

УДК 616-006-033-036-092 (021)

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРУКТУРЫ РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ НА КИНЕТИКУ ИХ РОСТА****Базанов К.В.***ГБУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»,  
Нижегород, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

В статье анализируется влияние параметров структуры опухоли на скорость ее роста. По мнению автора, продолжительность жизни больных при распространенных опухолях зависит от скорости роста опухолевых очагов. Скорость роста опухоли измеряется временем ее удвоения. Время удвоения опухоли зависит от доли раковых клеток в состоянии митоза, клеточных потерь и продолжительности клеточного цикла. Нами разработана оригинальная модель опухолевого роста, позволяющая построить кинетическую кривую опухолевого роста для каждого конкретного пациента. На основе этой модели написана компьютерная программа. Вводными параметрами для этой программы являются данные морфометрии опухолевых очагов пациента. Программа позволяет рассчитать время удвоения опухоли, процент клеточных потерь и построить кривую опухолевого роста. В статье проводится анализ влияния различных морфометрических параметров на скорость роста опухоли.

**Ключевые слова:** скорость роста опухоли, структура опухоли**RESEARCH OF INFLUENCE OF STRUTURA OF RECURRENT AND METASTATIC TUMOURS ON KINETICS OF THEIR GROWTH****Bazanov K.V.***GBUZ «Nizhegorodskij oblastnoj onkologicheskij dispanser»,  
Nizhnij Novgorod, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

In article influence of parameters of structure of a tumor on the speed of its growth is analyzed. After opinion of the author, life expectancy of patients at widespread tumors depend on the growth rate of the tumors. Growth rate of a tumor is measured by time of its doubling. Time of doubling of a tumor depends on a multiplying of cancer cells in a condition of a mitosis, cellular losses and duration of a cellular cycle. We developed the original model of tumoral growth allowing to construct a kinetic curve of tumoral growth for each specific patient. On the basis of this model the computer program is written. Introduction parameters for this program are these morphometriya of the tumors. The program allows to time doubling of a tumor, percent of cellular losses and to construct a curve of tumoral growth. In article the analysis of influence various of the morphometric parameters on tumor growth rate is carried out.

**Keywords:** tumor growth rate, structure of a tumor

В последние несколько десятилетий в Российской Федерации [4] и во всем мире [10] отмечается рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Смерть при ЗНО наступает вследствие роста опухолевых очагов (достижения ими размеров, несовместимых с жизнедеятельностью организма, либо (при их определенной локализации) блокирования этими очагами жизненно важных функций различных органов). Смерть может наступить при первично распространенном опухолевом процессе и при прогрессировании вторичных очагов: рецидивов и метастазов опухоли. Лечение рецидивных и метастатических злокачественных опухолей – одна из нерешенных проблем современной онкологии. При технической невозможности или нецелесообразности удаления вторичных очагов, как правило, неблагоприятный исход заболевания предопределен. Химиотерапевтическое лечение в некоторых случаях может лишь продлить срок жизни

[7]. Однако сроки дожития пациентов с распространенными ЗНО, как правило, могут колебаться в достаточно широком диапазоне. По нашему мнению, основной критерий, который определяет срок дожития таких больных, это скорость роста рецидивных и метастатических очагов.

Структура опухоли неоднородна. Опухоль состоит из паренхимы и стромы [8]. Генез этих двух компонентов опухоли различен. Паренхима опухоли растет из первой раковой клетки, образовавшейся из обычной клетки организма в процессе канцерогенеза. Рост паренхимы происходит вследствие удвоения раковых клеток в процессе митоза. Строма опухоли формируется из соединительнотканых компонентов, окружающих опухолевый очаг и растет под влиянием стимулирующих сигналов от клеток паренхимы. Кроме того в опухолевом очаге встречаются зоны некрозов. Все эти три компонента опухоли (паренхима, строма и некрозы) распределены в опухолевом узле неоднородно. Центр узла представлен

преимущественно некрозами, наиболее пролиферативно активные клетки паренхимы сосредоточены по периферии очага [5].

Рост опухоли определяется прежде всего динамикой клеточного состава паренхимы. Известно, что в паренхиме опухоли одновременно с увеличением числа клеток в процессе их деления идут процессы убыли клеток вследствие их некроза [10] и апоптоза [2, 3] (фактор клеточных потерь – ФКП) [1]. На каждые 100 вновь образовавшихся клеток в процессе митоза в опухолях в среднем приходится 98–99 гибнущих опухолевых клеток [6]. Оставшихся 1–2% опухолевых клеток достаточно для того чтобы сдвинуть баланс кинетических процессов в сторону роста опухоли.

Таким образом, скорость роста опухоли определяется соотношением доли клеток в состоянии митоза и фактором клеточных потерь (ФКП) [9]. Рост опухоли обеспечен при ФКП меньше 100%. При ФКП более 100% наступает регрессия опухоли. В основе роста опухоли лежит удвоение ее клеток. Это определяет экспоненциальный характер кривой роста опухоли. Этот факт определил то, что в качестве параметров скорости роста опухоли мы выбрали время ее удвоения (ВУО). Чем меньше время удвоения опухоли, тем быстрее ее рост. Существует еще один фактор, влияющий на скорость роста опухоли, это продолжительность клеточного цикла опухолевой клетки. Чем меньше длительность клеточного цикла в паренхиме опухоли, тем быстрее ее рост.

**Цель настоящего исследования:** исследовать параметры структуры рецидивных и метастатических опухолей, влияющие на скорость роста этих опухолей.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Разработка математической модели опухолевого роста.
2. Создание на базе разработанной модели роста компьютерной программы, позволяющей моделировать рост рецидивных и метастатических опухолей для конкретных клинических случаев.
3. Исследование морфологической структуры опухолей различных локализаций.
4. Анализ влияния структурных параметров на скорость роста опухоли.
5. Провести сравнительный анализ структуры и кинетики роста рецидивных и метастатических очагов.

Нами совместно с сотрудниками кафедры математики Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского разработана математическая модель опухолевого роста. Согласно данной модели опухолевый рост

рассматривается как интегральный показатель баланса между увеличением числа опухолевых клеток в процессе их митотического деления и клеточными потерями. На базе разработанной модели с использованием языка программирования С++ создана компьютерная программа, позволяющая на основании данных морфометрии, а также таких клинических данных, как размер опухолевого очага и давность его роста, рассчитать время удвоения опухоли (ВУО) и ФКП для каждого клинического случая.

Всего на базе Нижегородского областного онкологического диспансера а период с 2009 по 2012 гг. нами было обследовано 130 пациентов с рецидивными и метастатическими опухолями 5 локализаций: сарком мягких тканей (СМТ), колоректального рака (КРР), меланомой, рака молочной железы (РМЖ) и плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Информация о количественном соотношении больных в разных группах приведена в табл. 1. Каждому из исследуемых пациентов удалялись рецидивные или метастатические очаги (при технической невозможности или нецелесообразности их удаления бралась биопсия из нескольких участков очагов (преимущественно из их периферических отделов)).

**Таблица 1**  
Распределение клинических наблюдений по локализациям первичных очагов и типу вторичных поражений

	Локальный рецидив	Отдаленные и регионарные метастазы
Саркомы мягких тканей	30	5
Колоректальный рак	17	19
Меланомы	8	19
Рак молочной железы	14	28
Плоскоклеточный рак головы и шеи	6	6
Всего	75	55

Проводилось морфометрическое исследование полученных гистологических препаратов. Определялись следующие структурные параметры опухолей: доля клеток паренхимы в состоянии митоза, доля клеток в интерфазе, доля клеток в состоянии пролиферативного покоя. Также определялись те доли объема, которые занимают в опухоли строма и некрозы.

Данные морфометрии для всех пяти видов исследуемых опухолей приведены в табл. 2.

Таблица 2

Структурные параметры рецидивных и метастатических опухолей различных локализаций

Митотическая активность опухоли	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	3,56 ± 0,46%		7,32 ± 0,93%		9,42 ± 1,23%		5,90 ± 0,62%		5,8 ± 0,88%	
	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы
	3,25 ± 0,50%	5,44 ± 0,83%	7,05 ± 0,88%	7,59 ± 1,66%	8,83 ± 1,58%	9,85 ± 1,83%	6,02 ± 0,74%	5,79 ± 1,03%	4,81 ± 1,10%	6,96 ± 1,31%
Доля клеток паренхимы в интерфазе	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	8,55 ± 1,31%		14,28 ± 1,50%		19,49 ± 2,95%		11,14 ± 1,40%		11,24 ± 1,32%	
	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы
	8,41 ± 1,42%	9,36 ± 3,79%	12,68 ± 1,97%	15,88 ± 2,26%	21,86 ± 4,25%	17,77 ± 4,15%	12,27 ± 2,09%	9,30 ± 2,03%	11,43 ± 1,95%	11,06 ± 1,97%
Доля клеток паренхимы в состоянии пролиферативного покоя	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	20,34 ± 1,81%		39,42 ± 2,23%		54,68 ± 4,20%		36,14 ± 2,31%		39,92 ± 3,55%	
	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы
	20,39 ± 2,00%	20,00 ± 4,47%	41,22 ± 2,58%	37,61 ± 3,67%	51,63 ± 6,80%	56,91 ± 5,48%	33,43 ± 2,26%	38,86 ± 3,98%	39,50 ± 6,06%	40,33 ± 4,29%
Доля стромы в опухоли	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	52,63 ± 2,12%		20,56 ± 1,19%		7,37 ± 0,58%		28,32 ± 1,91%		35,42 ± 3,19%	
	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы
	51,97 ± 2,42%	56,60 ± 2,75%	19,83 ± 1,68%	21,28 ± 1,73%	5,75 ± 0,88%	8,55 ± 0,58%	31,14 ± 2,62%	25,50 ± 2,64%	36,33 ± 4,94%	34,50 ± 4,49%
Доля некрозов в опухоли	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	15,00 ± 2,68%		18,72 ± 1,68%		8,95 ± 1,24%		19,93 ± 1,00%		7,33 ± 1,14%	
	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы	Рецидивы	Мета-стазы
	16,10 ± 3,07%	8,40 ± 2,04%	19,33 ± 2,59%	18,11 ± 2,20%	11,88 ± 1,99%	6,82 ± 1,31%	18,57 ± 1,50%	21,29 ± 1,27%	7,83 ± 1,82%	6,83 ± 1,51%

При анализе данных морфометрии, представленных в таблице № 2, можно сделать следующие выводы.

1. Митотическая активность метастатических опухолей в среднем выше митотической активности рецидивных опухолей.

2. Средние показатели МАО, доли клеток в состоянии интерфазы и доли клеток в состоянии пролиферативного покоя для исследо-

ванных нами локализаций ЗНО соотносятся друг к другу приблизительно как 1:2:6.

3. Значения средних показателей МАО, доли клеток в состоянии интерфазы и доли клеток в состоянии пролиферативного покоя в нашем исследовании, максимальны для меланом и минимальны для СМТ. Указанные показатели для КРР, РМЖ и ПРГШ занимают промежуточные позиции.

Таблица 3

Сопоставление кинетических параметров опухолей различных локализаций

	СМТ		КРР		Меланомы		РМЖ		ПРГШ	
	Рецидивы	Метастазы	Рецидивы	Метастазы	Рецидивы	Метастазы	Рецидивы	Метастазы	Рецидивы	Метастазы
ФКП	90,35 ± 2,40%		94,38 ± 2,63%		89,99 ± 4,20%		96,21 ± 0,92%		93,64 ± 1,88%	
ВУО (сутки)	12,88 ± 2,02		33,04 ± 5,48		18,42 ± 7,38		29,37 ± 6,66		15,71 ± 4,85	
ФКП	89,1 ± 2,73%	98,04 ± 0,89%	97,74 ± 0,62%	91,02 ± 5,17%	83,34 ± 9,28%	94,84 ± 2,35%	96,82 ± 0,92%	95,60 ± 1,61%	91,91 ± 3,45%	95,36 ± 1,56%
ВУО (сутки)	11,59 ± 2,07	20,61 ± 6,29	28,81 ± 5,85	37,27 ± 9,36	6,93 ± 3,48	26,78 ± 12,10	27,06 ± 8,62	31,67 ± 10,45	17,06 ± 8,51	14,37 ± 5,51

4. При исследовании содержания стромы в опухолях указанных локализаций выявлено обратное соотношение. Среднее арифметическое доли стромы максимально для СМТ и минимально для меланом.

В результате математической обработки параметров морфометрии получены кинетические параметры роста рецидивных и метастатических опухолей (фактор клеточных потерь (ФКП) и время удвоения опухоли (ВУО)). Эти данные приведены в табл. 3.

Как правило, рецидивные очаги, растут быстрее метастатических очагов. В максимальной степени это различие выражено для меланом (рецидивные очаги этого вида опухоли, в среднем растут в 3,86 раза быстрее метастатических) и СМТ (различие между средней скорости роста рецидивных и метастатических очагов в 1,77 раза).

При помощи программы SPSS Statistic (версия 20) проведен линейный регрессионный анализ с целью выявления факторов, максимально влияющих на скорость роста опухоли. Целевой параметр – ВУО. В качестве предикторов использовались описанные параметры цитометрии (МАО, доля клеток в интерфазе, доля клеток в состоянии пролиферативного покоя,

доля стромы в опухоли, доля некрозов), а также ФКП. В результате вычислений выявлено, что наиболее значимым фактором является ФКП. Менее важным предиктором является доля клеток в состоянии пролиферативного покоя.

В заключение проведен анализ длительности клеточного цикла опухолей разных локализаций. Исходя из закона больших чисел, можно утверждать, что соотношение долей клеток в разных фазах клеточного цикла будет соответствовать соотношению продолжительности этих фаз. Установлено, что продолжительность фазы митоза в опухолевых (как и в нормальных клетках) равна приблизительно 1 часу. По нашим данным, продолжительность клеточного цикла опухолевых клеток для всех исследованных нами локализаций равна приблизительно 9 часам. Отношение продолжительности митоза к длительности интерфазы и к длительности фазы пролиферативного покоя составляет 1:2:6. У различных локализаций отношение фаз клеточного цикла, согласно нашим исследованиям, практически не меняется.

Таким образом, нами установлено, что основной фактор, влияющий на скорость роста, это доля клеточных потерь в опухоли в процессе ее роста.

## Список литературы

1. Апоптоз: начало будущего / А.Н. Маянский [и др.] // Ж. микробиол., эпидемиол. иммунобиол. 1997. – № 2. – С. 88–94.
2. Барышников А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 58–61.
3. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
4. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 226 с.
5. Колобов А.В., Анашкина А.А., Губернов В.В., Полежаев А.А. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации // Компьютерные исследования и моделирование. – 2009. – Т. 1. – № 4. – С. 415–422.
6. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб., 2004.
7. Переводчикова Н.И. Основные этапы становления противоопухолевой химиотерапии в России // Этюды химиотерапии. – М., 2000. – С. 48–54.
8. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. – М., 1995.
9. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. – М.: Наука, 1977. – 419 с.
10. Abraham J. Handbook of Clinical Oncology / J. Abraham, C.J. Allegra. – Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. – 2001 p.

## References

1. Apoptoz: nachalo budushhego / A.N. Majanskij [i dr.] // Zh. mikrobiol., jepidemiol. immunobiolju 1997. no. 2. pp. 88–94.
2. Baryshnikov, A.Ju. Programmirovannaja kletochnaja smert (apoptoz) / A.Ju. Baryshnikov, Ju.V. Shishkin // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1996. no. 1. pp. 58–61.

3. Baryshnikov, A.Ju. Immunologicheskie problemy apoptoza / A.Ju. Baryshnikov, Ju.V. Shishkin. M.: Jeditorial URSS, 2002. 320 p.

4. Davydov, M.I. Statistika zlokachestvennyh novoo-brazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012g / M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: RONC im N.N. Blohina RAMN, 2014. 226 p.

5. Kolobov A.V., Anashkina A.A., Gubernov V.V., Polezhaev A.A. Matematicheskaja model rosta opuholi s uchetom dihotomii migracii i proliferacii // Kompjuternye issledovanija i modelirovanie. 2009. T. 1. no. 4. pp. 415–422.

6. Moiseenko V.M. «Estestvennaja istorija» rosta raka molochnoj zhelezy. Prakticheskaja onkologija: izbrannye lekcii. Pod red. S.A. Tjuljandina i V.M. Moiseenko. SPb; 2004.

7. Perevodchikova N.I. Osnovnye jetapy stanovlenija protivopuholevoj himioterapii v Rossii / N.I. Perevodchikova // Jetjudy himioterapii. M., 2000. pp. 48–54.

8. Strukov A.I. Patologicheskaja anatomija / A.I. Strukov, V.V. Serov. M., 1995.

9. Jemanujel N.M. Kinetika jeksperimentalnyh opuholevyh processov. M.: Nauka; 1977; 419 p.

10. Abraham J. Handbook of Clinical Oncology / J. Abraham, C.J. Allegra. Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. 2001 p.

## Рецензенты:

Базаев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород;

Меньков А.В., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.