

ИНФОРМАТИКА

УДК 001.891.57

MSC 97M60

Математическое моделирование лечения онкологического заболевания*А. Б. Гончарова¹, Е. П. Колпак¹, М. М. Расулова¹, А. В. Абрамова²*¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Для цитирования: Гончарова А. Б., Колпак Е. П., Расулова М. М., Абрамова А. В. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2020. Т. 16. Вып. 4. С. 437–446. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.408>

В работе предлагаются математические модели злокачественных новообразований яичников, которые основываются на математической модели интерференционной конкуренции. В конкуренции за функциональное пространство участвуют два типа клеток: нормальные и опухолевые. Математическая трактовка моделей — задача Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений. На основе модели определяется динамика роста опухоли. Предлагаются модель распределения условных больных по четырем стадиям заболевания, модель оценки времен дожития по группам условных больных и модель химиотерапии.

Ключевые слова: дифференциальные уравнения, математическое моделирование, новообразования, рак яичников, заболеваемость, лечение, статистика.

1. Введение. Яичник — парный орган, который выполняет внешнесекреторную (образование яйцеклеток) и внутрисекреторную (выработка женских половых гормонов) функции. Он имеет овальную форму, покрыт эпителием. Одна из основных гипотез патогенеза рака яичника предполагает, что рак развивается из поверхностного эпителия, который состоит из единственного слоя модифицированных мезотелиальных клеток, покрывающих поверхность яичника. Малигнизации подвержен не сам яичник, не его строма, а лишь покрывающий его мезотелий. В большинстве наблюдений установить начало инвазивного роста не представляется возможным [1].

Рак яичников занимает третье место среди злокачественных новообразований репродуктивной системы и имеет самый низкий уровень выживаемости среди всех гинекологических заболеваний. Соотношение числа заболевших к числу умерших в 2018 г. составило 1.6 как для России, так и для большинства стран Европы. Рак яичников

является наиболее трудной для диагностики опухоли. Около 70 % женщин первично обращаются к специалистам на III и IV стадиях заболевания, когда появляются клинические проявления. Запущенность заболевания связана с тем, что на ранних стадиях оно протекает бессимптомно. Ультразвуковая диагностика используется при подозрении на злокачественное новообразование. Диагностику рака яичников проводят с помощью компьютерной томографии (КТ) органов грудной и брюшной полости и магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием с целью оценки возможности выполнения оптимальной циторедуктивной операции. Определяется уровень онкомаркеров (СА-125). Для исключения метастатического характера поражения яичников и наличия первичного очага выполняются маммография, ЭГДС, колоноскопия.

В математическом моделировании опухолей основное внимание уделяется оценке скорости роста опухоли [2–4]. Теоретические проработки статистики заболеваемости и методов лечения с применением математических методов анализа и моделирования, а также модели прогноза о времени развития рецидива заболевания и общей выживаемости отсутствуют в открытых источниках. В настоящее время в клинической практике широко используются лишь статистические методы обработки данных конкретных практик [5, 6]. В оценке различных программ лечения, методов лечения и спектра применяемых препаратов у специалистов нет единого подхода и единого мнения [7–9].

Рост всех злокачественных опухолей характеризуется большим количеством митозов, хромосомных нарушений, сопровождается чередованием зон доброкачественных и злокачественных образований и некрозов, возникновением камер и узлов, инвазией в окружающие ткани. Этот тип опухоли очень агрессивен, присущ стадиям заболевания III и IV. После первичного лечения рак яичников чаще всего рецидивирует в течение 3 лет [10–13]. Для роста опухоли необходимо питание, которое потребляют и нормальные клетки эпителия. Увеличение потребления питания в зоне роста опухоли обеспечивается неоангиогенезом, что является обязательным условием для опухолевого роста и метастазирования. Для увеличения размеров опухоли ее клетки начинают активно вырабатывать различные вещества, которые запускают процессы роста числа кровеносных сосудов и способствуют насыщению опухоли питанием, т. е. клетки злокачественной опухоли начинают потреблять большее количество питания, уменьшая тем самым потребление питания нормальными клетками эпителия [8, 14].

2. Лечение. Лечение всех стадий рака яичников целесообразно начинать с выполнения оптимальной циторедуктивной операции, которая включает в себя экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого процесса. При невозможности первичной оптимальной циторедуктивной операции выполняется диагностическая лапароскопия с целью оценки индекса перитонеального канцероматоза (Peritoneal Cancer Index — PCI), мультифокальной биопсии опухоли для верификации заболевания. Затем проводятся несколько курсов полихимиотерапии препаратами паклитаксел и карбоплатин, далее выполняется интервальная оптимальная циторедуктивная операция. Химиотерапия в качестве адъювантной терапии применяется в зависимости от стадии заболевания и гистологического типа опухоли. Лучевая терапия практически не используется ввиду нечувствительности опухоли к данному методу лечения. Основным методом лечения рецидивов является химиотерапевтическое лечение. Несмотря на успехи в лечении рака яичников, вопросы оптимального лечения остаются не решенными [15–18].

3. Математическая модель злокачественной опухоли. Возникшие на поверхности эпителия клетки опухоли (делящиеся клетки) получают питание из кровеносных сосудов так же, как нормальные клетки эпителия. На самых ранних стадиях опухолевой прогрессии клетки опухоли постепенно запускают процессы, способствующие большему потреблению питания, чем нормальные клетки. Тем самым заполнение функционального пространства опухолевыми клетками происходит быстрее, чем нормальными. Поэтому процесс совместного роста двух типов клеток можно рассматривать как интерференционную конкуренцию в функциональном пространстве. С учетом этих предположений модель роста нормальных и делящихся клеток можно представить как систему трех дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \mu^u u \left(1 - \frac{u + vz}{K}\right), \\ \frac{dv}{dt} = \mu^v v \left(1 - \frac{v + u}{K}\right), \\ \frac{dz}{dt} = -\mu^z uz, \end{cases} \quad (1)$$

в которой u — количество делящихся клеток, а v — нормальных, μ^u и μ^v — удельные скорости размножения делящихся и нормальных клеток соответственно, K — объем «функционального пространства» (максимальное количество клеток, которое может разместиться на поверхности яичника). Функция $z(t)$ в (1) характеризует факторы роста опухолевых клеток, влияющих на их скорость «ухода» от конкуренции за счет «оттеснения» нормальных клеток от источников питания. Параметр μ^z характеризует влияние делящихся клеток на факторы роста. При $z = 1$ модель (1) представляет собой модель конкуренции, а при $z = 0$ на делящиеся клетки нормальные клетки не влияют, а делящиеся клетки часть функционального пространства у нормальных клеток «забирают».

Поскольку в момент возникновения делящихся клеток возникает и конкуренция, то в качестве начальных принимаются следующие условия:

$$u = \varepsilon, v = K - \varepsilon, z = 1,$$

где $\varepsilon = K$.

Такие условия подразумевают, что в начальный момент времени в функциональном пространстве нормальных клеток появляется небольшое количество делящихся клеток и сразу начинается стимулирование питания делящимися клетками.

Система уравнений (1) имеет единственную нетривиальную стационарную точку

$$u = K, v = 0, z = 0,$$

т. е. в этом стационарном состоянии нормальные клетки отсутствуют, и соответственно модель (1) рассматривается как модель злокачественной опухоли.

Параметры μ^u и μ^v выбираются исходя из данных по времени удвоения клеточных популяций. Например, из приведенных в [15, 19] данных оно зависит от конкретного организма и может изменяться от нескольких месяцев до нескольких лет. В данной работе принимается, что этот период составляет около 180 дней, т. е. $\mu^u = \mu^v = 0.0038$ 1/день. Стадии заболевания определяются исходя из доли функционального пространства, занимаемого делящимися клетками: стадия I — если $0 < u \leq 0.25K$, стадия II — если $0.25K < u \leq 0.5K$, стадия III — если $0.5K < u \leq 0.75K$, стадия IV — если $0.75K < u$.

На рис. 1 показана зависимость функций $u(t)$ и $v(t)$ от времени при $\mu^u = \mu^v = 0.0038$, $\mu^z = 0.05$ и $K = 1$. Горизонтальными пунктирными линиями отмечены границы между стадиями «заболеваний», символами «o» — «точки» начала стадий II, III и IV заболевания. При выбранной активности потребления питания (параметр μ^z) в границах модели (1) стадия заболевания II будет достигнута за два года роста опухоли, III — за три, IV стадия, практически неизлечимая, — за четыре [19], т. е. интервал между II и III, III и IV стадиями заболевания составляет немногим более года.

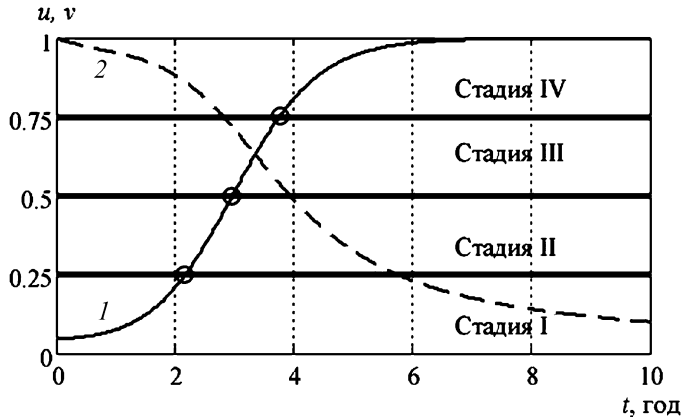


Рис. 1. Зависимость функций u (1) и v (2) от времени t

4. Модель лечения — химиотерапия. Лечение рака яичников осуществляется с применением различных химических препаратов (паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин и др. [20]). Оно состоит в среднем из 6 курсов продолжительностью каждого в 21–28 дней [21, 22]. При такой периодичности курсов лечения с учетом длительности роста опухоли в модели можно принять, что препараты поступают в функциональное пространство непрерывно в течение всего курса. Цикл лечения заканчивается прекращением поступления препаратов, действующих на делящиеся клетки. Побочными эффектами влияния лекарственных препаратов на организм будем пренебрегать.

В математической модели лечения опухоли надо прекратить действие фактора z , сделать делящиеся и нормальные клетки по нему равноправными, ввести лекарство, которое уничтожит делящиеся клетки.

Пусть в момент времени $t = t_0$ был поставлен диагноз и начата процедура лечения. Количество делящихся клеток в этот момент равно $u = u_0$, а нормальных — $v = v_0$. До момента времени $t = t_0$ рост опухоли описывается системой уравнений (1), а после начала лечения и на весь его период — уравнениями

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \mu^u u \left(1 - \frac{u + vz}{K}\right) - a \text{Drug}(t)u, \\ \frac{dv}{dt} = \mu^v v \left(1 - \frac{v + u}{K}\right), \\ \frac{dz}{dt} = \beta z(1 - z) \text{Drug}(t). \end{cases} \quad (2)$$

Здесь $\text{Drug}(t)$ — количество лекарственного препарата в функциональном пространстве. Его зависимость от времени определяется программой лечения. Множитель $z(1 - z)$ в третьем уравнении характеризует скорость подавления активности делящихся клеток лекарственными препаратами. В этой модели предполагается, что все поступающие в функциональное пространство препараты расходуются на уничтожение делящихся клеток, не распадаются. Погибшие клетки из функционального пространства выносятся мгновенно.

Начальные условия (при $t = t_0$) для системы уравнений (2)

$$u = u_0, v = v_0, z = z_0, \text{Drug} = \text{Drug}(t_0).$$

Для случая постоянного действия препаратов ($\text{Drug}(t) = \text{Drug}_0 = \text{const}$), как следует из третьего уравнения в (2), функция $z(t)$ будет расти до значения $z = 1$. Тем самым будет подавлено стимулирующее влияние делящихся клеток на дополнительное питание. Стационарной точкой системы уравнений (2) в этом случае будет

$$u = 0, v = K, z = 1.$$

Эта точка будет устойчивой, поскольку в ней три собственных значения матрицы Якоби правой части уравнений (2) будут отрицательными: $\lambda_1 = -\alpha \text{Drug}$, $\lambda_2 = -\beta \text{Drug}$, $\lambda_3 = -\mu^v$. Если же начиная с некоторого момента времени $t = t_*$ «лечение» прекратится ($\text{Drug}(t) = 0$ при $t \geq t_*$), то рост популяции делящихся клеток возобновится согласно уравнениям (1).

По данным [23] за медицинской помощью впервые обращаются около 40 % лиц со стадией заболевания III и около 20 % — со стадией заболевания IV. С учетом этих статистических данных в моделях лечения принимается, что лечение начинается на стадии заболевания III. Химические препараты применяются до тех пор, пока делящиеся клетки диагностически определимы. После лечение прекращается. На рис. 2 представлен модельный вариант «лечения»: численность популяции делящихся клеток растет, на третьем году роста занимает половину функционального пространства (наступает стадия «заболевания» III). В этот момент начинается процедура их уничтожения, которая длится в течение года. На четвертом году опухоль перестает быть различимой — лечение прекращается. К сожалению, оставшаяся диагностически неразличимой часть опухоли начинает снова расти и в течение 3.5 лет происходит рецидив заболевания.

5. Модель стадий заболевания. Система уравнений (1) содержит четыре параметра: μ^u, μ^v, μ^z и K . При различных их значениях величины функции $u(t)$ как решения системы уравнений (1) будут различными. Наборы этих параметров можно отождествлять с физическими характеристиками условных «больных». Значения функций, которые они принимают в заданный момент времени, находятся в одном из диапазонов стадий заболевания. Они сопоставляются со стадиями заболевания конкретного больного. При выборе параметров случайным образом N раз при распределении величины функций $u(t)$ на N решениях уравнений (1) по стадиям будет получено распределение «больных» по стадиям заболевания. На рис. 3 для $N = 110\,000$ (число стоящих на учете в Популяционном раковом регистре в РФ на 2019 г.) приведено распределение значений функций по стадиям заболеваний. Параметры и начальные условия выбирались случайным образом, отличающимися от $u(t)$ не более чем в 3 раза. Полученный результат по стадиям заболеваний (рис. 3) согласуется со статистическими данными за 2019 г. — в РФ 40 % больных отнесены к стадиям заболевания I и II, 38 % — к III и 20 % — к IV [24, 25].

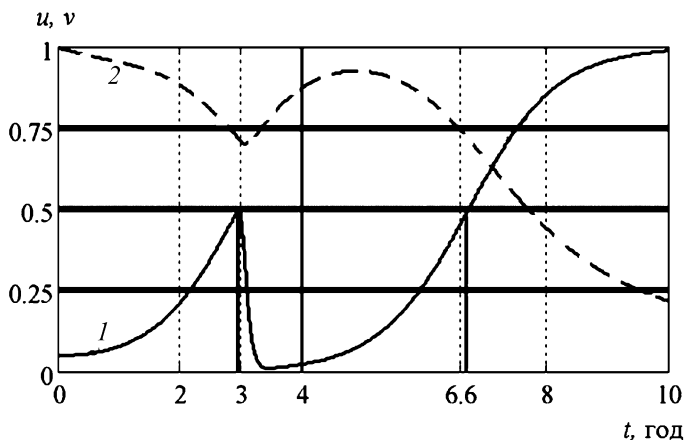


Рис. 2. Зависимость функций u (1) и v (2) от времени t для лечения заболевания, длившегося с третьего по четвертый год

Доля больных

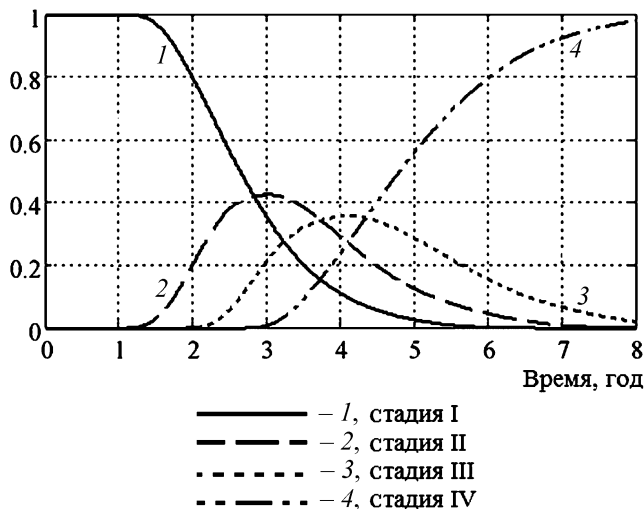


Рис. 3. Изменение количества «больных» в зависимости от времени

Как следует из анализа результатов (рис. 2 и 3), показатель общей выживаемости после прохождения годового курса лечения может изменяться в диапазоне от 1 года до 8 лет. Рецидивы заболевания практически не реагируют на повторную химиотерапию. Поэтому промежуток времени от окончания лечения до возникновения рецидива заболевания можно рассматривать как безрецидивную выживаемость. С принятыми значениями периода удвоения делящихся клеток (180 дней) и началом лечения заболевания на стадии III у 50 % пациентов рецидив должен происходить через 2–3 года после окончания лечения, а показатель общей выживаемости: 4 года — 80 % «больных», 5 лет — 40 %, 6 лет — 20 %. Эти результаты, полученные в рамках моделей (1), (2), согласуются с данными популяционных раковых регистров РФ и популяционных раковых регистров стран Европы [26]: однолетняя выживаемость составляет около 60 %, трехлетняя — 40 %, пятилетняя — 35 %.

6. Заключение. Математические модели онкологических заболеваний и математические модели их лечения можно успешно применять не только для описания динамики роста опухолей, но и для оценки распределения больных по стадиям заболеваемости, по времени наступления возможного рецидива после окончания лечения и общей выживаемости. При хорошем согласовании расчетных и реальных распределений можно на основе разработанных моделей определить и меры, которые позволили бы уменьшить заболеваемость различных групп граждан или увеличить продолжительность их жизни.

Литература

1. *Ryazhenov V., Gorokhova S. G., Zhordania K. I., Payanidi Y. G., Bunyatyan N. D.* Clinical and statistical analysis of ovarian cancer incidence rate and identification of a subgroup of patients with BRCA1/2 mutations in the Russian Federation // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. N 10. P. 2500–2502.
2. *Chaplain M. A., Sherratt J. A.* A new mathematical model for avascular tumor growth // *Journal of Mathematical Biology*. 2000. Vol. 43. N 4. P. 291–312.
3. *Kolpak E. P., Abuzyarova R. T., Kabrits S. A.* Leukosis mathematical model // *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2018. N 1. P. S340–S345.
4. *Kuznetsov M. B., Kolobov A. V.* Influence of chemotherapy on progression of bclonal tumor — Analysis by means of mathematical modeling // *Biophysics (Russian Federation)*. 2019. Vol. 64(2). P. 279–292. <https://doi.org/10.1134/S0006350919020118>
5. *Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., Kuwshinova K. V., Senkov R. E.* Neoplasm morbidity among the population of Russia // *Intern. Journal of Advanced Biotechnology and Research*. 2017. Vol. 8(3). P. 2315–2322.
6. *Мерабишвили В. М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей / под ред. В. М. Мерабишвили; Министерство здравоохранения и социального развития; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова; Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга. СПб.: Полиграф. компания КОСТА, 2015, 223 с.
7. *Kroeger P. T., Drapkin R.* Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 29(1). P. 26–34. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000340>
8. *Karst A. M., Drapkin R.* Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution // *Molecular genetic markers in female reproductive cancers*. 2010. N 932371. P. 13. <https://doi.org/10.1155/2010/932371>
9. *Urmancheeva A. F.* Chemotherapy for recurrent ovarian cancer (literature review) // *Scientific and practical reviewed journal. Siberian Journal of Oncology*. 2010. Vol. 3(39). P. 28–33.
10. *Beishembaev A. M., Zhordania K. I.* Clinical and histological features of purely stromal cell ovarian tumors // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019. Vol. 13. Iss. 4. P. 289–296. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.289-296>
11. *Bamberger E. S., Perrett C. W.* Angiogenesis in epithelial ovarian cancer // *Mol. Pathol*. 2002. Vol. 55(6). P. 348–359. <https://doi.org/10.1136/mp.55.6.348>
12. *Devouassoux-Shisheboran M., Genestie C.* Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chinese Journal of Cancer*. 2015. Vol. 34(1). P. 50–55. <https://doi.org/10.5732/cjc.014.10273>
13. *Limei Wang, Xiaoyan Liu, Hong Wang, Shuhe Wang.* Correlation of the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors with microvessel density in ovarian cancer // *Oncology Letters*. 2013. Vol. 15. P. 175–180. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1349>
14. *Gershtein E. S., Kushlinsky D. N., Levkina N. V., Tereshkina I. V., Nosov V. B., Laktionov K. P., Adamyan L. V.* Relationship between the expression of VEGF signal components and matrix metalloproteinases in ovarian tumors // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 151. Iss. 4. P. 449–453. <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1353-5.22448363>
15. *Bogush T. A., Stenina M. B., Bogush E. A., Zarkua V. T., Kalyuzhny S. A., Mamichev I. A., Tyulyandina A. S., Tyulyandin S. A., Polotsky B. E., Davydov M. M.* The quantitative indices of ERCC1 expression in serous ovarian cancer tissue and the efficacy of first-line platinum-based chemotherapy // *Антибиотики и хромоаграфия*. 2018. Т. 63. Вып. 1–2. С. 24–31.
16. *Хохлова С. В., Черкасова М. В., Орел Н. Ф., Лимарева С. В., Базаева И. А., Горбунова В. А.* Каким больным раком яичника показана комбинация трабектедина с пегилированным липосомальным доксорубицином // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. Т. 68. № 11. С. 115–121. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.852>

17. *Gatti L., Beretta G. L.* Ovarian cancer: pathogenesis, diagnosis, and treatment // International Journal of Molecular Sciences. Version 1. 2017. Vol. 6. N 84. P. 1–12. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9977.1>
18. *Das P. M., Bast R. C.* Early detection of ovarian cancer // Biomark Med. 2008. Vol. 2(3). P. 291–303. <https://doi.org/10.2217/17520363.2.3.291>
19. *Chu E., DeVita V. T.* Physicians cancer chemotherapy drug manual. New York: Jones and Bartlett Publ., 2007. 455 p.
20. *Belyaev A. M., Gafton G. I., Levchenko E. V., Karachun A. M., Gulyaev A. V., Senchik K. Yu., Bepalov V. G., Berlev I. V., Urmancheeva A. F., Guseinov K. D., Semiletova Yu. V., Mamontov O. N., Kalinin P. V., Kireeva G. S., Belyaeva O. A., Alexeev V. V.* ChemoPerFuSion technologies in treatment for malignant tumors // Вопросы онкологии. 2015. Vol. 61. N 3. P. 477–485.
21. *Cortez A. J., Tudrej P., Kujawa K. A., Lisowska K. M.* Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol. 2018. Vol. 81(1). P. 17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
22. The State of Cancer Care Provided to the Population of Russia in 2018. Moscow: FSBI P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute; Branch Office of FSBI NMRRC, Ministry of Health of Russia. 2018. P. 236. URL: <http://www.oncology.ru/service/statistics> (дата обращения: 22.05.2020 г.). <https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskij-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>
23. *Merabishvili V. M., Bogdanova E. M., Urmancheeva A. F., Chepik O. F., Safronnikova N. R., Laliantsi E. I.* Age-related features of morbidity, mortality and morphological verification of ovarian carcinoma // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56(2). С. 144–51.
24. *Aksel E. M., Vinogradova N. N.* Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs // Gynecologic Oncology. 2018. N 3(27). P. 64–78.
25. *Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., Evmenova E. O.* Oncological diseases in St. Petersburg, Russia // Drug Invention Today. 2019. Vol. 11(3). P. 510–516.
26. *Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A.* Cancer statistics 2020 // CA: A Cancer Journal Clinicians. 2020. Vol. 70. N 1. P. 1–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>

Статья поступила в редакцию 2 октября 2020 г.

Статья принята к печати 23 октября 2020 г.

Контактная информация:

Гончарова Анастасия Борисовна — канд. физ.-мат. наук, ст. преп.; a.goncharova@spbu.ru

Колпак Евгений Петрович — д-р физ.-мат. наук, проф.; e.kolpak@spbu.ru

Расулова Мадина Магомедаминовна — магистрант; st054684@student.spbu.ru

Абрамова Алина Валерьевна — врач-онколог; alinochkamv1991@gmail.com

Mathematical modeling of cancer treatment

A. B. Goncharova¹, E. P. Kolpak¹, M. M. Rasulova¹, A. V. Abramova²

¹ St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 68, ul. Leningradskaya, pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

For citation: 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, iss. 4, pp. 437–446. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2020.408> (In Russian)

The paper proposes mathematical models of ovarian neoplasms. The models are based on a mathematical model of interference competition. Two types of cells are involved in the competition for functional space: normal and tumor cells. The mathematical interpretation of the models is the Cauchy problem for a system of ordinary differential equations. The dynamics of tumor growth is determined on the basis of the model. A model for the distribution of conditional patients according to four stages of the disease, a model for

assessing survival times for groups of conditional patients, and a chemotherapy model are also proposed.

Keywords: differential equations, mathematical modeling, neoplasms, ovarian cancer, morbidity, treatment, statistics.

References

1. Ryazhenov V., Gorokhova S. G., Zhordania K. I., Payanidi Y. G., Bunyatyan N. D. Clinical and statistical analysis of ovarian cancer incidence rate and identification of a subgroup of patients with BRCA1/2 mutations in the Russian Federation. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2018, no. 10, pp. 2500–2502.
2. Chaplain M. A., Sherratt J. A. A new mathematical model for avascular tumor growth. *Journal of Mathematical Biology*, 2000, vol. 43, no. 4, pp. 291–312.
3. Kolpak E. P., Abuzyarova R. T., Kabrits S. A. Leukosis mathematical model. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2018, no. 1, pp. S340–S345.
4. Kuznetsov M. B., Kolobov A. V. Influence of chemotherapy on progression of biclonal tumor — Analysis by means of mathematical modeling. *Biophysics (Russian Federation)*, 2019, vol. 64(2), pp. 279–292. <https://doi.org/10.1134/S0006350919020118>
5. Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., Kuvshinova K. V., Senkov R. E. Neoplasm morbidity among the population of Russia. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*, 2017, vol. 8(3), pp. 2315–2322.
6. Merabishvili V. M. *Onkologicheskaya statistika (traditsionnye metody, novye informatsionnye tehnologii)*. Rukovodstvo dlia vrachey [Oncological statistics (traditional methods, new information technologies)]. Guidelines for physicians. Saint Petersburg, Printing company KOSTA Publ., 2015, 223 p. (In Russian)
7. Kroeger P. T., Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, vol. 29(1), pp. 26–34. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000340>
8. Karst A. M., Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *Molecular genetic markers in female reproductive cancers*, 2010, no. 932371, p. 13. <https://doi.org/10.1155/2010/932371>
9. Urmancheeva A. F. Chemotherapy for recurrent ovarian cancer (literature review). *Scientific and practical reviewed journal. Siberian Journal of Oncology*, 2010, vol. 3(39), pp. 28–33.
10. Beishembaev A. M., Zhordania K. I. Clinical and histological features of purely stromal cell ovarian tumors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2019, vol. 13, iss. 4, pp. 289–296. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.289-296>
11. Bamberger E. S., Perrett C. W. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Mol. Pathol*, 2002, vol. 55(6), pp. 348–359. <https://doi.org/10.1136/mp.55.6.348>
12. Devouassoux-Shisheboran M., Genestie C. Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chinese Journal of Cancer*, 2015, vol. 34(1), pp. 50–55. <https://doi.org/10.5732/cjc.014.10273>
13. Limei Wang, Xiaoyan Liu, Hong Wang, Shuhe Wang. Correlation of the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors with microvessel density in ovarian cancer. *Oncology Letters*, 2013, vol. 15, pp. 175–180. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1349>
14. Gershtein E. S., Kushlinsky D. N., Levkina N. V., Tereshkina I. V., Nosov V. B., Laktionov K. P., Adamyant L. V. Relationship between the expression of VEGF signal components and matrix metalloproteinases in ovarian tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, vol. 151, iss. 4, pp. 449–453. <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1353-5.22448363>
15. Bogush T. A., Stenina M. B., Bogush E. A., Zarkua V. T., Kalyuzhny S. A., Mamichev I. A., Tyulyandina A. S., Tyulyandin S. A., Polotsky B. E., Davydov M. M. The quantitative indices of ERCC1 expression in serous ovarian cancer tissue and the efficacy of first-line platinum-based chemotherapy. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2018, vol. 63, iss. 1–2, pp. 24–31.
16. Khokhlova S. V., Cherkasova M. V., Orel N. F., Limareva S. V., Bazaeva I. A., Gorbunova V. A. Kakim bol'nym rakom yaichnika pokazana kombinatsia trabektedina s pegilirovannym liposomal'nym doksorubitsinom [Which patients with ovarian cancer shows the combination of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, vol. 68, no. 11, pp. 115–121. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.852> (In Russian)
17. Gatti L., Beretta G. L. Ovarian cancer: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *International Journal of Molecular Sciences. Version 1*, 2017, vol. 6, no. 84, pp. 1–12. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9977.1>
18. Das P. M., Bast R. C. Early detection of ovarian cancer. *Biomark Med.*, 2008, vol. 2(3), pp. 291–303. <https://doi.org/10.2217/17520363.2.3.291>

19. Chu E., DeVita V. T. *Physicians cancer chemotherapy drug manual*. New York, Jones and Bartlett Publ., 2007, 455 p.
20. Belyaev A. M., Gafton G. I., Levchenko E. V., Karachun A. M., Gulyaev A. V., Senchik K. Yu., Bespalov V. G., Berlev I. V., Urmancheeva A. F., Guseinov K. D., Semiletova Yu. V., Mamontov O. N., Kalinin P. V., Kireeva G. S., Belyaeva O. A., Alexeev V. V. ChemoPerfuSion technologies in treatment for malignant tumors. *Problems in Oncology*, 2015, vol. 61, no. 3, pp. 477–485.
21. Cortez A. J., Tudrej P., Kujawa K. A., Lisowska K. M. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, vol. 81(1), pp. 17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
22. *The State of Cancer Care Provided to the Population of Russia in 2018*. Moscow, FSBI P. A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Branch Office of FSBI NMRRC, Ministry of Health of Russia, 2018, p. 236. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics> (accessed: May 22, 2020). <https://nmood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Staticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf>
23. Merabishvili V. M., Bogdanova E. M., Urmancheeva A. F., Chepik O. F., Safronnikova N. R., Laliantsi E. I. Age-related features of morbidity, mortality and morphological verification of ovarian carcinoma. *Problems in Onkology*, 2010, vol. 56(2), pp. 144–51.
24. Aksel E. M., Vinogradova N. N. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. *Gynecologic Oncology*, 2018, no. 3(27), pp. 64–78.
25. Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., Evmenova E. O. Oncological diseases in St. Petersburg, Russia. *Drug Invention Today*, 2019, vol. 11(3), pp. 510–516.
26. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics 2020. *CA: A Cancer Journal Clinicians*, 2020, vol. 70, no. 1, pp. 1–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>

Received: October 02, 2020.

Accepted: October 23, 2020.

A u t h o r s ' i n f o r m a t i o n :

Anastaciya B. Goncharova — PhD in Physics and Mathematics, Senior Teacher; a.goncharova@spbu.ru

Eugeny P. Kolpak — Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor; e.kolpak@spbu.ru

Madina M. Rasulova — Master Student; st054684@student.spbu.ru

Alina V. Abramova — Oncologist; alinochkamv1991@gmail.com