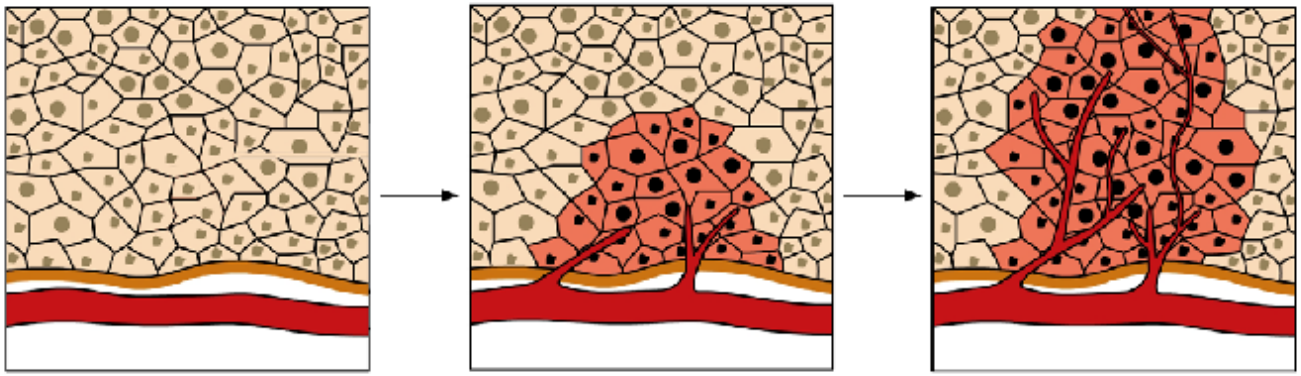
$$\dot{x} = \alpha x \frac{1 - \exp(\nu \ln \frac{x}{k})}{\nu} \approx -\alpha x \ln \frac{x}{K},$$

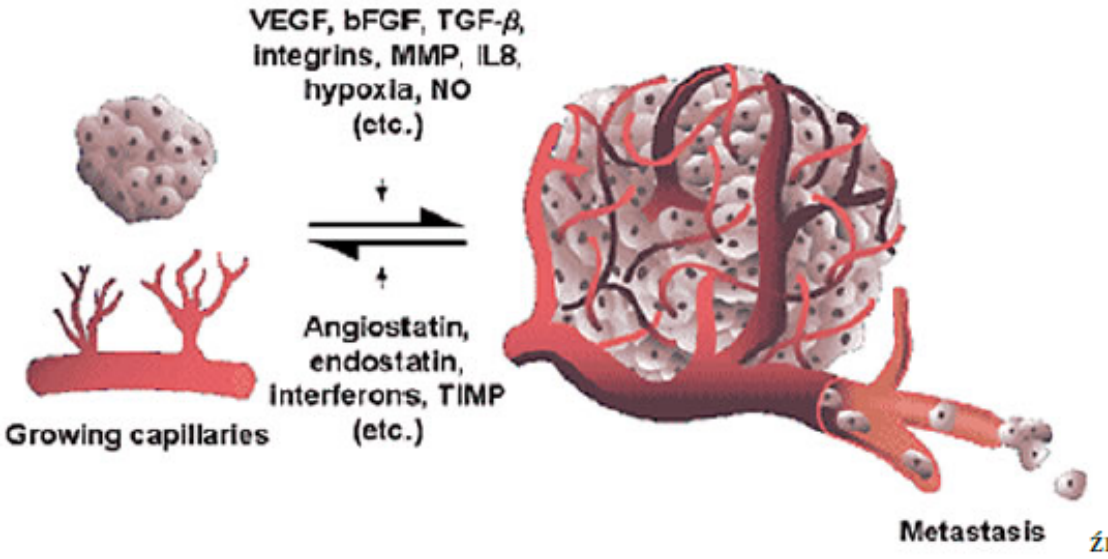
gdzie $\alpha = r\nu$, czyli równanie Gompertza to specyficzny przypadek uogólnionego równania logistycznego.

Mimo że z matematycznego punktu widzenia nie ma powodu, by aż tak wyróżniać równanie Gompertza, to stanowi ono podstawę opisu matematycznego kolejnego etapu rozwoju nowotworu, czyli angiogenezy.

Czym jest angiogeneza?

- Angiogeneza to proces powstawania nowych naczyń krwionośnych na bazie już istniejących w celu zaopatrzenia tkanek w niezbędne składniki odżywcze.
- W okresie pozapłodowym występuje rzadko.
- Jej normalna fizjologiczna rola ograniczona jest do gojenia ran, cyklu miesiączkowego i ciąży.
- Angiogeneza ma szczególnie duże znaczenie w procesach nowotworowych.
- Patomechanizm tego procesu nie jest jeszcze do końca wyjaśniony.





źródło: medicinabih.info

Jeśli guz przekracza pewną wielkość (średnica ok. 1–2 mm), to składniki pokarmowe przestają docierać w odpowiedniej ilości do komórek we wnętrzu guza i tworzy się trzon nekrotyczny.

Nowotwór zaczyna wydzielać substancje, które stymulują do wzrostu komórki śródbłonka naczyń — z istniejących naczyń krwionośnych powstają nowe, które penetrują wnętrze nowotworu i nowotwór może dalej rosnąć.

W 1971 roku Judah Folkman wysunął hipotezę, że rozwój nowotworu zostałby powstrzymany, gdyby uniemożliwić mu tworzenie własnej sieci naczyń krwionośnych.

Stało się to podstawą zintensyfikowania badań nad angiogenezą, a odkrycie substancji hamujących ten proces nasiliło badania.

W takiej sytuacji możemy przyjąć, że maksymalny rozmiar guza K rośnie wraz ze zwiększaniem się objętości naczyń krwionośnych zasilających guz, a rozrost sieci naczyniowej możemy wiązać z objętością guza, więc wyjściowe równanie Gom-

pertza przyjmuje postać

$$\frac{d}{dt}x(t) = -rx(t)\ln\frac{x(t)}{K(x(t))}. \tag{9}$$

Równanie to należy uzupełnić o równanie dynamiki naczyń krwionośnych:

$$\frac{d}{dt}K(t) = g(K(t), x(t)),$$

g — wpływ zmiennych K i x na prędkość wzrostu naczyń.

Model Hahnfeldta i in.

Taka właśnie idea stoi za prototypowym modelem zaproponowanym przez Philipa Hahnfeldta i in. (1999).

W modelu tym mamy dwie zmienne:

- V — objętość guza (*tumour volume, cm*^{3}),
- K — wydolność naczyń (*vessels carrying capacity, cm*^{3}): maksymalna objętość guza, którego bieżąca struktura naczyń krwionośnych jest w stanie skutecznie odżywić.

Równania modelu mają postać:

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) &= -\lambda_1 V(t) \ln \frac{V(t)}{K(t)}\,, \\ \dot{K}(t) &= -\lambda_2 K(t) + bV(t) - dK(t)V^{2/3}(t)\,, \end{aligned} \tag{10}$$

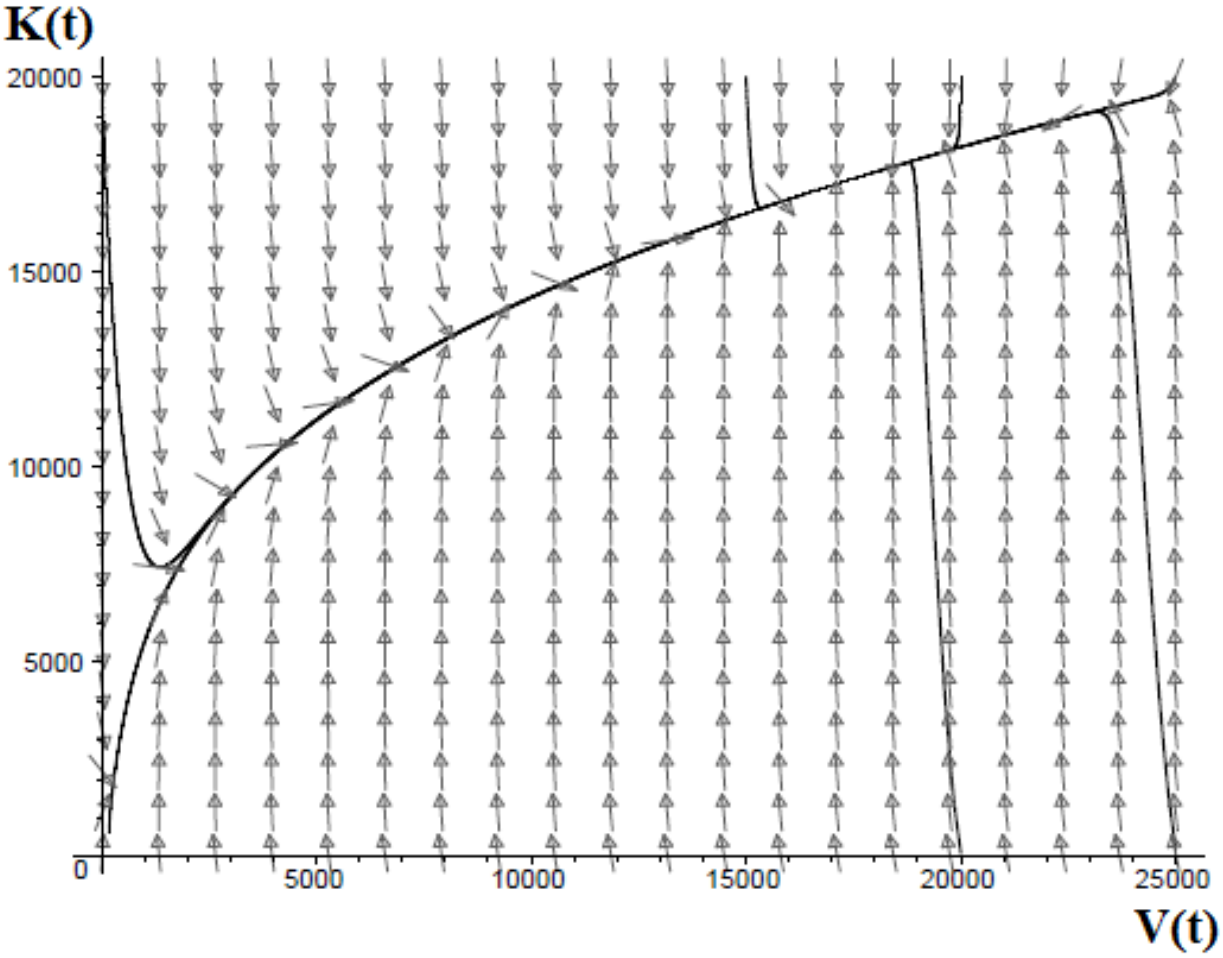
gdzie:

- $-\lambda_2 K(t)$ — samorzutna degradacja naczyń,
- $bV(t)$ — stymulacja angiogenezy przez komórki nowotworowe,
- $-dK(t)V^{2/3}(t)$ — wewnętrzna inhibicja angiogenezy.

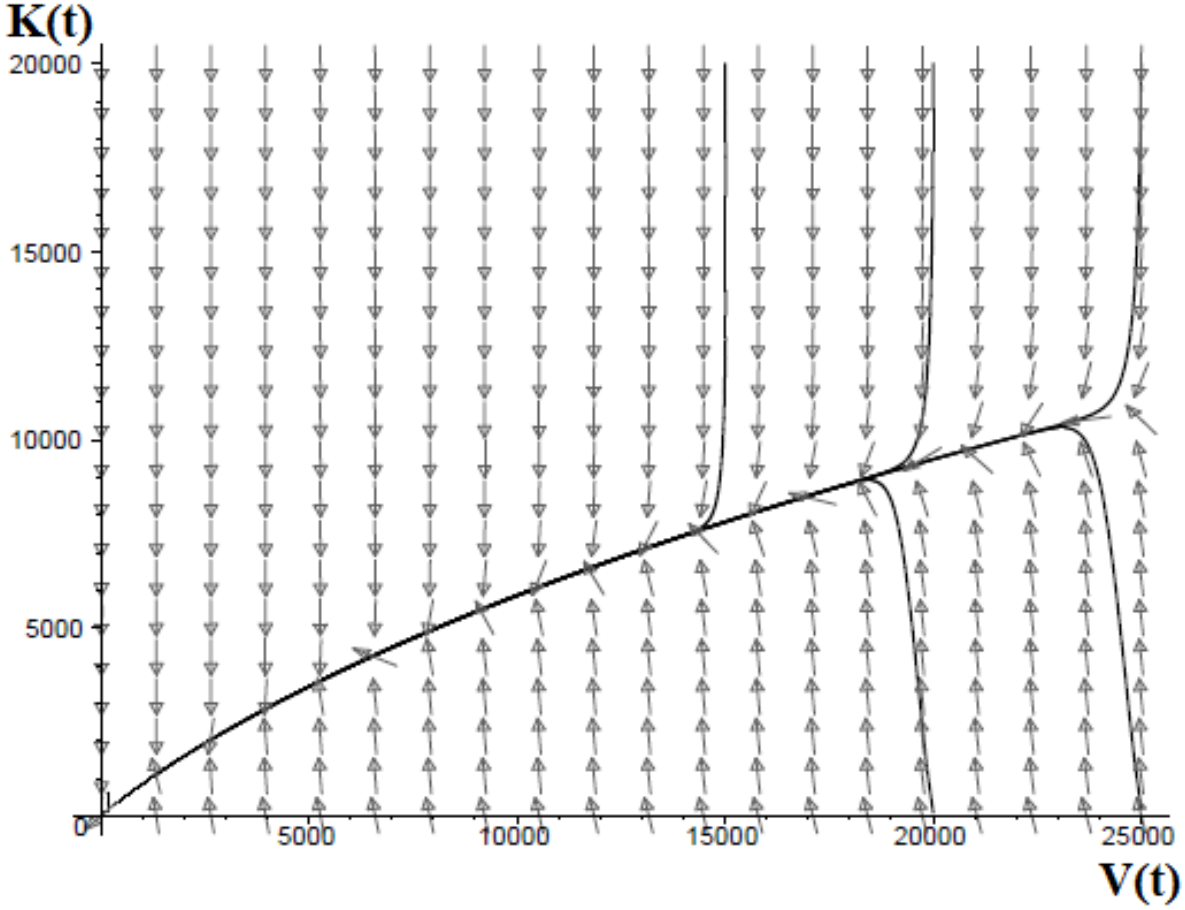
Podstawowe własności modelu:

- zbiór niezmienniczy $Q = \mathbb{R}^2_+$;
- jednoznaczność rozwiązań;
- globalne istnienie rozwiązań;
- dla $\lambda_2 < b$ (zwykle $\lambda_2 = 0$) istnieje dokładnie jeden dodatni punkt stacjonarny, który jest globalnie asymptotycznie stabilny w Q;
- dla $b \leq \lambda_2$ (nie istnieje dodatni stan stacjonarny), każde rozwiązanie dla warunku początkowego ze zbioru Q zbiega przy $t \to \infty$ do punktu $(0, 0)$.

Globalną asymptotyczną stabilność w obu przypadkach możemy udowodnić analizując portret fazowy, przy czym dodatkowo dla stanu dodatniego musimy wykluczyć istnienie rozwiązań okresowych (np. stosując kryterium Dulaca-Bendixsona).



Portret fazowy dla $\lambda_2 < b$ (parametry wyestymowane przez Hahnfeldta i in.)



Portret fazowy dla $\lambda_2 > b$ (parametry — prócz λ_2 — wyestymowane przez Hahnfeldta i in.)

Często analizując wpływ leczenia (nie tylko w przypadku nowotworu) zakłada się najpierw stałe stężenie podawanego leku, tzn. zakłada się $g(t) \equiv g_0$, gdzie $g_0 > 0$ jest pewnym ustalonym parametrem.

Łatwo zauważyć, że przy powyższym założeniu w układzie (10) z uwzględnionym leczeniem antyangiogenny zmienia się jedynie wartość parametru λ_2.

Konkretnie — jego wartość wzrasta o eg_0.

Z powyższej analizy układu (10) wynika następujący wniosek.

Wniosek 0.1. *Przy stałym leczeniu* $g(t) = g_0 > 0$ *rozwiązania układu* (10) *dla warunku początkowego ze zbioru* Q *zbiegają do:*

- *dodatniego stanu stacjonarnego, gdy* $g_0 < b - \lambda_2 = g_{th}$,
- *punktu* $(0, 0)$, *gdy* $g_0 \geq g_{th}$.