

Математическое моделирование злокачественных опухолей яичников

А. Б. Гончарова¹, Е. П. Колмак¹, М. Ю. Виль¹, А. В. Абрамова², Е. А. Бусько^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской Федерация, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Для цитирования: Гончарова А. Б., Колмак Е. П., Виль М. Ю., Абрамова А. В., Бусько Е. А. Математическое моделирование злокачественных опухолей яичников // Вестник Санкт-Петербургского университета. Прикладная математика. Информатика. Процессы управления. 2022. Т. 18. Вып. 1. С. 120–134. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.110>

Статья посвящена моделированию развития рака яичников, лечению данного онкологического заболевания у женщин, оценкам времени достижения ремиссии и наступления рецидива. Актуальность исследования обусловлена тем, что рак яичников — один из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин, имеющий самый высокий уровень смертности среди всех гинекологических заболеваний. Моделирование процесса развития заболевания дает возможность лучше понять его механизм, а также определить рамки наступления каждой стадии и времени дожития. Целью работы является разработка модели растущей опухоли яичников. За основу берется модель конкуренции двух типов клеток: клеток эпителия (нормальных) и клеток опухоли (делящихся). Математическая трактовка модели конкуренции — задача Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Лечение рассматривается как непосредственное уничтожение препаратами опухолевых клеток. Поведение решений в окрестности стационарных точек изучается по собственным значениям матрицы Якоби правой части уравнений. Предложено распределение условных больных по четырем стадиям заболевания. Биохимические процессы, стимулирующие ускоренный рост популяции опухолевых клеток, моделируются фактором, позволяющим этим клеткам получить преимущество в конкурентных взаимоотношениях с клетками эпителия. Пространственно-временная динамика опухоли яичников приводит к модификации модели конкуренции за счет введения в нее дополнительных факторов, учитывающих наличие усиленного питания опухолей яичников, выход опухоли из плоскости яичника, а также влияние лечения на опухолевые клетки. Новая модель описывает условия взаимодействия системой дифференциальных уравнений в частных производных второго порядка. Проведенное компьютерное моделирование демонстрирует, как распределяются условные больные по стадиям заболевания, характеризует время наступления рецидива, продолжительность ремиссии. Полученные теоретические результаты моделирования сопоставляются с реальными данными.

Ключевые слова: математическое моделирование, модель лечения, злокачественная опухоль яичника, репродуктивная система.

1. Введение. Рак яичников относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям у женщин, имеет самый высокий уровень смертности [1]. Среди женщин злокачественные заболевания яичников составляют около 5 % от всех онкологических заболеваний. Количество больных увеличивается на 3 % в год, а доля поставленных на учет впервые составляет около 2 %.

При ранней диагностике рака яичников выживаемость больных равна 90 %, пятилетняя — не более 50 %, а для III и IV стадий — 20 %. Летальность на первом году заболевания достигает 20 % [1]. Эти показатели с небольшими отклонениями характерны для большинства промышленно развитых стран. Статистические данные по заболеваемости раком яичников в США и странах Европы во многих аспектах принципиально не отличаются от российских. Соотношение заболевших и умерших составляет 1.6, а для РФ — 1.7 [2]. При этом показатель запущенности заболевания (выявление на III и IV стадиях) в промышленно развитых странах находился на уровне 60 % — так же, как в России. Эти данные говорят лишь об остроте проблемы, о сложности уменьшения негативных последствий. В целом нет четкого статистического оценивания продолжительности лечения от его начала до выздоровления пациентов, продолжительности ремиссии, рисков рецидивов и других статистических показателей. Имеющиеся в настоящее время фрагментарные данные приводятся для отдельных групп больных и не позволяют построить ясную клиническую картину различных стадий заболевания, эффективности препаратов и программ лечения [3]. Накопленных теоретических и экспериментальных данных о факторах риска, звеньях патоморфогенеза пока недостаточно для формирования единой и стройной концепции механизмов развития рака яичников.

Математическое моделирование злокачественных новообразований основывается на описании их роста с применением обыкновенных дифференциальных уравнений и дифференциальных уравнений в частных производных. Для характеристики кинетики роста популяции делящихся клеток новообразования предлагаются различные функции [4]. Наиболее физически обоснованной можно считать логистическую зависимость [5], которая учитывает самовоспроизводство клеточной популяции и ограниченность функционального пространства, в котором она размножается. В статье [5] рассматривается модель иммунного взаимодействия опухолей, основанная на кинетике Михаэлиса — Ментен. В динамику опухоли введена кинетическая функция, описывающая химические или биохимические реакции в организме. В этой работе не дано разбиение на стадии заболевания.

В модели новообразования включаются, как правило, два типа клеток — клетки опухоли и клетки нормальной ткани, конкурирующие за функциональное пространство [6]. Одновременно с этим в зависимости от целей исследования в рассмотрение могут включаться и модели иммунного ответа на появление новообразования [7]. В таких моделях считается, что ингибирование опухолевых клеток осуществляется через каскад клеточных реакций иммунной системы. В моделях химиотерапии [8] предполагается, что препараты уничтожают клетки опухоли при непосредственном контакте. Новые методы диагностирования на основе паттернов контрастирования [9] говорят о наличии дополнительного питания опухоли, однако в литературе не описаны такие математические модели. Основой для дальнейшего исследования, позволяющего узнать больше о природе различных опухолей, послужили работы по моделированию роста и классификации солидных опухолей на основе нелинейной теории упругости [10], моделированию опухолей головного мозга [11], в том числе у детей [12]. В [10–12] произведена оценка распределения условных больных по стадиям заболевания, времени наступления рецидива, продолжительности ремиссии. Такой же подход применен для моделирования злокачественных образований яичников.

2. Яичники. Яичник — парный орган, в котором образуются яйцеклетки и вырабатываются женские половые гормоны, он имеет овальную форму и покрыт эмбриональным эпителием. Под ним располагается белочная оболочка, под которой залегает

ткань яичника. Ее, в свою очередь, делят на мозговое (соединительная ткань — строма яичника) и корковое вещество, в котором находятся многочисленные фолликулы. Один край яичника закреплен, а через второй в орган входят сосуды и нервы.

Предполагается, что к основным причинам возникновения рака яичника относятся развитие опухоли из поверхностного эпителия, в котором возникают мутации в период овуляции, и проникновение раковых клеток в яичник из соседних органов, эпителии которых близки по свойствам с эпителиями яичников, т. е. рак может быть метастазом «чужой» опухоли [13].

Функциональная бинарная классификация выделяет опухоли двух типов: высоко- и низкодифференцированные [6]. Высокодифференцированные опухоли развиваются пошагово, поэтапно и постепенно приобретают злокачественный характер. Низкодифференцированные опухоли включают высоkozлокачественные агрессивные низкодифференцированные различного строения опухоли со значительной частотой мутаций. Считается, что этот вариант опухолей развивается из поверхностного эпителия яичника. Он очень агрессивен, выявляется на III и IV стадиях заболевания. Эти два типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение [14].

Около 90 % опухолей образуется 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, т. е. рост опухоли сопровождается вытеснением клеток эпителия [15].

Значительную роль в развитии и метастазировании опухолей играет ангиогенез. При раке яичников как в первичной опухоли, так и в метастазах повышен уровень экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Развитие эпителиальной опухоли яичников сопровождается прогрессивной активацией ангиогенной активности ткани опухоли, т. е. в опухоли происходит активный рост сосудов, обеспечивающих ее большим по сравнению с нормальной тканью количеством питания [16, 17]. Формирование новых сосудов в опухоли — комплексный процесс, в котором принимает участие множество факторов, приводящих к развитию и метастазированию различных типов опухоли [18].

3. Лечение. При лечении больных раком яичников применяются два основных метода: хирургический и лекарственный [19]. Первый позволяет оценить резектабельность, выполнить биопсию опухоли с целью верификации процесса. Лучевая терапия практически не используется из-за нечувствительности опухоли к данному методу лечения. Химиотерапия проводится на всех стадиях заболевания, является основным методом лечения при рецидиве и помогает продлить жизнь пациентов до 10 лет. Около половины пациентов обращаются за медицинской помощью на III и IV стадиях заболевания, которые считаются трудноизлечимыми [3].

Несмотря на чувствительность опухолей к химиотерапии, эффективность лечения остается низкой, поскольку более 50 % первично выявленных больных оказываются с III и IV стадиями заболевания. К основным причинам неэффективности усилий по улучшению отдаленных результатов лечения больных раком яичников относятся отсутствие ясных представлений об этиологии и патогенезе опухолей и отсутствие четкой клинической картины различных стадий заболевания [3].

4. Математическая модель. Большинство математических моделей злокачественных новообразований основано на обыкновенных дифференциальных уравне-

ниях и дифференциальных уравнениях в частных производных. В [8] кинетика роста популяции делящихся клеток описывается логистическим уравнением. Процесс роста опухоли в этих моделях считается непрерывным во времени.

Опухоли яичников распространяются вдоль поверхности яичников, замещая клетки эпителия. Поэтому в модели учитываются два типа клеток: клетки эпителия (нормальные) и клетки опухоли (делящиеся). В отличие от клеток эпителия делящиеся клетки подвижны, более активны в потреблении питания. Тем самым их популяция постепенно замещает клетки эпителия. Этот процесс можно рассматривать как конкуренцию между двумя типами клеток за функциональное пространство без взаимного уничтожения друг друга.

Функциональное пространство, в котором могут существовать оба типа клеток, имеет объем K , которым и ограничено общее количество клеток. Для яичников K — это то количество клеток, которое необходимо для покрытия всей поверхности яичников. При $K = 1$ количество клеток измеряется в долях от максимально возможного количества клеток, покрывающих эпителий. В этом пространстве рост обоих типов клеток описывается логистическими уравнениями [20]:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \mu_u u \left(1 - \frac{u+v}{K} \right), \\ \frac{dv}{dt} &= \mu_v v \left(1 - \frac{v+u}{K} \right), \end{aligned} \quad (1)$$

где u и v — количество делящихся (опухолевых) и нормальных клеток; μ_u и μ_v — параметры, характеризующие скорости роста популяций этих клеток. При раскрытии скобок в правой части уравнений (1) выражения $\frac{-\mu_u u^2}{K}$ и $\frac{-\mu_v v^2}{K}$ описывают ограниченность размножения опухолевых и нормальных клеток соответственно из-за ограниченности объема K , выражения $\frac{-\mu_u uv}{K}$ и $\frac{-\mu_v uv}{K}$ — влияние делящихся и нормальных клеток друг на друга в едином функциональном пространстве. Период удвоения делящихся клеток оценивается в 180 дней [3, 20]. С учетом этого параметр μ_u вычисляется по формуле $\mu_u = \frac{\log(2)}{180}$.

Важнейший признак злокачественных опухолей — интенсивный ангиогенез. Опухоль прорастает новыми капиллярами, жизненно необходимыми для роста опухолевых очагов. Баланс ангиогенных индукторов и ингибиторов нарушен, превалируют сигналы на генерацию кровеносных сосудов, обеспечивающих опухоль дополнительным питанием. В результате нормальные клетки по сравнению с делящимися начинают получать меньше питательных ресурсов. Такой процесс можно рассматривать как возникновение источника питания, доступного только для делящихся клеток. При этом предполагается, что скорость размножения делящихся клеток на генерируемом дополнительном ресурсе пропорциональна их количеству и количеству питательного ресурса. При избытии дополнительного питательного ресурса для делящихся клеток скорость роста от него не должна зависеть. Данные предположения можно учесть, полагая, что скорость роста v_{res} клеток, делящихся на дополнительном ресурсе по формуле Моно равна

$$v_{\text{res}} = \mu_u u a_1 \frac{E}{d + E}, \quad (2)$$

здесь E — текущее количество дополнительного ресурса, потребляемого только делящимися клетками, a_1 — константа скорости потребления дополнительного питания и d — константа Михаэлиса. Выражение (2) учитывает, что в отсутствие ресурса $v_{\text{res}} = 0$, а при его избытии $\lim_{E \rightarrow \infty} v_{\text{res}} = \mu_u u a_1$.

Принимая во внимание эти предположения, переводим (1) в модель:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \mu_u u \left(1 + a_1 \frac{E}{d+E} - \frac{u+v}{K} \right) - u Drug(t), \\ \frac{dv}{dt} &= \mu_v v \left(1 - \frac{v+u}{K} \right), \\ \frac{dE}{dt} &= c_E (E_0 - E) - \mu_u u a_2 \frac{E}{d+E}. \end{aligned} \quad (3)$$

Третье уравнение в модели (3) описывает расход ресурса. В нем E_0 — количество «резервного» питания, находящееся в системе в отсутствие делящихся клеток, a_2 — константа скорости расхода питания, c_E — скорость поступления дополнительного питания в функциональное пространство, $\mu_u u a_2 \frac{E}{d+E}$ — скорость расхода питания. Если принять, что часть ресурса, потребляемого делящимися клетками, расходуется «неэффективно», то в (3) следует считать, что $a_1 < a_2$. В модель (3) введены препараты $Drug(t)$, уничтожающие при непосредственном контакте с ними делящиеся клетки. Лечение больных в клинической практике осуществляется после постановки диагноза, когда заболевание достигло заметного уровня, а опухоль превысила клинически определяемый размер. Поэтому при анализе стационарных состояний системы уравнений (естественной истории развития опухоли) считается, что $Drug(t) = 0$.

В первой стационарной точке системы уравнений (3) $u = 0$, $v = 0$, $E = E_0$ собственные значения матрицы Якоби правой части уравнений (3) таковы:

$$\lambda_1 = \mu_u \left(1 + a_1 \frac{E_0}{d+E_0} \right), \quad \lambda_2 = \mu_v, \quad \lambda_3 = -c_E.$$

Поскольку два собственных значения положительные, то эта стационарная точка будет неустойчивой.

Во второй стационарной точке $u = 0$, $v = K$, $E = E_0$ системы уравнений (3) из трех собственных значений матрицы Якоби

$$\lambda_1 = \mu_u a_1 \frac{E_0}{d+E_0}, \quad \lambda_2 = -\mu_v, \quad \lambda_3 = -c_E \quad (4)$$

одно является положительным. Это стационарное состояние так же, как и первое, будет неустойчивым.

Третья стационарная точка находится как решение системы уравнений

$$\begin{aligned} v &= 0, \\ 1 + a_1 \frac{E}{d+E} - \frac{u}{K} &= 0, \\ c_E (E_0 - E) - \mu_u u a_2 \frac{E}{d+E} &= 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Из второго и третьего уравнений (5) для нахождения стационарного значения E вытекает уравнение

$$E_0 - E - \frac{\mu_u a_2}{c_E} K \left(1 + a_1 \frac{E}{d+E} \right) \frac{E}{d+E} = 0. \quad (6)$$

При $E = 0$ его левая часть принимает положительное значение и является убывающей функцией E , а при $E = E_0$ — отрицательное. Поэтому на промежутке $(0; E_0)$ уравнение (6) имеет решение. По найденному значению E по формуле

$$u = K \left(1 + a_1 \frac{E}{d + E} \right)$$

определяется стационарное значение u . Поскольку здесь $u > K$ (больше исходного объема функционального пространства), то из этого следует, что в результате потребления делящимися клетками дополнительного питания функциональное пространство расширяется.

Одно из трех собственных значений матрицы Якоби правой части уравнений (3) в третьей стационарной точке равно

$$\lambda_1 = -\mu_v a_1 \frac{E}{d + E},$$

а два являются собственными значениями матрицы

$$A = \begin{pmatrix} -\mu_u \frac{u}{K} & \mu_u u a_1 \frac{d}{(d+E)^2} \\ -\mu_u a_2 \frac{E}{d+E} & -cE - \mu_u u a_2 \frac{d}{(d+E)^2} \end{pmatrix}.$$

Поскольку сумма собственных значений матрицы Якоби отрицательная, а произведение положительное, то собственные значения матрицы имеют отрицательные вещественные части, т. е. третья стационарная точка устойчивая.

Таким образом, дополнительное питание, потребляемое делящимися клетками, приводит к постепенному вытеснению нормальных клеток из функционального пространства и к расширению последнего.

За начальные условия для системы уравнений (3) принимаются $u = u_0$, $v = v_0$, $E = E_0$, которые предполагают, что в начальный момент времени в функциональном пространстве нормальных клеток появилось незначительное количество делящихся клеток, u_0 много меньше v_0 .

В клинической практике заболевание подразделяется на четыре стадии. В модели (3) они сопоставляются с четырьмя равными частями функционального пространства делящихся клеток. Как следует из анализа системы уравнений (4), стационарное значение удовлетворяет неравенствам $0 < u < K \left(1 + a_1 \frac{E_0}{d+E_0} \right) = u_\infty$, т. е. объем функционального пространства делящихся клеток не превышает значения u_∞ . Поэтому стадии заболевания характеризуются следующими значениями:

- стадия I — если $0 < u \leq 0.25u_\infty$;
- стадия II — если $0.25u_\infty < u \leq 0.5u_\infty$;
- стадия III — если $0.5u_\infty < u \leq 0.75u_\infty$;
- стадия IV — если $0.75u_\infty < u$.

5. Распределенная модель. Опухоль растет вдоль поверхности яичников. Распространение делящихся клеток рассматривается как процесс случайного смещения от точки их возникновения. Питание поступает во все точки поверхности. Нормальные клетки эпителия не смещаются [21].

За математическую модель конкуренции делящихся и нормальных клеток на отрезке прямой принимается система дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \mu_u u \left(1 + a_1 \frac{E}{d + E} - \frac{u + v}{K} \right) - u \text{Drug}(t) + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \mu_v v \left(1 - \frac{v + u}{K} \right), \\ \frac{\partial E}{\partial t} &= c_E (E_0 - E) - \mu_u u a_2 \frac{E}{d + E},\end{aligned}\tag{7}$$

в которой u — линейная плотность делящихся клеток, а v — нормальных, D — параметр, характеризующий подвижность делящихся клеток.

Опухолевые клетки появляются на поверхности яичника в небольшом количестве. Поэтому в качестве начальных принимаются условия $u(x) = u_0 \delta(x)$, $v(x) = v_0$, $E(x) = E_0$ ($\delta(x)$ — дельта-функция Дирака), которые предполагают, что в начальный момент времени возникает небольшое количество делящихся клеток в точке $x = x_0$.

Граничные условия для отрезка длиной l при $x = 0$ и $x = l$ таковы: $\frac{\partial u}{\partial x} = 0$.

Общее количество делящихся клеток M на отрезке в момент времени t подсчитывается по формуле

$$M(t) = \int_0^l u(t, x) dx.$$

Автоволновое решение системы уравнений (7) ищем в виде функции аргумента $z = x - ct$ [22–24]. Такое решение представляет собой волну, движущуюся от $z = -\infty$ по направлению к $z = +\infty$ со скоростью c . С учетом этого предположения данное решение должно удовлетворять системе уравнений

$$\begin{aligned}D \frac{d^2 u}{dz^2} + c \frac{du}{dz} + \mu_u u \left(1 + a_1 \frac{E}{d + E} - \frac{u + v}{K} \right) &= 0, \\ c \frac{dv}{dz} + \mu_v v \left(1 - \frac{v + u}{K} \right) &= 0, \\ c \frac{dE}{dz} + c_E (E_0 - E) - \mu_u u a_2 \frac{E}{d + E} &= 0\end{aligned}\tag{8}$$

и при $z = -\infty$ граничным условиям $u = u_*$, $v = 0$, $E = E_*$, где u_* и E_* удовлетворяют системе уравнений (5), и при $z = +\infty$ — условиям $u = 0$, $v = K$, $E = E_0$. Собственные значения левой части уравнений (8) в точке $z = -\infty$ находятся как корни уравнения

$$P(\lambda) = \begin{vmatrix} D\lambda^2 + c\lambda - \mu_u u_* & -\mu_u u_* & a_1 \mu_u u_* \frac{d}{(d + E_*)^2} \\ 0 & c\lambda - \mu_u a_1 \frac{E_*}{d + E_*} & 0 \\ -\mu_u a_2 \frac{E_*}{d + E_*} & 0 & c\lambda - c_E - \mu_u u_* a_2 \frac{d}{(d + E_*)^2} \end{vmatrix} = 0.$$

Положительное собственное значение $\lambda_1 = \mu_v \frac{a_1 E_*}{c d + E_*}$ обеспечивает построение решения, на котором $v(z)$ будет возрастающей функцией. При $\lambda = 0$ произведение трех остальных собственных значений положительное, т. е. $P(\lambda)$ имеет хотя бы один отрицательный корень. Это дает возможность построить такое решение, когда функция $u(z)$ будет убывающей. Функция $E(z)$ в окрестности этой точки независимо от оставшихся двух собственных значений остается положительной. Поэтому в окрестности точки $z = -\infty$ можно построить решение, при котором $v(z)$ будет возрастающей функцией, $u(z)$ — убывающей, а $E(z)$ — положительной.

В окрестности точки $z = +\infty$ собственные значения матрицы Якоби левой части уравнений (8) находятся как корни уравнения

$$P(\lambda) = \begin{vmatrix} D\lambda^2 + c\lambda - \mu_u a_1 \frac{E_0}{d+E_0} & 0 & 0 \\ 0 & c\lambda - \mu_v & 0 \\ -\mu_u a_2 \frac{E_0}{d+E_0} & 0 & c\lambda - c_E \end{vmatrix} = 0.$$

Положительные собственные значения $\lambda = \frac{\mu_u}{c}$ и $\lambda = \frac{c_E}{c}$ позволяют построить в окрестности данной точки решение с возрастающими функциями $v(z)$ и $E(z)$. Если же будет выполняться неравенство $c^2 > 4D\mu_u a_1 \frac{E_0}{d+E_0}$, то оставшиеся два собственных значения будут отрицательными, что допускает построение убывающей при $z = +\infty$ функции $u(z)$. Таким образом, если решение существует, то скорость его распространения оценивается из неравенства

$$c > c_I = 2\sqrt{D\mu_u a_1 \frac{E_0}{d+E_0}}. \quad (9)$$

Скорость линейного роста, как следует из (9), тем выше, чем большее количество питания получают делящиеся клетки.

На бесконечной прямой начальный этап роста популяции делящихся клеток, возникших в точке $x = 0$ в количестве δu , в линейном приближении, как следует из линеаризации первого уравнения в (6), описывается выражением

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \mu_u u a_1 \frac{E}{d+E} + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2},$$

решение которого представляется в виде

$$u = \frac{\delta u}{2\sqrt{\pi D t}} e^{-\frac{(x-c_I t)(x+c_I t)}{4Dt}}. \quad (10)$$

Как следует из анализа (10), движение делящихся клеток от точки $x = 0$ по направлениям к $x = -\infty$ и $x = +\infty$ в начальный момент времени должно происходить со скоростью c_I .

По данным [24] коэффициент $D \approx 0.0001$ см²/сутки. Фактор роста может увеличить скорость роста популяции делящихся клеток в 2 раза [25], т. е. в (9) теоретическая оценка скорости роста вдоль прямой достигает значений $c > 2\sqrt{D\mu_u}$, или 0.5 см/год. При поперечных размерах поверхности яичников 2×2 см полное ее покрытие делящимися клетками может быть достигнуто за 5 лет. Система определения стадий заболевания аналогична системе обыкновенных дифференциальных уравнений. При выбранной системе определения стадий заболевания промежутки времени между II и IV стадиями может составлять 2–3 года. Полученная оценка линейной скорости роста опухоли согласуется с оценкой радиальной скорости роста солидной опухоли, полученной в [24, 26] (0.7 см/год).

На рис. 1 для случая $\mu_u = 0.005$, $\mu_v = 0.004$, $c_E = 0.015$, $a_1 = 1$, $a_2 = 1.1$, $E_0 = 1$, $D = 0.0001$ приведены зависимости $u(x)$ и $v(x)$ в момент времени $t = 4$ года. При рассматриваемом наборе параметров скорость распространения делящихся клеток, как следует из (9), должна быть 0.45 см в год. При анализе численных результатов она оказалась меньше почти в 2 раза, это объясняется тем, что скорость распространения делящихся клеток еще не установилась. Линейная скорость распространения

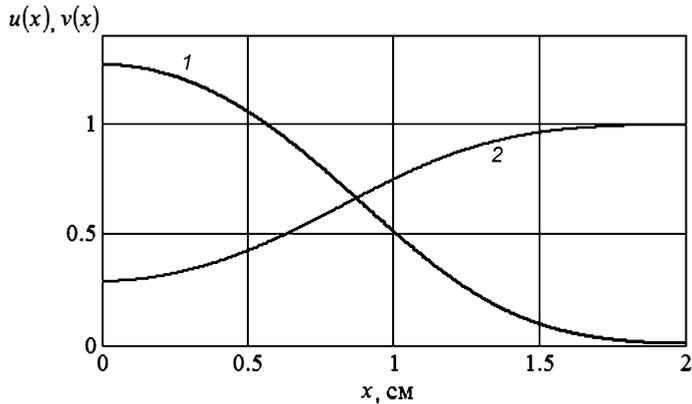


Рис. 1. Изменение плотностей делящихся (опухолевых) клеток $u(x)$ (1) и нормальных клеток $v(x)$ (2) на поверхности яичника x при $t = 4$ года

делящихся клеток (9) растет с увеличением количества питания, которое получают делящиеся клетки.

6. Имитационное моделирование. Полихимиотерапия в клинической практике осуществляется периодическим введением в организм чередующихся препаратов, воздействующих на делящиеся клетки, в течение двух-трех недель, с повторением курса через несколько недель [25, 26]. Само лечение с периодическим применением методов, отличных от полихимиотерапии, может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет [3, 8]. Так как лечение длительное, можно принять, что в организме поддерживается постоянная концентрация препаратов. С учетом этого в (2) и (8) будем считать, что

$$Drug(t) = Drug_0, t \in [t_1, t_2]; \quad Drug(t) = 0, t \notin [t_1, t_2],$$

где t_1 — момент времени начала лечения, а t_2 — его окончания.

Необходимая для уничтожения делящихся клеток доза препаратов должна обеспечить отрицательные значения скорости роста делящихся клеток. Как следует из (3) и (4), это условие будет удовлетворено при выполнении неравенства

$$Drug_0 > \mu_u a_1 \frac{E_0}{d + E_0}.$$

Лечение начинается с момента постановки диагноза на одной из стадий заболевания. Около 50 % больных имеют III или IV стадию заболевания. Лечение заканчивается после снижения количества делящихся клеток меньше диагностически определяемого. По данным [20, 25] это количество может составлять около 0.005 от количества клеток IV стадии заболевания. При рецидиве скорость роста опухоли может резко увеличиться.

На рис. 2 для случая $\mu_u = 0.005, \mu_v = 0.004, c_E = 0.015, a_1 = 1, a_2 = 1.1, E_0 = 1, d = 0.3, D = 0.0001, Drug_0 = 0.007$ приведено изменение функции $u(t)$ от времени для модели (3). Предположим, что рост делящихся клеток начинается с I стадии заболевания и продолжается до достижения IV стадии ($0.75u_\infty$, длительность 3 года). После этого проводится химиотерапия до достижения количества делящихся клеток меньше диагностически определяемого, равного $0.01u_\infty$. Применение химиотерапии губительно влияет на быстроделяющиеся клетки злокачественной опухоли при сравнительно

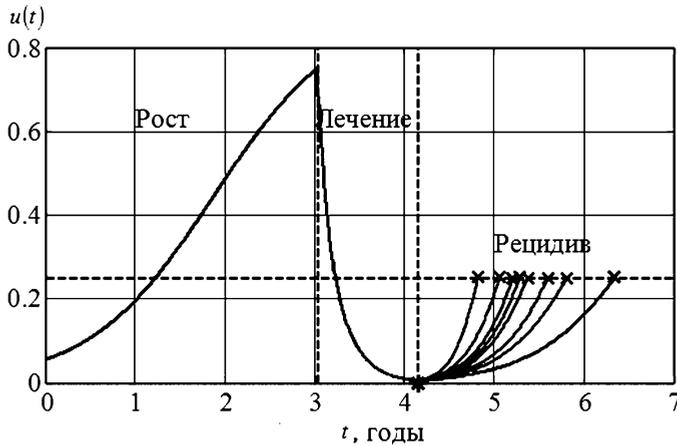


Рис. 2. Зависимость плотности опухолевых клеток $u(t)$ от времени t для локальной модели: рост популяции делящихся клеток (один больной) на временном интервале от постановки диагноза до наступления IV стадии, лечение и варианты изменения удельной скорости роста после окончания лечения в момент времени $t = t_*$

меньшем отрицательном повреждающем воздействии на здоровые клетки и ткани организма, поэтому будем считать, что после окончания лечения изменяется удельная скорость роста злокачественных клеток μ_u : она увеличилась за счет наличия отрицательного влияния химиотерапии и на здоровые клетки, принимая случайные значения из диапазона $\mu_u \in [0.005; 0.015]$. Варианты роста делящихся клеток после лечения показаны на рис. 2 после момента времени t_* . Символом \times отмечено достижение рецидива заболевания. Как следует из анализа результатов (рис. 2), большой разброс данных по промежутку времени от окончания лечения до наступления рецидива объясняется изменением удельных скоростей роста злокачественных клеток μ_u . Аналогичные результаты получены и для модели (8) для функции $M(t)$. Этот пример соответствует развитию заболевания у конкретного «пациента», его лечения и прогнозу вариантов возникновения рецидивов.

Имитационное моделирование заболеваемости 20 000 условных «больных» осуществлялось следующим образом [20, 26]. Параметры, входящие в систему уравнений (3), выбирались случайным образом из диапазонов $\mu_u \in [0.003; 0.006]$, $\mu_v \in [0.003; 0.005]$, $c_E \in [0.015; 0.03]$, $a_1 \in [1.0; 1.5]$, $a_2 \in [1.0; 1.5]$, $E_0 = 1$, $d \in [0.3; 0.45]$, $K = 1$, $Drug_0 \in \mu_u a_1 \frac{E_0}{d + E_0} \times [1.1; 1.5]$. Значение $Drug_0$ обеспечивало уменьшение $u(t)$ на временном интервале его действия. Начальные величины $v = 1$, $E = E_0$, значение u_∞ в локальной модели выбиралось случайным образом из промежутка $(0; 0.2)$. Лечение начиналось на IV стадии заболевания.

На рис. 3 приведено распределение 20 000 «больных» по времени наступления IV стадии заболевания, времени лечения и времени наступления рецидива после окончания лечения. Среднее время наступления IV стадии составило 20 месяцев, продолжительности лечения — 40 месяцев, среднее время дожития после окончания лечения — 60 месяцев. Лечение считалось законченным, если в момент времени $t = t_*$ выполнялось неравенство $u < 0.01u_\infty$, дожитие — состоявшимся при выполнении неравенства $u < 0.75u_\infty$. Полученные результаты согласуются с данными клинических исследований [25].

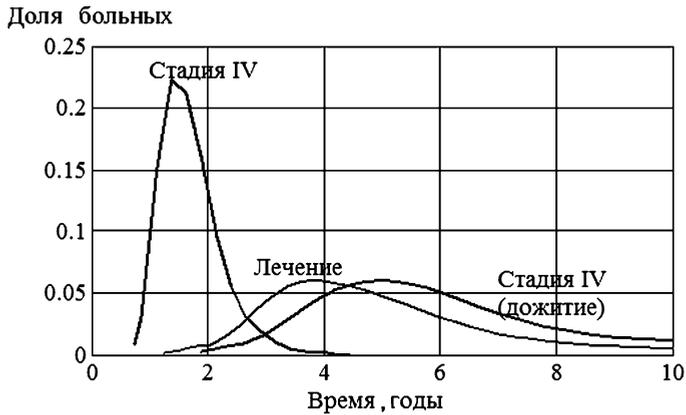


Рис. 3. Распределение больных по времени наступления IV стадии заболевания, времени окончания лечения и времени повторного наступления рецидива (за начало временного отсчета принято время постановки диагноза на I стадии заболевания)

7. Заключение. В работе предложены новые математические модели растущей опухоли яичников. За основу берется модель конкуренции двух типов клеток — опухолевых и нормальных, которая описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Такой подход был рассмотрен в [4, 5]. При наличии дополнительного питания для делящихся клеток увеличивается скорость их роста. Это хорошо коррелирует с данными ультразвукового исследования с эхоконтрастированием: на изображениях, полученных по данному методу при наличии злокачественной опухоли, видно увеличение сосудов, их васкуляризация. С учетом этого произведена модификация системы дифференциальных уравнений с введением в нее ресурса питания. Принято во внимание влияние лечения на динамику количества делящихся и нормальных клеток, а также количества дополнительного ресурса, потребляемого только делящимися клетками. Впервые предложена математическая модель, учитывающая, что по строению опухоль отличается от нормального органа именно сосудистым руслом — концентрацией сосудов на площадь. Данный подход обосновывает перспективность эхоконтрастирования в диагностировании онкобольных [9]. Лечение рассматривается как непосредственное уничтожение препаратами опухолевых клеток. Исследован вопрос об устойчивости стационарных состояний такой системы. Введено понятие стадий заболевания, определяемых по степени заполнения объема функционального пространства делящимися клетками, распространение которых считается процессом случайного смещения от точки их возникновения. Питание поступает во все точки поверхности. Введено предположение, что биохимические процессы, стимулирующие ускоренный рост популяции опухолевых клеток, моделируются фактором, который позволяет уйти опухолевым клеткам от конкурентных взаимоотношений с клетками эпителия. Это привело к модификации модели конкуренции — созданию распределенной модели за счет введения в нее дополнительных факторов. Математически распределенная модель описывается дифференциальными уравнениями в частных производных второго порядка. Она имеет пространственно-однородные решения, соответствующие стационарным состояниям. Проведено имитационное моделирование роста опухоли яичников в зависимости от времени для локальной модели: рост популяции делящихся клеток (один больной) на временном интервале от постановки диагноза, лечения, рецидива (3 года), а также приведены изменения удельной ско-

рости роста. Больные распределены по времени наступления IV стадии заболевания, времени окончания лечения и времени повторного наступления рецидива.

Литература

1. Аксель Е. М., Виноградова Н. Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // Онкогинекология. 2018. Т. 3(27). С. 64–78.
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020 // CA Cancer J. Clin. 2020. Vol. 70(1). P. 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Кут О. И., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Черярина Н. Д., Козлова Л. С., Погорелова Ю. А. Факторы роста в ткани различных стадий рака яичников // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2017. Т. 12. № 1. С. 48–52. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017>
4. Yin A., Moes D. J. A. R., van Hasselt J. G. C., Swen J. J., Guchelaar H. J. A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors // CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2019. Vol. 8. P. 720–737. <https://doi.org/10.1002/psp4.12450>
5. Das P., Mukherjee S., Das Pr. An investigation on Michaelis – Menten kinetics based complex dynamics of tumor-immune interaction // Chaos, Solitons and Fractals. 2019. Vol. 128. P. 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.08.006>
6. Mahlbacher G. E., Reihmer K. C., Frieboes H. B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions // J. of Theoretical Biology. 2019. Vol. 469. P. 47–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.03.002>
7. Liu P., Liu X. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy // Chaos, Solitons and Fractals. 2017. Vol. 98. P. 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2017.03.002>
8. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy // Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2016. Vol. 1. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/6260474>
9. Бусько Е. А., Гончарова А. Б., Рожкова Н. И., Семглазов В. В., Шишова А. С., Жильцова Е. К., Зиновьев Г. В., Белобородова К. А., Криворотко П. В. Модель системы принятия диагностических решений на основе мультипараметрических ультразвуковых показателей образований молочной железы // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66. № 6. С. 653–658. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-653-658>
10. Chaplain M. A. J., Sleeman B. D. A mathematical model for the growth and classification of a solid tumor: a new approach via nonlinear elasticity theory using strain-energy functions // Mathematical biosciences. 1992. Vol. 111. N 2. P. 169–215. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(92\)90070-D](https://doi.org/10.1016/0025-5564(92)90070-D)
11. Hathout L., Ellingson B. M., Cloughesy T. F., Pope W. P. Patient-specific characterization of the invasiveness and proliferation of low-grade gliomas using serial MR imaging and a mathematical model of tumor growth // Oncology Reports. 2015. Vol. 33. N 6. P. 2883–2888. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3926>
12. Karaman M. M., Sui Y., Wang H., Magin R. L., Li Y., Zhou X. J. Differentiating low and high grade pediatric brain tumors using a continuous time randomwalk diffusion model at high b-values // Magnetic resonance in medicine. 2016. Vol. 76. N 4. P. 1149–1157. <https://doi.org/10.1002/mrm.26012>
13. Ожиганова И. Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года // Практическая онкология. 2014. Т. 15. № 4. С. 143–152.
14. Жорданца К. И., Калинин Е. В., Моисеев А. А. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез // Онкогинекология. 2017. Т. 3(23). С. 26–32.
15. Жорданца К. И., Хохлова С. В. Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. Т. 3. С. 56–64.
16. Козлова Л. С., Погорелова Ю. А. Факторы роста в ткани различных стадий рака яичников // Мед. вестн. Северного Кавказа. 2017. Т. 12. № 1. С. 42–44.
17. Zheng X., Sweidan M. A mathematical model of angiogenesis and tumor growth: analysis and application in anti-angiogenesis therapy // J. of Mathematical Biology. 2018. Vol. 77. P. 1589–1622. <https://doi.org/10.1007/s00285-018-1264-4>
18. Хохлова С. В. Роль ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в лечении рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. Т. 3. С. 35–44.
19. Гончарова А. Б., Коллак Е. П., Расулова М. М., Шмелева А. А. Математическое моделирование онкологического заболевания // Перспективы науки. 2020. Т. 12(135). С. 20–26.
20. Гончарова А. Б., Коллак 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>

21. Domschke P., Trucu D., Gerisch A., Chaplain M. A. J. Mathematical modeling of cancer invasion: Implications of cell adhesion variability for tumour infiltrative growth patterns // *J. of Theoretical Biology*. 2014. Vol. 361. P. 41–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.07.01>

22. Malinzi J., Sibanda P., Mambili-Mamboundou H. Response of immunotherapy to yumour-TICLs interactions: a travelling wave analysis // *Abstract and Applied Analysis*. 2014. P. 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/137015>

23. Кузнецов М. Б., Колобов А. В. Влияние химиотерапии на прогрессию биклональной опухоли — анализ методом математического моделирования // *Биофизика*. 2019. Т. 64. Вып. 2. С. 371–387. <https://doi.org/10.1134/S0006302919020170>

24. Кузнецов М. Б., Губернов В. В., Колобов А. В. Влияние динамики интерстициальной жидкости на рост и терапию ангиогенной опухоли. Анализ с помощью математической модели // *Биофизика*. 2017. Т. 62. Вып. 1. С. 151–160.

25. Городнова Т. В., Баранов С. Б., Тягьков С. А., Шевкунов Л. Н., Соколенко А. П., Котив Х. Б., Имянитов Е. Н., Берлев И. В. Опыт использования лучевой терапии при brca-позитивном раке яичников // *Сиб. онкологич. журн.* 2017. Т. 16(4). С. 103–107.

26. Chu E., De Vita VT Jr. A history of cancer chemotherapy // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68(21). P. 8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>

Статья поступила в редакцию 3 октября 2021 г.

Статья принята к печати 1 февраля 2022 г.

Контактная информация:

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

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

Виль Мария Юрьевна — магистрант; st054723@student.spbu.ru

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

Бусько Екатерина Александровна — д-р мед. наук, доц., врач-онколог; e.busko@spbu.ru

Mathematical modeling of malignant ovarian tumors

A. B. Goncharova¹, E. P. Kolpak¹, M. Yu. Vil¹, A. V. Abramova², E. A. Busko^{1,2}

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., Vil' M. Yu., Abramova A. V., Busko E. A. Mathematical modeling of malignant ovarian tumors. *Vestnik of Saint Petersburg University. Applied Mathematics. Computer Science. Control Processes*, 2022, vol. 18, iss. 1, pp. 120–134. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu10.2022.110> (In Russian)

The article explores modeling the development of ovarian cancer, the treatment of this oncological disease in women, the assessment of the time to achieve remission, and the assessment of the time of the onset of relapse. The relevance of the study is that ovarian cancer is one of the most common cancers in women and has the highest mortality rate among all gynecological diseases. Modeling the process of the development of the disease makes it possible to better understand the mechanism of the development of the disease, as well as the time frame of the onset of each stage, as well as the assessment of the survival time. The aim of the work is to develop a model of an ovarian tumor. It is based on a model of competition between two types of cells: epithelial cells (normal cells) and tumor cells (dividing cells). The mathematical interpretation of the competition model is the Cauchy problem for a system of ordinary differential equations. Treatment is seen as the direct destruction of tumor cells by drugs. The behavior of solutions in the vicinity of stationary points is investigated by the

eigenvalues of the Jacobi matrix of the right side of the equations. On the basis of this model, the distribution of conditional patients by four stages of the disease is proposed. Biochemical processes that stimulate the accelerated growth of the tumor cell population are modeled by a factor that allows tumor cells to gain an advantage in a competitive relationship with epithelial cells. The spatio-temporal dynamics of an ovarian tumor leads to a modification of the competition model due to the introduction of additional factors into it, taking into account the presence of increased nutrition of ovarian tumors, the exit of the tumor from the plane of the ovary, as well as the effect of treatment on tumor cells. The new model describes the interaction conditions with a system of second-order partial differential equations. The results of computer modeling demonstrate an assessment of the distribution of conditional patients by stages of the disease, the time of onset of relapse, the duration of remission, the obtained theoretical results of modeling are compared with the real data.

Keywords: mathematical modeling, treatment model, malignant tumor of the ovary, reproductive system.

References

1. Aksel' Ye. M., Vinogradova N. N. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskikh reproduktivnykh organov [Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs]. *Onkoginekologiya [Oncogynecology]*, 2018, vol. 3(27), pp. 64–78. (In Russian)
2. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J. Clin.*, 2020, vol. 70(1), pp. 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
3. Kit O. I., Frantsiyants E. M., Moiseenko T. I., Verenikina E. V., Cheryarina N. D., Kozlova L. S., Pogorelova Yu. A. Faktory rosta tkaney razlichnykh stadiy raka yaichnikov [Growth factors in tissues of ovarian cancer at various]. *Meditinskii Vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 48–52. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017> (In Russian)
4. Yin A., Moes D. J. A. R., van Hasselt J. G. C., Swen J. J., Guchelaar H. J. A review of mathematical models for tumor dynamics and treatment resistance evolution of solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 2019, vol. 8, pp. 720–737. <https://doi.org/10.1002/psp4.12450>
5. Das P., Mukherjee S., Das Pr. An investigation on Michaelis – Menten kinetics based complex dynamics of tumor-immune interaction. *Chaos, Solitons and Fractals*, 2019, vol. 128, pp. 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.08.006>
6. Mahlbacher G. E., Reihmer K. C., Frieboes H. B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions. *J. of Theoretical Biology*, 2019, vol. 469, pp. 47–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.03.002>
7. Liu P., Liu X. Dynamics of a tumor-immune model considering targeted chemotherapy. *Chaos, Solitons and Fractals*, 2017, vol. 98, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2017.03.002>
8. Pang L., Shen L., Zhao Z. Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2016, vol. 1, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/6260474>
9. Busko E. A., Goncharova A. B., Rozhkova N. I., Semiglazov V. V., Shishova A. S., Zhiltsova E. K., Zinoviev G. V., Beloborodova K. A., Krivorotko P. V. Model' sistemy prinyatiya diagnosticheskikh resheniy na osnove mul'tiparametricheskikh ul'trazvukovykh pokazateley obrazovaniya molochnoy zhelezy [Model for making diagnostic decisions in multiparametric ultrasound of breast lesions]. *Voprosy onkologii [Problems in oncology]*, 2020, vol. 66, no. 6, pp. 653–658. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-653-658> (In Russian)
10. Chaplain M. A. J., Sleeman B. D. A mathematical model for the growth and classification of a solid tumor: a new approach via nonlinear elasticity theory using strain-energy functions. *Mathematical biosciences*, 1992, vol. 111, no. 2, pp. 169–215. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(92\)90070-D](https://doi.org/10.1016/0025-5564(92)90070-D)
11. Hathout L., Ellingson B. M., Cloughesy T. F., Pope W. P. Patient-specific characterization of the invasiveness and proliferation of low-grade gliomas using serial MR imaging and a mathematical model of tumor growth. *Oncology Reports*, 2015, vol. 33, no. 6, pp. 2883–2888. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3926>
12. Karaman M. M., Sui Y., Wang H., Magin R. L., Li Y., Zhou X. J. Differentiating low and high grade pediatric brain tumors using a continuous time randomwalk diffusion model at high b-values. *Magnetic resonance in medicine*, 2016, vol. 76, no. 4, pp. 1149–1157. <https://doi.org/10.1002/mrm.26012>
13. Ozhiganova I. N. Morfologiya raka yaichnikov v klassifikatsii VOZ 2013 goda [Morphology of ovarian cancer in the WHO classification of 2013]. *Prakticheskaya onkologiya [Practical Oncology]*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 143–152. (In Russian)

14. Zhordania K. I., Kalinicheva E. V., Moiseev A. A. Rak yaichnikov: epidemiologiya, morfologiya i gistogenez [Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis]. *Onkoginekologiya* [*Oncogynecology*], 2017, vol. 3(23), pp. 26–32. (In Russian)
15. Zhordania K. I., Khokhlova S. V. Ranniy rak yaichnikov: nash vzglyad na problemu [Early ovarian cancer: our view of the problem]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy* [*Tumors of the female reproductive system*], 2011, vol. 3, pp. 56–64. (In Russian)
16. Kozlova L. S., Pogorelova Yu. A. Faktory rosta v tkani razlichnykh stadiy raka yaichnikov [Growth factors in tissue of different stages of ovarian cancer]. *Meditsinski Vestnik Severnogo Kavkaza* [*Medical Bulletin of the North Caucasus*], 2017, vol. 12, no. 1, pp. 42–44. (In Russian)
17. Zheng X., Sweidan M. A mathematical model of angiogenesis and tumor growth: analysis and application in anti-angiogenesis therapy. *J. of Mathematical Biology*, 2018, vol. 77, pp. 1589–1622. <https://doi.org/10.1007/s00285-018-1264-4>
18. Khokhlova S. V. Rol' ingibitorov sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta v lechenii raka yaichnikov [The role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of ovarian cancer]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy* [*Tumors of the female reproductive system*], 2010, vol. 3, pp. 35–44. (In Russian)
19. Goncharova A. B., Kolpak E. P., Rasulova M. M., Shmeleva A. A. Matematicheskoye modelirovaniye onkologicheskogo zabolevaniya [Mathematical modeling of oncological disease]. *Perspektivy nauki* [*Prospects of science*], 2020, vol. 12(135), pp. 20–26. (In Russian)
20. Goncharova A. B., Kolpak E. P., Rasulova M. M., Abramova A. V. Matematicheskoye modelirovaniye lecheniya onkologicheskogo zabolevaniya [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)
21. Domschke P., Trucu D., Gerisch A., Chaplain M. A. J. Mathematical modeling of cancer invasion: Implications of cell adhesion variability for tumour infiltrative growth patterns. *J. of Theoretical Biology*, 2014, vol. 361, pp. 41–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.07.01>
22. Malinzi J., Sibanda P., Mambili-Mamboundou H. Response of immunotherapy to yomour-TICLs interactions: a travelling wave analysis. *Abstract and Applied Analysis*, 2014, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/137015>
23. Kuznetsov M. B., Kolobov A. V. Vliyaniye khimioteparii na progressiyu biklonal'noy opukholi — analiz metodom matematicheskogo modelirovaniya [Influence of chemotherapy on the progression of biclonal tumor — analysis by the method of mathematical modeling]. *Biofizika* [*Biophysics*], 2019, vol. 64, iss. 2, pp. 371–387. <https://doi.org/10.1134/S0006302919020170> (In Russian)
24. Kuznetsov M. B., Gubernov V. V., Kolobov A. V. Vliyaniye dinamiki interstitsial'noy zhidkosti na rost i terapiyu angiogennoy opukholi. Analiz s pomoshch'yu matematicheskoy modeli [Influence of the dynamics of the interstitial fluid on the growth and therapy of angiogenic tumor. Analysis using a mathematical model]. *Biofizika* [*Biophysics*], 2017, vol. 62, iss. 1, pp. 151–160. (In Russian)
25. Gorodnova T. V., Baranov S. B., Tyatkov S. A., Shevkunov L. N., Sokolenko A. P., Kotiv Kh. B., Imyanitov E. N., Berlev I. V. Opyt ispol'zovaniya luchevoy terapii pri brca-pozitivnom rake yaichnikov [Experience of using radiation therapy for brca-positive ovarian cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [*Siberian Journal of Oncology*], 2017, vol. 16(4), pp. 103–107. (In Russian)
26. Chu E., De Vita VT Jr. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.*, 2008, vol. 68(21), pp. 8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>

Received: October 03, 2021.

Accepted: February 01, 2022.

Authors' information:

Anastasiya B. Goncharova — PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor;
a.goncharova@spbu.ru

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

Maria Yu. Vil' — Magistant; st054723@student.spbu.ru

Alina V. Abramova — Oncologist; alinokhamv1991@gmail.com

Ekaterina A. Busko — Dr. Sci. in Medicine, Associate Professor, Oncologist; e.busko@spbu.ru