

Санкт-Петербургский государственный университет

ВАСИЛЕВСКАЯ Елизавета Викторовна

Выпускная квалификационная работа

Математическая модель новообразования и его лечения

Уровень образования: магистратура

Направление *01.04.02 «Прикладная математика и информатика»*

Основная образовательная программа *ВМ.5754.2020*

«Математические методы цифровизации экономики»

Научный руководитель:
профессор, кафедра вычислительных методов
механики деформируемого тела,
д. ф.- м. н. Колпак Евгений Петрович

Рецензент:
кандидат физ.-мат. наук
Горбунова Екатерина Андреевна

Санкт-Петербург

2022

Содержание

Введение	3
Постановка задачи	5
Обзор литературы	6
Обзор данных ракового регистра	9
Глава 1. Математические модели	11
1.1. Математическая модель опухоли	11
1.2. Имитационная модель	15
1.3. Математическая модель химиотерапии	17
1.4. Математическая модель хирургии	21
1.5. Математическая модель иммунотерапии	23
Глава 2. Экономическая оценка стоимости лечения	25
2.1. Расчет стоимости обследования	25
2.2. Расчет стоимости химиотерапии	27
2.3. Расчет стоимости пребывания в палате и наблюдения врача	29
2.4. Средний уровень заработных плат в регионах России	32
2.5. Регионы России с наибольшей распространенностью рака	33
Выводы	35
Заключение	36
Список литературы	37

Введение

Онкологические заболевания являются одними из самых трудноизлечимых. Имеют высокую смертность и низкий уровень дожития после лечения [1, 2]. Терапевтические методы лечения не являются эффективными в силу быстрой мутации опухолевых клеток, а хирургические – в силу практической невозможности удалить все клетки опухоли. Из небольшого количества мутированных клеток со временем вырастает опухоль угрожающих жизни размеров. В связи с этим одним из методов анализа развития заболевания с теоретической проработкой возможных вариантов лечения является математическое моделирование [3].

Рак легкого является злокачественной опухолью, возникающей из тканей, составляющих бронхи и легкие. Данный вид рака — это серьезная медицинская и социальная проблема. В настоящее время это самый частый вид рака у человека, вызывающий наибольшее количество смертей от онкологических заболеваний.

В России рак лёгкого занимает 1 место среди онкологических заболеваний, и его доля в данной патологии составляет 12%. Мужчины болеют раком лёгкого значительно чаще, каждая четвертая злокачественная опухоль у мужчин является раком лёгкого, у женщин же — только каждая двенадцатая [4].

К основным причинам любого рака относят канцерогены (например, табачного дыма), ионизирующее излучение и вирусную инфекцию. Их воздействие вызывает кумулятивные изменения ДНК в выстилающей ткани бронхов лёгкого (бронхиальном эпителии). Чем больше тканей повреждено, тем выше риск развития рака [5].

Существует две основные формы рака легкого: мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Подходы к лечению этих двух типов рака различаются.

Органы организма состоят из клеток разного типа. Клетки рождаются из материнских клеток путем ее деления. В нормальных клетках заложен механизм самоликвидации после определенного количества циклов деления. Погибшие клетки из здорового органа удаляются мгновенно, не оставляя никаких следов. Если по каким-то причинам в каком-нибудь органе клеток становится меньше требуемого для нормального функционирования органа количества, или больше, то недостаток клеток восполняется, а избыток удаляется [6]. Надзор за нормальной работой организма ведет иммунная система. Если проявляются какие-то нарушения в работе отдельных органов или появляются в организме «чужие» вещества, иммунная система включает механизмы ликвидации нарушений [7].

В организме может возникнуть клетка, у которой нарушен механизм самоликвидации [7]. У ее дочерних клеток этот механизм тоже будет нарушен. Эти клетки (делящиеся клетки) из организма не выносятся, они начинают заполнять часть функционального пространства организма. По достижении определенного размера (для каждой опухоли он свой) клетки опухоли начинают вызывать серьезные нарушения в организме. В клинической практике введены четыре стадии заболевания [8, 9]. Первая стадия считается наиболее легкой, четвертая – наиболее тяжелой и опасной. В России основными методами лечения являются – хирургический, лучевой, комбинированный [8]. Химиотерапия разной степени дозировки и продолжительности применяется при лечении заболевания всех стадий [10, 11].

Постановка задачи

- Разработка математической модели роста злокачественного новообразования с учетом иммунного ответа;
- Проработка вариантов планирования лечения;
- Оценка границы допустимой минимальной экономической нагрузки на цикл лечения.

Обзор литературы

По мнению специалистов, злокачественные новообразования практически неизлечимы [12, 13].

В статье [12] были описаны современные подходы к лечению рака легкого, характеристики клинического материала и методов исследования. Одним из подходов в поиске эффективного пути лечения является математическое моделирование.

Математическое моделирование рака имеет долгую историю, что подтверждается многочисленными публикациями [14, 15, 16, 17]. Поскольку рак является общим термином для более чем 100 различных заболеваний с различной внутренней динамикой и уникальными экологическими нишами, математические модели начали сосредотачиваться на свойствах конкретных видов рака. Для этого необходимо тщательно подобрать параметры модели, часто из экспериментальной и клинической литературы по конкретному раку.

О многомерных математических моделях роста опухоли в среде с неоднородным распределением питательных веществ можно прочесть в статье [18]. В результате проведённых численных экспериментов установлено, что неоднородность среды может являться определяющим фактором, управляющим опухолевым ростом. Это соответствует качественным результатам экспериментальных исследований и известным ранее математическим моделям.

Экспериментальные методики диагностики раковых заболеваний описаны в [19]. Здесь говорится, что значительные успехи в клеточной биологии, биофизике, биомеханике и математическом моделировании привели к возможности описания и объяснения взаимного влияния

механического поведения клетки и её субклеточных структур на функциональные процессы.

Данные исследования должны помочь врачам в лечении различных болезней, так как патологии влияют на организм на всех уровнях. Прорывом в данной области должна стать разработка эффективных методов борьбы с онкологическими заболеваниями, ежегодно уносящими жизни большого количества людей во всем мире.

В работе [20] подробно описаны типы рака легких, международная система определения стадии рака, геномные изменения, молекулярная патология рака легких.

Определение и подробное описание мелкоклеточного рака легких было представлено в [21]. Здесь использовалась база данных эпидемиологического надзора, эпидемиологических результатов, чтобы определить заболеваемость за последние 30 лет. Кроме того, определяются различия в частоте и выживаемости среди доли зарегистрированных случаев рака легких за последние 30 лет, основанные на принадлежности к тому или иному полу. Среди всех пациентов доля женщин увеличилась с 28% в 1973 до 50% в 2002 году. В течение периода исследования было отмечено умеренное, но статистически значимое улучшение 2- и 5-летней выживаемости.

Другой работой, где дано описание мелкоклеточного рака легких является [22]. Из-за высокой чувствительности химиотерапии ремиссия обычно достигается стандартными схемами. Однако рецидивы случаются часто, а пятилетняя выживаемость составляет меньше 10%. За последние несколько лет была разработана интенсивная химиотерапия с поддержкой стволовых клеток, которая привела к улучшению общей выживаемости у пациентов с МРЛ.

Учеными уже выполнялось построение математической модели онкологического заболевания и лечения, например, кандидат физико-математических наук Андрей Колобов с сотрудниками института им. П.Н. Лебедева создали математическую модель злокачественной раковой опухоли, с помощью которой можно прогнозировать развитие заболевания, но ранее еще никем не была построена математическая модель с экономической оценкой стоимости лечения. Основные результаты исследования опубликованы в работе [23].

Обзор данных ракового регистра

В Российской Федерации в 1996 году был создан государственный популяционный раковый регистр для учета онкологических больных для принятия своевременных организационных решений по совершенствованию специализированной онкологической помощи населению страны. Основной целью регистра является обеспечение длительного автоматизированного персонального учета лиц с установленным диагнозом злокачественного новообразования, пожизненного наблюдения за больными злокачественными новообразованиями (ЗНО) в лечебных целях, проведение эпидемиологических исследований [1]. В регистре аккумулируются данные территориальных раковых регистров, организованных в онкологических диспансерах субъектов РФ.

Ежегодные отчеты [8] об эпидемиологической обстановке в стране публикует МНИОИ им. П. А. Герцена. В отчеты входят:

- численность контингента, состоящего под диспансерным наблюдением на конец года;
- число пациентов, состоящих на учете 5 лет и более;
- число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом;
- ЗНО, взятых под диспансерное наблюдение, и из них число активно выявленных пациентов;
- число впервые выявленных ЗНО с разделением на морфологически верифицированные четыре стадии заболевания;
- число умерших от ЗНО;
- количественные данные по методам лечения;
- другие показатели.

Онкологические заболевания в РФ в структуре смертности занимают второе или третье место в зависимости от года.

В популяционном раковом регистре учитываются все больные, стоящие на учете на конец текущего года, и больные, поставленные на учет впервые. Численность больных, стоящих на учете, увеличивается по экспоненциальной зависимости с показателем 0.032. При темпах роста численность стоящих на учете будет увеличиваться на 120 000 – 140 000 человек в год. Число же вновь заболевших в стране последние 30 лет ежегодно составляет около 0.2% от общей численности населения.

Степень заболеваемости больных зависит от множества причин. В отчеты Популяционного ракового регистра [8] введены четыре стадии заболевания: I, II, III и IV. Наиболее тяжелой стадией считается четвертая. Из всех больных, поставленных на учет, 56% относится к III и IV стадиям заболевания, 22% к первой и 22% ко второй.

Показатели заболеваемости в административных единицах различные, поскольку заболеваемость зависит от свойств среды обитания, уровня организации медицинской помощи и многих других причин. Максимальное значение числа больных на 100 000 населения в 2018 году в Архангельской и Пензенской областях (536), минимальное в Республике Чечня (155). Наибольшее число стоящих на учете по локализациям у мужчин – предстательная железа (6% от всех ЗНО), у женщин – молочная железа (18% от всех ЗНО).

Показатели смертности в 2018 году: мужчины – 230 на 100 000 населения, женщины – 175. По локализациям: мужчины – трахея, бронхи, легкое – 25% от всех ЗНО, женщины – молочная железа – 16%. Всего в лечебных заведениях в 2018 году находилось около 1 600 000 больных. Среднее время пребывания – 16 дней.

Глава 1. Математические модели

1.1. Математическая модель опухоли

Модельный механизм взаимодействия клеток опухоли и клеток иммунной системы следующий. Клетки опухоли (делящиеся клетки) растут в некотором функциональном пространстве. После заполнения функционального пространства рост клеток прекращается. Под «размером» функционального пространства подразумевается тот реальный объем опухоли, по достижении которого наступает летальный исход. Непосредственный рост популяции делящихся клеток рассматривается как саморегулируемый процесс, кинетика роста которого описывается логистическим уравнением [3, 24, 25]. В функциональном пространстве, в котором начнется рост опухоли, постоянно находятся клетки иммунной системы (эффекторные клетки). При появлении делящихся клеток эффекторные клетки начинают уничтожать их при непосредственном контакте [10, 26].

Пусть T - количество делящихся клеток, E - количество эффекторных клеток. Тогда, с учетом гипотезы саморегулируемого роста делящихся клеток и их одновременного уничтожения эффекторными клетками, динамика взаимодействия двух типов клеток описывается системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{T_\infty}\right) - \alpha_1 ET, \\ \frac{dE}{dt} &= c(E_0 - E) - \alpha_2 ET \quad (1) \end{aligned}$$

где μ , α_1 , α_2 - параметры, T_∞ - размер функционального пространства (максимально возможное количество делящихся клеток в функциональном

пространстве), E_0 - количество эффекторных клеток, осуществляющих «надзор» за функциональным пространством, c - скорость поступления эффекторных клеток в функциональное пространство. Слагаемое $\alpha_1 ET$ в первом уравнении - скорость уничтожения делящихся клеток эффекторными, а слагаемое $\alpha_2 ET$ - скорость гибели эффекторных клеток, после их контакта с делящимися.

К системе уравнений (1) добавляются начальные условия: при $t=0$: $T = \varepsilon$, $E = E_0$, где $\varepsilon < T_\infty$. Начальные условия подразумевают, что в функциональном пространстве, контролируемом эффекторными клетками, в начальный момент времени возникает небольшое количество делящихся клеток.

Система уравнений (1) имеет две стационарные точки.

1. В стационарной точке $T = 0$, $E = E_0$ системы уравнений (1) оба собственных значения: $\lambda_1 = \mu - \alpha_1 E_0$, $\lambda_2 = -c$ матрицы Якоби правой части системы уравнений (1) будут отрицательными, если выполняется неравенство: $\mu < \alpha_1 E_0$.

То есть при больших скоростях уничтожения делящихся клеток (при больших значениях параметра α_1) или при большом числе эффекторных клеток. В основной гипотезе естественной истории роста опухоли считается, что нулевое состояние неустойчивое [27].

2. Вторая стационарная точка находится из системы алгебраических уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\mu}{\alpha_1} \left(1 - \frac{T}{T_\infty}\right) - E &= 0, \\ T^2 - \left(1 - \frac{c}{\alpha_2}\right)T - \frac{c}{\alpha_2} \left(1 - E_0 \frac{\alpha_1}{\mu}\right) &= 0 \end{aligned}$$

Если выполняется неравенство $\alpha_1 E_0 < \mu$, то эта система уравнений будет иметь единственное решение в первом ортанте плоскости (T, E) , при этом первая стационарная точка будет неустойчивой ($T = 0$ и $E = E_0$). Решение будет удовлетворять условиям: $T < T_\infty$ и $E < E_0$. Таким образом в этой модели в функциональном пространстве содержание эффекторных клеток по сравнению с их количеством в отсутствие делящихся клеток понижается, а количество делящихся клеток будет меньше, чем емкость функционального пространства. При большом количестве эффекторных клеток делящиеся клетки погибнут.

Собственные значения матрицы Якоби

$$J = \begin{pmatrix} -\mu T & -\alpha_1 T \\ -\alpha_2 E & -\alpha_2 T - c \end{pmatrix}$$

в этой стационарной точке будут иметь отрицательные вещественные части, если ее определитель

$$D = \mu T \left(c + \alpha_2 - \alpha_2 (1 + T_\infty) \frac{\alpha_1 E}{\mu} \right)$$

будет положительным. Так как в рассматриваемой точке выполняется неравенство

$$\alpha_1 E < \mu,$$

то при выполнении неравенства $c > \alpha_2$ определитель матрицы J будет положительным. Поскольку при этом сумма собственных значений принимает отрицательное значение, то собственные значения матрицы J в этом случае будут иметь отрицательные вещественные части.

Таким образом, при выполнении неравенства $\alpha_1 E_0 < \mu$ стационарная точка системы уравнений (1) в зависимости от значений параметров μ , α_1 , α_2 , E_0 может быть как устойчивым узлом, так и устойчивым фокусом.

В клинической практике введены четыре стадии заболевания: I, II, III, IV [8]. Стадии заболевания в модели (1) вводятся следующим образом: первая

стадия – если $0 < T < \frac{1}{4}T_\infty$, вторая – если $\frac{1}{4}T_\infty \leq T < \frac{1}{2}T_\infty$, третья – если $\frac{1}{2}T_\infty \leq T < \frac{3}{4}T_\infty$, четвертая – если $\frac{3}{4}T_\infty \leq T$.

Аналитическое решение уравнений (1) построить не представляется возможным. Анализ решений осуществляется с использованием численных методов решения задачи Коши для систем обыкновенных дифференциальных уравнений. На рис. 1 отражено изменение функции $T = T(t)$ при значениях параметров: $\mu = 0.002, 0.004, 0.006$, $\alpha_1 = 0.0005$, $\alpha_2 = 0.15$, $c = 0.1$, $T_\infty = 1$.

Горизонтальными пунктирными линиями отмечены границы раздела между стадиями заболевания. Выбранные значения параметра μ согласуются с периодами удвоения популяции опухолевых клеток при заболеваниях репродуктивной системы женщин [2, 7, 8] и раке легких у мужчин (от 100 до 360 дней) [8, 28]. Как следует из анализа полученных результатов, при периоде удвоения опухоли около 180 дней вторая стадия заболевания может быть достигнута за 2 года от его начала.

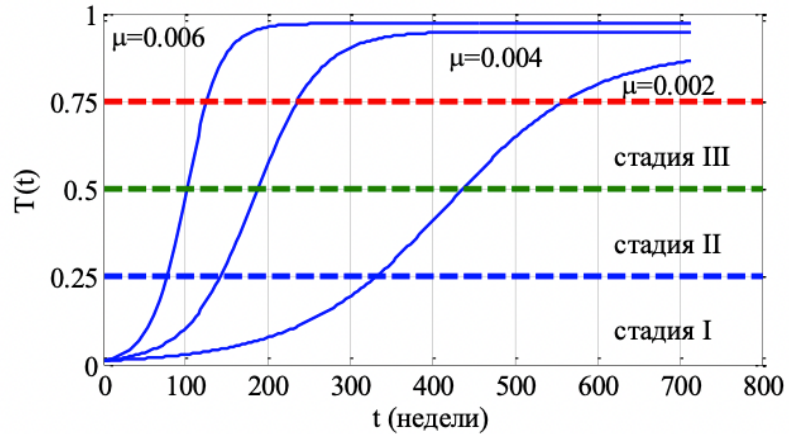


Рис. 1 - Зависимость $T = T(t)$ при значениях параметра $\mu = 0.002, 0.004, 0.006$.

1.2. Имитационная модель

Физические характеристики действительного больного индивидуальны, изменяются от больного к больному в некотором диапазоне. Это позволяет набор параметров в модели (1) сопоставлять с конкретным больным, а выбирая их из заданного диапазона случайным образом смоделировать распределение больных по времени наступления второй, третьей и четвертой стадий заболевания. На рис. 2 отражены такие распределения для $N = 10000$ больных для параметров системы уравнений (1), выбираемых случайным образом из диапазонов: $\mu \in (0.003, 0.006)$, $\alpha_1 \in (0.1\mu, \mu)$, $\alpha_2 \in (0.05, 0.2)$, $c \in (0.05, 0.15)$.

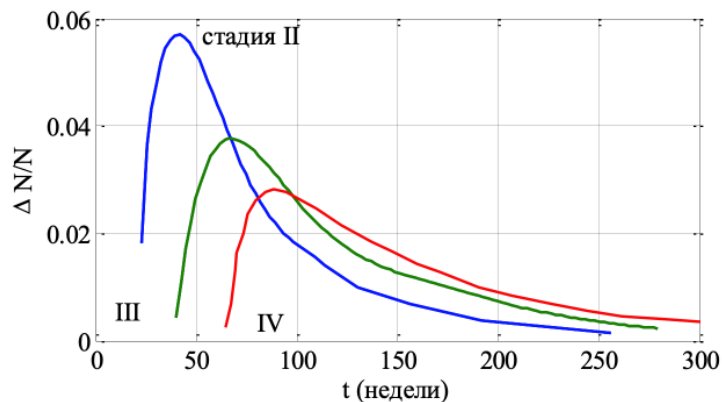


Рис. 2 - Распределение больных по времени наступления второй, третьей и четвертой стадий заболевания.

Медиана второй стадии заболевания – 70 недель, третьей – 100 недель, четвертой – 130 недель.

На рис. 3 приведен вариант распределения «больных» по стадиям через 200 недель заболевания. По данным Популяционного ракового регистра [8] на текущий момент (2020 г.) около 50% реальных заболеваний репродуктивной системы женщин приходится на первую и вторую стадии заболевания. То есть расчетные данные для 200 недель заболевания (рис. 3) согласуются с данными ракового регистра. И могут быть использованы властями для планирования бюджета страховой медицины.

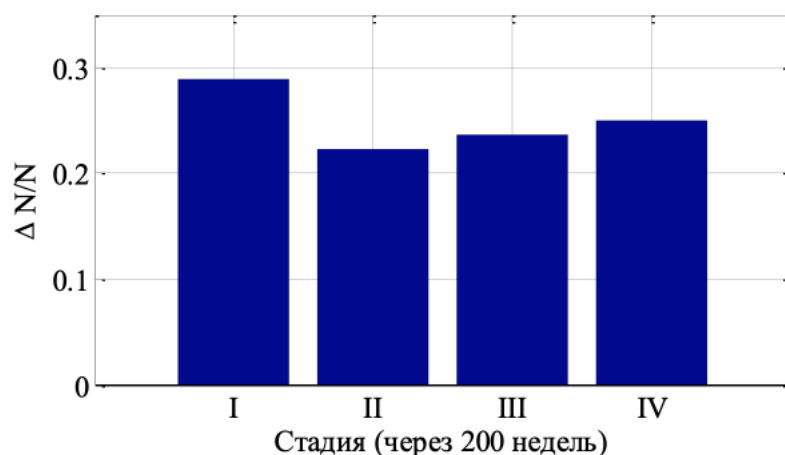


Рис. 3 - Распределение больных по стадиям через 4 года заболевания.

1.3. Математическая модель химиотерапии

В модель (1) лечение вводится в том случае, если $\mu > \alpha_1 E_0$, поскольку в противном случае иммунная система ликвидирует делящиеся клетки. В модели предполагается, что препараты вводятся в функциональное пространство по заданной программе лечения, внутри функционального пространства уничтожают делящиеся клетки при взаимном контакте. С учетом этих предположений модель химиотерапии принимает вид:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{T_\infty} \right) - \alpha_1 ET - \gamma Drug(t) T, \\ \frac{dE}{dt} &= c(E_0 - E) - \alpha_2 ET.\end{aligned}\tag{2}$$

Функция $Drug(t)$ в правой части первого уравнения в (2) - программа введения препаратов, $\gamma Drug(t) T$ - скорость уничтожения делящихся клеток препаратами. Параметр γ характеризует эффективность препаратов. В этой модели предполагается, что распад препаратов не происходит, и часть препаратов из организма не выносятся. То есть в модели (2) учитывается только та часть препаратов, которая расходуется непосредственно на уничтожение делящихся клеток. Препараты вводятся в момент $t = t_*$ постановки диагноза, а их введение прекращается в момент $t = t_{end}$ достижения количества делящихся клеток значения меньшего диагностически определяемого размера ε_{diag} опухоли (количества делящихся клеток):

$$Drug(t) = 0, \text{ если } t \notin [t_*, t_{end}].$$

Суммарное количество расходуемых препаратов подсчитывается по формуле:

$$Drug_{\Sigma} = \int_{t_*}^{t_{end}} Drug(t) dt.$$

В клинической практике лечение состоит из нескольких курсов, каждый из которых имеет заданную продолжительность. В химиотерапии в течение курса применяются несколько препаратов. Продолжительность курса зависит от вида заболевания и применяемых препаратов, может составлять от 3-5 до 30 и более суток [10]. Общее количество курсов может быть более 12. Поскольку каждый курс состоит из применения чередующихся препаратов, поступающих в функциональное пространство в одном и то же количестве, то можно принять, что на всем временном промежутке лечения подается одно и то же количество препаратов. С учетом этого предположения принимается, что в (2)

$$Drug(t) = \begin{cases} Drug_0, & \text{if } t \in [t_1, t_2], \\ 0, & \text{if } t \notin [t_1, t_2], \end{cases} \quad (3)$$

где t_1 - момент времени начала лечения, а t_2 - момент времени окончания лечения, $Drug_0$ - количество вводимых препаратов в единицу времени.

С учетом этого из первого уравнения в (2) следует, условие «эффективности» препаратов

$$\frac{1}{\gamma}(\mu - \alpha_1 E_0) < Drug_0.$$

Это неравенство будет удовлетворяться при больших значениях $Drug_0$ (при большом количестве вводимых препаратов), или при больших значениях параметра γ (при высоких скоростях уничтожения делящихся клеток).

Периодическому введению препаратов соответствует функция

$$Drug(t) = \begin{cases} \rho Drug_0 \sin(t\pi/\tau), & \text{if } \sin(t\pi/\tau) > 0, \\ (1 - \rho) Drug_0 |\sin(t\pi/\tau)|, & \text{if } \sin(t\pi/\tau) \leq 0, \end{cases} \quad (4)$$

где $0 \leq \rho \leq 1$, τ - продолжительность введения препаратов. Введение параметра ρ позволяет программу введения препаратов (4) рассматривать как

химиотерапию, представленную двумя чередующимися во времени препаратами разной эффективности.

На рис. 4 отражено изменение $T(t)$ («периодическая» зависимость) для случая программы (4) для $\rho = 1$, а закону (3) соответствует пунктирная линия. Подача препаратов начиналась в момент достижения третьей стадии заболевания (в момент времени $t = t_*$ достижения $T(t) = T(t_*) = 0.75$). Подача препаратов прекращалась при достижении количества делящихся клеток значения меньше, чем ε_{diag} ($T(t_{end}) < \varepsilon_{diag}$). Суммарное количество препаратов, необходимое для достижения значения ε_{diag} , в обоих случаях одинаковое.

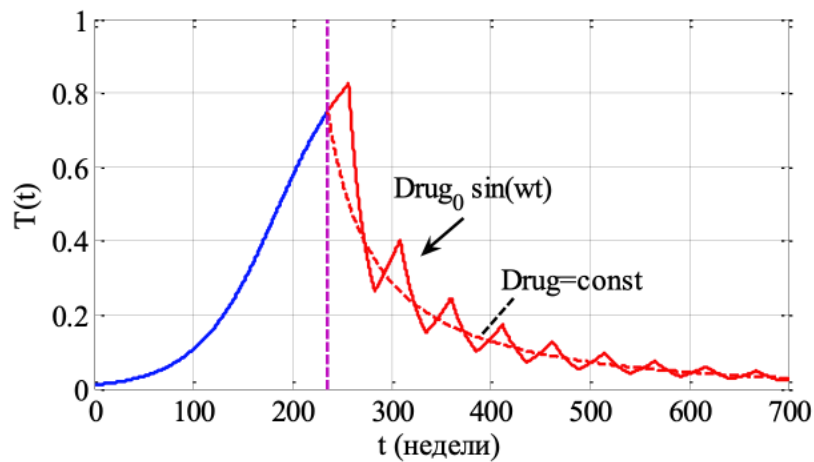


Рис. 4 - Зависимость $T = T(t)$ от времени. Момент начала введения препаратов отмечен вертикальной пунктирной линией.

На рис. 5 отражена зависимость продолжительности лечения от значения $Drug_0$ (зависимость «доза-эффект») для случая $\mu = 0.004$, $\alpha_1 = 0.0005$, $\alpha_2 = 0.15$, $c = 0.1$, $\varepsilon_{diag} = 0.01$, $T_\infty = 1$. Как следует из анализа полученных результатов, схема лечения (4) сопровождается колебаниями количества делящихся клеток (рис. 4). Прогнозируемая продолжительность лечения в зависимости от «дозы» может изменяться от 25 до 200 недель (от года до 4 лет).

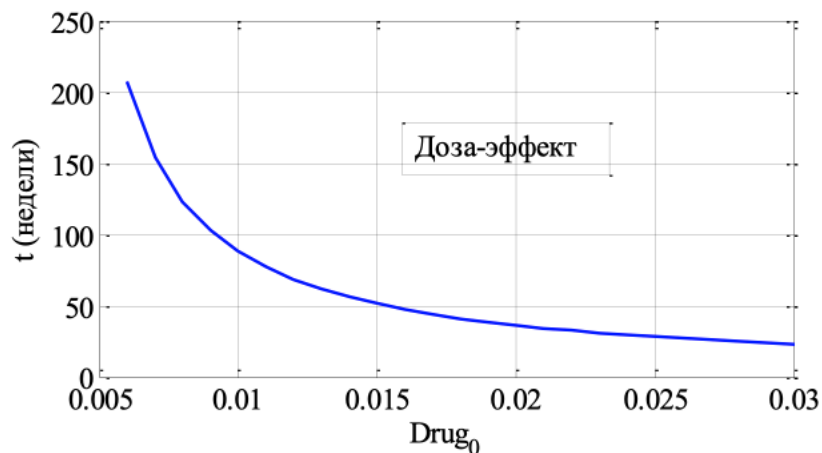


Рис. 5 - Зависимость длительности лечения от вводимой постоянно дозы препаратов (от $Drug_0$)

Зависимости «доза-эффект» для программ (3) и (4) для значений $\rho \in (0,1)$ практически не отличается от результата, при условии одинакового количества расходуемых препаратов (рис. 4, 5).

Как следует из сопоставления различных вариантов функции $Drug(t)$ общее количество препаратов, расходуемых для достижения заданного значения ε_{diag} , практически одинаковое: общий расход препаратов и продолжительность лечения связаны линейной зависимостью. Стоимость лечения пропорциональна количеству введенных препаратов. Наиболее целесообразным для сокращения продолжительности лечения, как это следует из результатов моделирования, давать высокие дозы препаратов на начальном этапе лечения.

1.4. Математическая модель хирургии

Внешнее вмешательство в клинической практике сводится к удалению опухоли на момент постановки диагноза. Однако, как показывает практика, через некоторое время после удаления опухоли может начаться ее новый рост [28]. Поэтому после внешнего вмешательства может назначаться длительное медикаментозное лечение. Это учитывается и в модели внешнего вмешательства.

Пусть рост числа делящихся клеток описывается системой уравнений (1). Пусть в момент времени $t = t_*$, когда количество делящихся клеток достигло значения $T = T(t_*) = T_*$, происходит «внешнее» вмешательство, приводящее к уменьшению численности делящихся клеток до значения $T(t) < \varepsilon_{\min}$, где ε_{\min} минимальное количество клинически определяемых делящихся клеток. С учетом этих предположений математическая модель внешнего вмешательства в процесс динамики делящихся клеток принимает вид:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{T_\infty} \right) - \alpha_1 ET, \\ \frac{dE}{dt} &= c(E_0 - E) - \alpha_2 ET, \end{aligned} \quad (0 < t \leq t_*),$$

при $t = 0$: $T = \varepsilon$, $E = E_0$, t_* - момент постановки диагноза.

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{T_\infty} \right) - \alpha_1 ET - \gamma_1 Drug(t) T, \\ \frac{dE}{dt} &= c(E_0 - E) - \alpha_2 ET, \end{aligned} \quad (t_* < t \leq t_{end}),$$

при $t = t_*$: $T(t_*) = \varepsilon_{\min}$, $E = E(t_*)$.

Предполагается, что после внешнего вмешательства (ликвидировано $T_* - \varepsilon_{\min}$ количество клеток) остается ε_{\min} количество клеток, которые удаляются за счет химиотерапии (на практике - медикаментозное лечение).

Имитационное моделирование осуществлялось для $N = 10000$ больных с выбором параметров ε и $Drug_0$ случайным образом из диапазонов: $\varepsilon \in (0, 0.1)$, $Drug_0 \in (0.003, 0.006)$. В результате моделирования около 75% больных выходят на ремиссии, а распределение остальных больных по времени наступления второй стадии отражено на рис. 6. Кривая «без химиотерапии» соответствует варианту прекращению лечения в послеоперационный период, а кривая «химиотерапия» - продолжению лечения с помощью препаратов. Как следует из анализа полученных результатов медикаментозное лечение прогнозирует положительный результат.

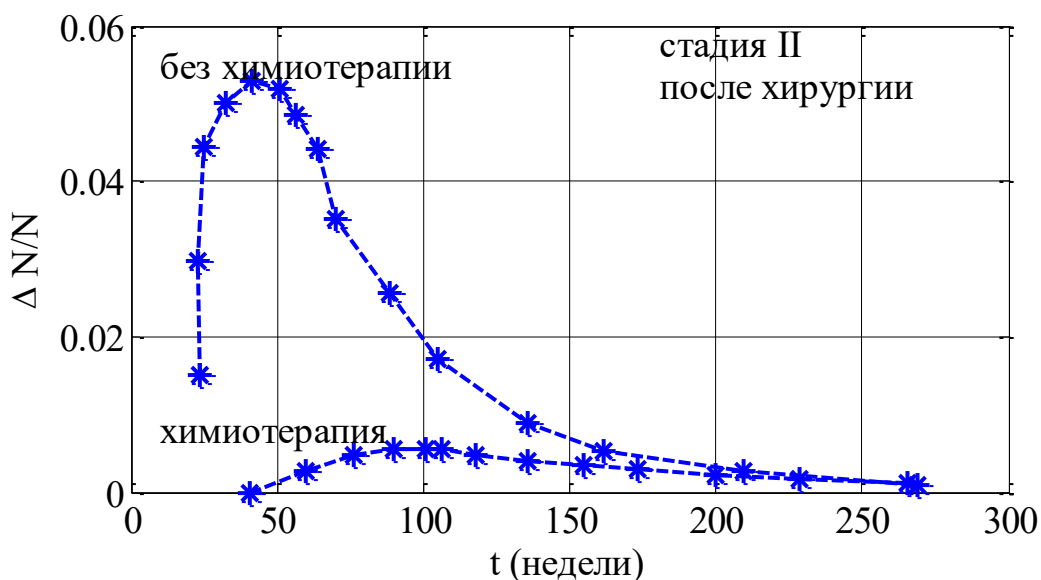


Рис. 6 - Распределение больных по времени наступления второй стадии после внешнего вмешательства (75% из 5000 вылечиваются)

1.5. Математическая модель иммунотерапии

Рост злокачественных новообразований может сопровождаться нарушениями иммунного ответа. Степень подавления иммунного ответа зависит от размера опухоли и проводимого лечения. Эти клинические данные легли в основу разработки методов иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований. С этой целью используются в терапевтических дозах различные препараты, восстанавливающие и повышающие активность иммунной системы [29].

В рамках модели (1) иммунотерапия рассматривается как увеличение скорости уничтожения делящихся клеток эффекторными (увеличение параметра α_1) и как увеличение количества эффекторных клеток (увеличение E_0):

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{T_\infty} \right) - \left(\alpha_1 + Drug_T (1 - e^{-\gamma_1(t-t_*)}) \right) ET, \\ \frac{dE}{dt} &= c \left(E_0 + Drug_E (1 - e^{-\gamma_2(t-t_*)}) - E \right) - \alpha_2 ET,\end{aligned}$$

где γ_1 и γ_2 параметры, характеризующие скорость увеличения активности эффекторных клеток и активности их генерации иммунной системой, соответственно. $Drug_T$ - количество препаратов, повышающих активность эффекторных клеток, а $Drug_E$ - повышающих их количество, t_* - момент времени начала иммунотерапии. В модели предполагается, что активность эффекторных клеток не может стать выше значения $\alpha_1 + Drug_T$, а максимальное количество эффекторных клеток, которое может выработать иммунная система, не превышает значения $E_0 + Drug_E$.

На рис. 7 приведены зависимости $T(t)$ для случая $Drug_T = 0.01, 0.03, 0.07$, $Drug_E = 0$, $\gamma_1 = 1$. Вертикальной пунктирной линией отмечен момент начала

иммунотерапии. Как следует из анализа полученных результатов влияние параметра $Drug_E$ на зависимости, приведенные на рис. 7, незначительно: отклонения составляют не более 5%. Зависимость «доза-эффект» в исследуемом диапазоне параметров совпадает с аналогичной зависимостью для химиотерапии (рис. 5). Соответственно и время достижения заданного результата пропорционально количеству введенных препаратов. В рамках рассмотренной модели иммунотерапии следует считать более эффективным не увеличение общего количества эффекторных клеток, а увеличение их активности.

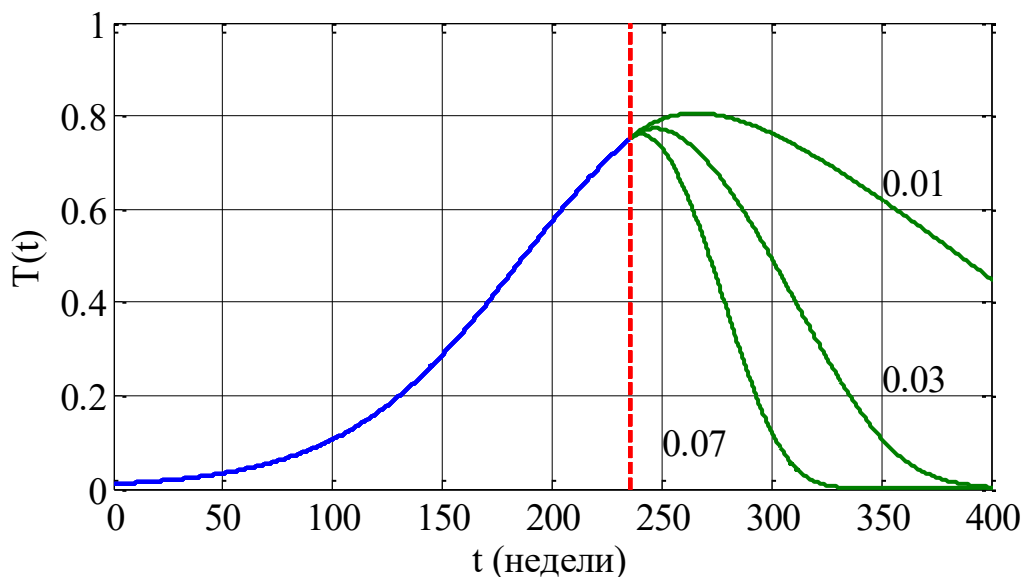


Рис. 7 - Зависимость $T = T(t)$ от времени для $Drug_T = 0.01, 0.03, 0.07$ при иммунотерапии. Момент начала введения препаратов отмечен вертикальной пунктирной линией

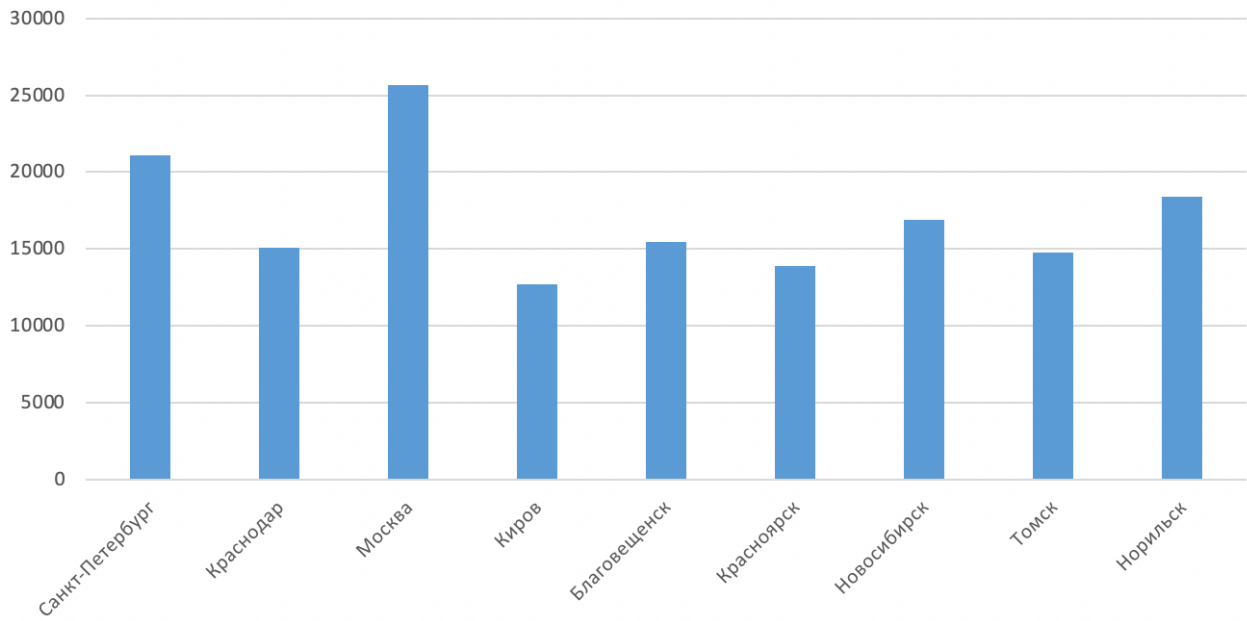
Глава 2. Экономическая оценка стоимости лечения

2.1. Расчет стоимости обследования

При подозрении на мелкоклеточный рак легкого первым шагом является рентген грудной клетки. Это простой и доступный метод диагностики. Если на рентгенограммах выявляются изменения, которые могут указывать на злокачественную опухоль, проводится компьютерная томография (КТ). Это более точный и информативный метод диагностики. Он помогает выявить очаги, которые не обнаруживаются при рентгенографии, оценить их форму, размер, расположение. КТ может обнаружить метастазы. Проводится цитологическое исследование мокроты: ее исследуют под микроскопом на предмет выявления опухолевых клеток. Бронхоскопия - обязательный метод обследования пациентов с подозрением на МРЛ. Для окончательного подтверждения диагноза нужно сделать биопсию - получить фрагмент опухолевой ткани. При подозрении на метастазы в головной и спинной мозг проводится магнитно-резонансная томография.

На гистограмме 1 приведены данные по стоимости обследований (рентгенография, компьютерная томография, цитологическое исследование, бронхоскопия, биопсия, МРТ, УЗИ) в 9 городах России: Санкт-Петербург, Краснодар, Москва, Киров, Благовещенск, Красноярск, Новосибирск, Томск и Норильск.

Стоимость обследований в 9 городах России



Гистограмма 1

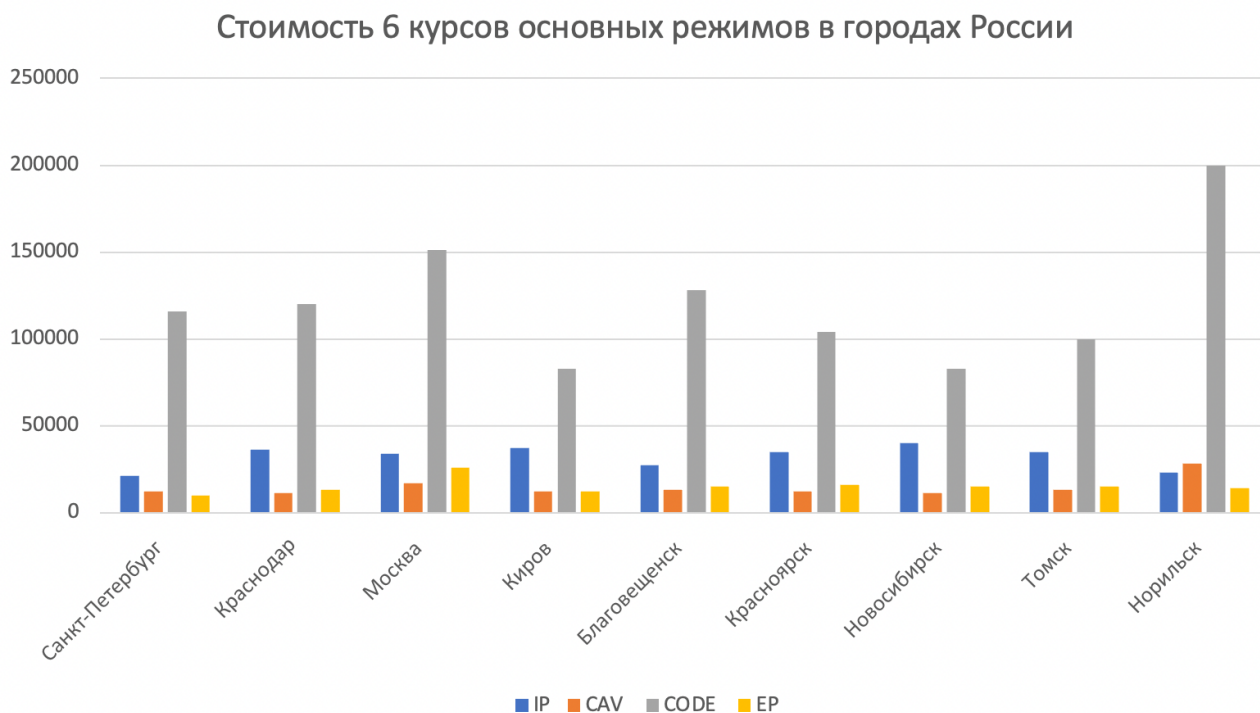
2.2. Расчет стоимости химиотерапии

На всех стадиях применяется химиотерапия различной интенсивности. В табл. 1 приведены варианты основных режимов ввода лекарств с наименованием лекарств, указанием доз введения и интенсивности. Обычно проводится 4–6 циклов химиотерапии с интервалами в 3 недели между циклами.

Режим	Схема	Интервал между курсами
CAV	Циклофосфан 1000 мг / м ² в 1-й день; Доксорубицин 50 мг / м ² в 1-й день; Винкрестин 1 мг / м ² в 1-й день.	1 раз в 3 недели
EP	Этопозид 120 мг/м ² в 1,2,3-й дни Цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день	1 раз в 3 недели
CODE	Цисплатин 25 мг/м ² в 1-й день Винкрестин 1 мг/м ² в 1-й день Доксорубицин 40 мг/м ² в 1-й день Этопозид 80 мг/м ² в 1,2,3-й дни	1 раз в неделю в течение 8 недель
IP	Иринотекан 60 мг/м ² в 1,8,15-й дни; Цисплатин 60 мг/м ² в 1-й день.	1 раз в 3 недели

Таблица 1

На гистограмме 2 представлена стоимость основных схем химиотерапии в девяти городах России.



Гистограмма 2

Эти схемы химиотерапии характеризуются различными медианой выживаемости и стоимостью. Так для режима IP характерно соотношение максимальной и минимальной стоимости 1:2. А для схемы CODE характерны медиана выживаемости – 10 месяцев, соотношение максимальной и минимальной стоимости 1:2, 2-летняя выживаемость - 30% [19]. Для режима CAV характерно соотношение максимальной и минимальной стоимости 1:2, медиана выживаемости - 11,7 месяцев [30, 31]. Схема EP характеризуется соотношением максимальной и минимальной стоимости 1:2, медиана выживаемости - 16,8 месяцев.

2.3. Расчет стоимости пребывания в палате и наблюдения врача

В таблице 2 приведены стоимость пребывания в палате и наблюдения у врача в различных городах России. Стоимость индивидуально подсчитывается в зависимости от состояния пациента. При начальных стадиях возможно пребывание в многоместной палате, в зависимости от возможностей клиники. В тяжелом состоянии желательно пребывание в одноместной палате.

Услуга	Стоимость в различных городах (руб.)								
	СПБ	Краснодар	Москва	Киров	Благовещенск	Красноярск	Новосибирск	Томск	Норильск
Пребывание в палате	3500-4500	3800	3000-4000	1700-1900	800-1000	800	3100-3600	7000	1500-2000
Наблюдение врача	1700-1500	2000-1500	5000-3500	700	1000	1500	1700	1300	3000

Таблица 2

Как следует из анализа статистических данных (таблица 2), соотношение между максимальной и минимальной стоимостью 1:5.

После рассмотрения различных программ введения выяснилось, что общий исход лечения зависит от общей дозы препаратов, но не зависит от дозировки введения. Таким образом, если за 50 недель мы по схеме САV подаем 800 мг/м² доксорубина, 16000 мг/м² циклофосфамида и 16 мг/м² винкристина, то за 100 недель, подавая то же количество лекарств, мы получим тот же объем опухоли, что и за 50 недель.

В таблице 3 представлен расчет схемы САV, в ходе которой будет подано 800мг/м² доксорубина, 16000мг/м² циклофосфамида и 16мг/м² винкристина. Если применять данную схему на протяжении 50 и 100 недель, то понадобится 16 и 32 курсов соответственно.

Схема	Стоимость препаратов в различных городах									
CAV	СПБ	Краснодар	Москва	Киров	Благовещенск	Красноярск	Новосибирск	Томск	Норильск	
Доксорубин (800 мг/м ²)	1200	1100	1900	1000	1400	1300	1100	700	1700	
Циклофосфамид (16000 мг/м ²)	600	630	600	600	580	500	530	900	1000	
Винкристин (16 мг/м ²)	320	190	400	420	210	220	300	600	2100	
Стоимость 16 курсов	33920р.	30720р.	46400р.	32320р.	35040р.	32320р.	30880р.	35200р.	76800р.	

Таблица 3

В таблице 4 представлен подсчет стоимости схемы CODE, в ходе которой будет подано 150мг/м² ципластина, 6мг/м² винкристина, 240мг/м² доксорубина и 1440мг/м² этопозида. Если применять данную схему на протяжении 50 и 100 недель, то понадобится 6 и 12 курсов соответственно.

Схема	Стоимость препаратов в различных городах									
CODE	СПБ	Краснодар	Москва	Киров	Благовещенск	Красноярск	Новосибирск	Томск	Норильск	
Циспластин (150 мг/м ²)	2400	2640	3520	2640	2640	2640	2200	3200	3500	
Винкристин (6 мг/м ²)	1840	1052	1200	2400	1200	1100	1200	3500	12000	
Доксорубин (240 мг/м ²)	7700	7665	11900	6400	8600	8700	7040	4410	11100	
Этопозид (1440 мг/м ²)	7400	8540	8600	2400	9000	5000	3400	5600	10500	
Стоимость 6 курсов	116040р.	119382р.	151320р.	83040р.	128640р.	104640р.	83040р.	100260р.	222600р.	

Таблица 4

В таблице 5 представлен подсчет стоимости схемы IP, в ходе которой будет подано 2880мг/м² иринотекана и 960мг/м² циспластина. Если применять данную схему на протяжении 50 и 100 недель, то понадобится 16 и 32 курсов соответственно.

Схема	Стоимость препаратов в различных городах									
IP	СПБ	Краснодар	Москва	Киров	Благовещенск	Красноярск	Новосибирск	Томск	Норильск	
Иринотекан (2880 мг/м ²)	3200	5400	5200	5000	5000	5000	6000	5000	3000	
Циспластин (960 мг/м ²)	330	660	530	330	330	790	660	960	960	
Стоимость 16 курсов	56480р.	96960р.	96680р.	85280р.	85280р.	92640р.	105600р.	95360р.	63360р.	

Таблица 5

На таблице 6 представлен подсчет стоимости схемы EP, в ходе которой будет подано 5760мг/м² этопозида и 1280мг/м² циспластина. Если применять

данную схему на протяжении 50 и 100 недель, то понадобится 16 и 32 курсов соответственно.

Схема+А33:J37	Стоимость препаратов в различных городах								
	СПБ	Краснодар	Москва	Киров	Благовещенск	Красноярск	Новосибирск	Томск	Норильск
Этопозид (5760 мг/м2)	840	1200	3000	1200	1680	1440	1680	1560	1440
Цисплатин (1280 мг/м2)	950	1100	1400	950	950	1312	880	1050	1000
Стоимость 16 курсов	28640 р.	36800р.	70400р.	34400 р.	42080р.	44032 р.	40960р.	41760р.	39040 р.

Таблица 6

На рисунке 8 представлена зависимость стоимости от длительности лечения. За единицу принимаем лечение за 100 недель и смотрим во сколько раз изменяется стоимость лечения.

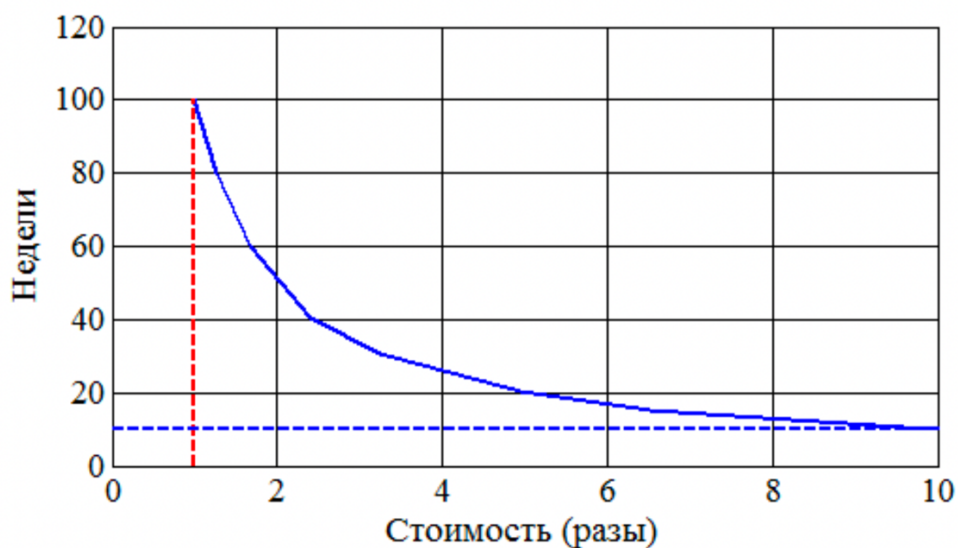
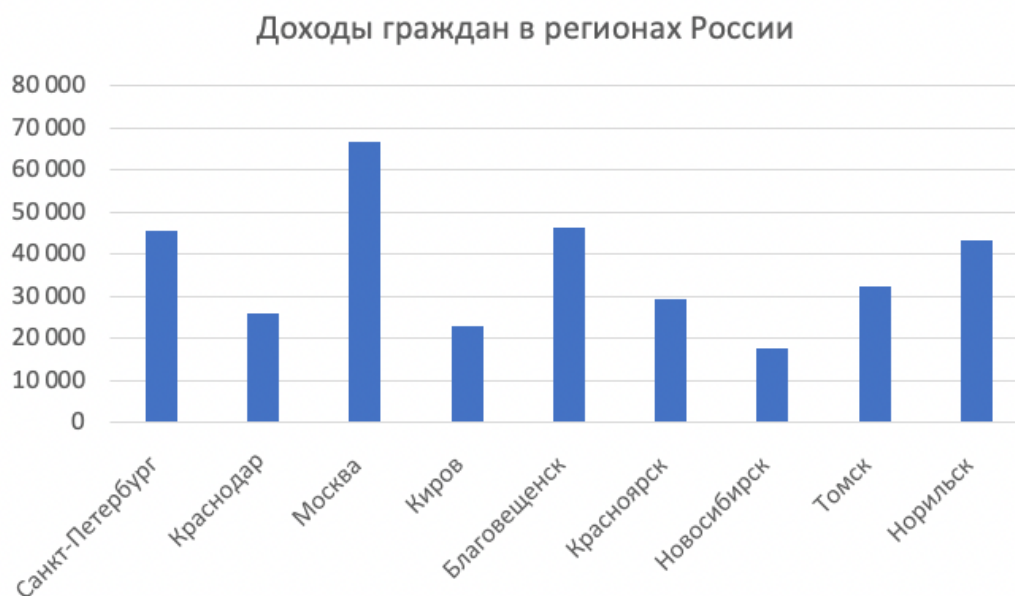


Рис. 8 - Зависимость стоимости от длительности лечения.

2.4. Средний уровень заработных плат в регионах России

Доходы населения зависят от конкретного региона. В гистограмме 3 приведены доходы граждан в городах России.



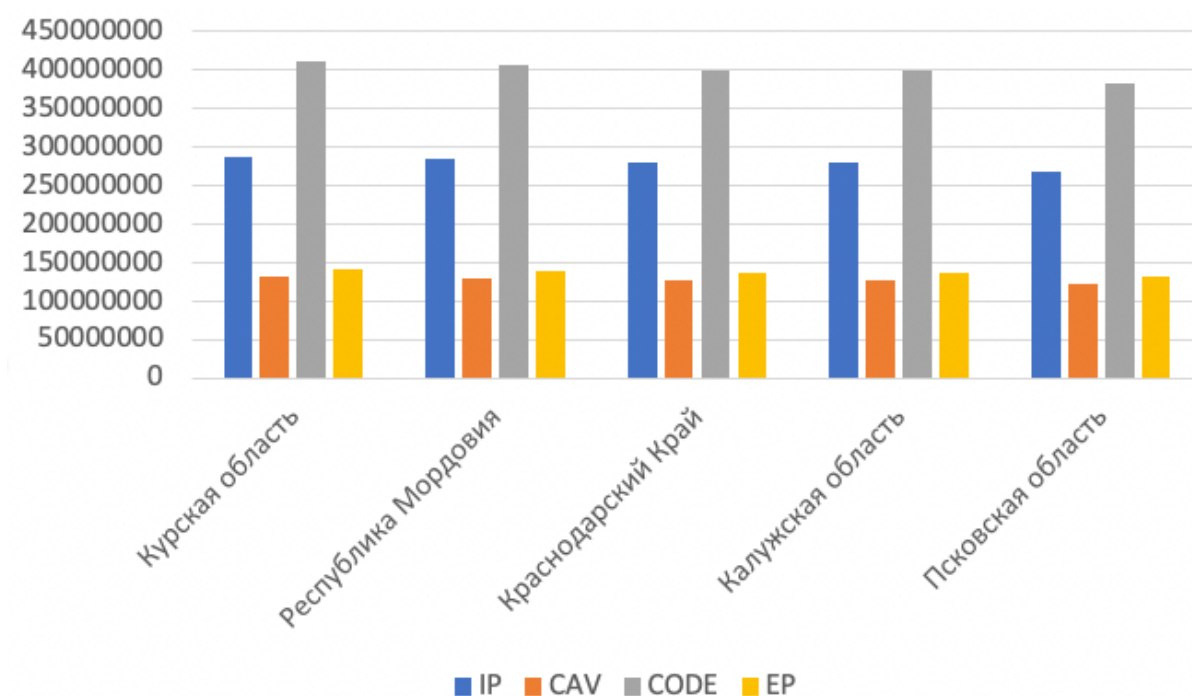
Гистограмма 3

Города с высоким уровнем дохода это: Санкт-Петербург, Москва, Благовещенск, Норильск. А к городам с низким уровнем дохода, можно отнести Киров и Новосибирск. Очевидно, что относительно высокая стоимость обследования и химиотерапии в таких городах, как Москва и Норильск объясняется относительно высоким уровнем заработных плат. А низкая стоимость в таких городах, как Киров и Новосибирск, соотносится с уровнем заработных плат в данных городах. Однако можем наблюдать, что в городах с низким уровнем заработных плат, высокая стоимость препаратов для химиотерапии, например, Красноярск. Это объясняется тем, что в некоторых городах нет в наличии необходимых препаратов и их стоимость завышена, так как включает в себя доставку из ближайших центров.

2.5. Регионы России с наибольшей распространенностью рака

Самое высокое значение распространенности злокачественных новообразований (все случаи — и впервые выявленные, и ранее установленные) зафиксировано в Курской области — 3331,1 на 100 тыс. населения. На втором месте — Республика Мордовия (3292,1 на 100 тыс. населения). Также высокие показатели распространенности рака зафиксированы в Краснодарском крае (3235,2), Калужской (3231,4) и Псковской (3110,5) областях [32].

На гистограмме 4 приведен расчет предполагаемой стоимости основных режимов химиотерапии в регионах с наибольшей заболеваемостью, основанный на данных о распространенности злокачественных новообразований в России и таблиц 3, 4, 5, 6.



Гистограмма 4

Местные бюджеты должны планировать расходы страховой медицины, исходя из данных показателей.

Каждый год значение распространенности злокачественных новообразований становится все выше. Однако это связано не только с ростом заболеваемости, но и с улучшением ситуации с постановкой диагнозов. В Минздраве утверждают, что увеличилась продолжительность жизни больных раком.

Выводы

1. Разработаны математические модели злокачественного новообразования и иммунного ответа на его рост;
2. Разработаны модели лечения новообразования: химиотерапия, иммунотерапия, внешнее вмешательство;
3. Построено распределение больных по стадиям заболевания и времени достижения соответствующих стадий;
4. Дана оценка стоимости диагностики заболевания на стадии постановки диагноза и пребывания в стационарном лечебном заведении в различных регионах РФ;
5. Проведено сопоставление влияния различных режимов лечения на продолжительность дожития.

Заключение

Реальный процесс роста опухоли протекает значительно сложнее, чем предполагается в модели. Учет большего количества факторов приведет к более сложной модели.

Разработанные модели лечения растущего новообразования на основе обыкновенных дифференциальных уравнений позволяют дать прогноз о распределении больных по стадиям заболевания и времени достижения соответствующих стадий. Модели лечения – химиотерапия и иммунная терапия дают близкие результаты по продолжительности лечения и по зависимости «доза-эффект». При этом на продолжительность лечения при заданном расходе препаратов программа лечения может существенное влияние и не оказывать. Для внешнего вмешательства наиболее рациональным является закрепление его результатов медикаментозным лечением.

Список литературы:

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Часть I. СПб: 2015. — 223 с.
2. Kolpak E. P., Frantsuzova I. S., K. V. Kuvshinova K. V. Neoplasm Morbidity among the Population of Russia // International journal of advanced biotechnology and research. 2017. V.8. № 3. pp. 2315–2322.
3. Murray J. D. Mathematical Biology. New York: Springer-Verlag Heidelberg, 2002. – 776 p.
4. В.А. Нидюлин Б.В. Эрдниева [elibrary.ru/download/17552773.pdf Об эпидемиологии рака лёгких] // Медицинский вестник Башкортостана: обзорная статья. — Башкирский государственный медицинский университет, 2009. — Т. 4, № 1. — С. 66-71.
5. Vaporciyan, AA; Nesbitt J. C., Lee JS et al. Cancer Medicine. — В С Decker, 2000. — С. 1227—1292. — ISBN 1-55009-113-1.
6. Цыганский Р. А. Физиология и патология животной клетки. СПб.: Издательство «Лань», 2009. – 336 с.
7. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. С. 198-212.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. 236 с.
9. Siegel R. L. Cancer statistics 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller., A. Jemal // CA: A Cancer Journal Clinicians. 2020. V. 70. №1. – P. 1-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.

10. Chu E., DeVita V. T. Physicians cancer chemotherapy drug manual / E. Chu, V.T. DeVita V. T. 2007. Jones and Bartlett publishers. Boston, 2007. 455 p.
11. Переводчикова Н.И. Таргетный (молекулярно-нацеленные) препараты // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2013. 41-48 с.
12. Моисеенко В. М., Блинов Н. Н., Хансон К. П. Биотерапия при злокачественных новообразованиях // Рос. онкол. журн. 1997. № 5. С. 57–59.
13. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии / под ред. В. М. Моисеенко, А. Ф. Урманчевой, К. П. Хансона. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. 704 с.
14. Арауджо Р., МакЭлвейн Д. (2004) История изучения роста солидной опухоли: вклад математического моделирования. Bull Math Biol 66: 1039–1091.
15. Lowengrub J, Frieboes H, Jin F, Chuang Y-LL, Li X, Macklin P, Wise S, Cristini V (2010) Нелинейное моделирование рака: устранение разрыва между клетками и опухолями. Нелинейность 23: R1 – R9.
16. Альтрок П.М., Лю Л.Л., Мичор Ф. (2015) Математика рака: интеграция количественных моделей. Nat Rev Cancer 15: 730–745.
17. Фридман А. (2004) Иерархия моделей рака и их математические задачи. Дискретный Contin Dyn Syst Ser B 4: 147–160.
18. Астанин С. А., Колобов А. В., Лобанов А. И., Пименова Т. П., Полежаев А. А., Соляник Г. И. Влияние пространственной гетерогенности среды на рост и инвазию опухоли. Анализ методами математического моделирования // Медицина в зеркале информации / под ред. О. М. Белоцерковского, А. С. Холодова. М.: Наука, 2008. С. 188–223.

19. Кучумов А.Г. “Математическое моделирование и биомеханический подход к описанию развития, диагностики и лечения онкологических заболеваний” // Текст научной статьи по специальности «Медицинские технологии»
20. Biochim Biophys Acta. 2015 Dec; 1856 (2): 189–210.
21. Говиндан Р., Пейдж Н., Моргенштерн Д., Рид В., Тирни Р., Влахиотис А., Шпицнагель Е. Л., Пичцирилло Дж. Изменение эпидемиологии мелкоклеточного рака легкого в США за последние 30 лет: анализ эпиднадзора, эпидемиологический, и база данных конечных результатов. J Clin Oncol. 2006; 24 (28): 4539–4544.
22. Calderoni A, Cerny T, Betticher DC. Gibt es einen Fortschritt in der Chemotherapie des kleinzelligen Bronchuskarzinoms? [Is there progress in the chemotherapy of small cell lung cancer?]. Schweiz Med Wochenschr. 1999 Sep 18;129(37):1313-20. German. PMID: 10515004.
23. Гончарова А.Б. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ / А.Б. Гончарова, Е.В. Василевская, Е.П. Колпак и др.//Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. - №3 (117) Часть 1. - С. 13-21. doi: 10.23670/IRJ.2022.117.3.002
24. Колпак Е. П. Математические модели одиночной популяции / Е. П. Колпак, Е. А., Ефремова. – Казань: Изд-во «Бук», 2017. – 122 с.
25. Parthasakha Das Sayan Mukherjee, Pritha Das An investigation on Michaelis - Menten kinetics based complex dynamics of tumor - immune interaction // Chaos, Solitons and Fractals. 2019. V. 128. P. 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.08.006>.
26. Ercan Balcı, Ihan Öztürk, Senol Kartal Dynamical behaviour of fractional order tumor model with Caputo and conformable fractional derivative // Chaos,

Solitons and Fractals. 2019. Vol. 123. P. 43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.chaos.2019.03.032>.

27. Варфоломеев С.Д., Луковенков А.В. Неустойчивость нулевого стационарного состояния – фундаментальная проблема ингибирования злокачественного клеточного роста // Журнал физической химии. 2018. Т.

92. № 7. с. 1176–1182. DOI: 10.7868/S0044453718070221.

28. Кижаяев Е.В., Борисов В.И., Столбовой А.В., Черняховская Н.Е. Рак легкого. Клиника, диагностика, лечение. Издательский дом Бином, М., 2020. - 144 с.

29. Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. Исследования и практика в медицине. – 2017. - 4(3): 51-65. DOI:10.17709/2409-2231-2017-4-3-5.

30. Einhorn L. H. et al. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristin in limited SCLC // J Clin Oncol. - 1988. - N 6. - P. 451-456.

31. Fukuoka M. et al. Randomised trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in SCLC// J. Natl. Cancer. - 1991. - Vol. 83. - P. 855-861.

32. Рыкова А. Названы регионы России с высокой распространённостью рака. [Электронный ресурс]. URL: <https://russian.rt.com/russia/news/641689-regiony-rossii-rak>