

УДК 616-006-033-036-092 (021)

**ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РОСТА ОПУХОЛЕЙ
В АСПЕКТЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНЫХ
И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ****¹Терентьев И.Г., ¹Кузнецов С.С., ²Базанов К.В.**¹*Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород;*²*ГБУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»,
Нижний Новгород, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

Статья написана в разделе теоретической онкологии и посвящена проблеме кинетики опухолевого роста. В данной статье авторами исследуется влияние таких параметров, как митотическая активность опухоли, клеточные потери, время удвоения опухоли на выживаемость пациентов с рецидивными и метастатическими опухолями. Исследовано 130 пациентов со злокачественными новообразованиями пяти основных локализаций: саркомы мягких тканей, колоректальный рак, меланомы кожи, рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи. На основании данных морфометрии биопсийного материала с помощью разработанной нами компьютерной программы проводилось моделирование опухолевого роста. Проводился корреляционный анализ между кинетическими параметрами роста и сроками выживаемости пациентов. Кроме того, анализировалась эффективность химиотерапевтического лечения пациентов с различной структурой опухолей.

Ключевые слова: скорость роста опухоли, клеточные потери, митотическая активность опухоли**RESEARCH OF KINETIC PARAMETERS OF GROWTH OF TUMOURS
IN ASPECT OF FORECASTING OF THE CURRENT OF RECURRENT
AND METASTATIC NEW GROWTHS****¹Terentyev I.G., ¹Kuznetsov S.S., ²Bazanov K.V.**¹*Medical Academy of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod;*²*Nizhegorodskij oblastnoj onkologicheskij dispenser, Nizhnij Novgorod, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

Article is written in the section of theoretical oncology and devoted to a problem of kinetics of tumoral growth. In this article authors investigate influence of such parameters as mitotic activity of a tumor, cellular losses, time of doubling of a tumor for survival of patients with recurrent and metastatic tumors. 130 patients with malignant new growths of five main localizations are investigated: sarcomas of soft fabrics, colorectal cancer, skin melanomas, breast cancer, squamous cell cancer of the head and neck. On the basis of data of a morphometry of biopsy material by means of the computer program developed by us modeling of tumoral growth was carried out. The correlation analysis between kinetic parameters of growth and terms of survival of patients was carried out. Besides efficiency of chemotherapeutic treatment of patients with various structure of tumors was analyzed.

Keywords: tumor growth rate, cellular losses, mitotic activity of a tumor

Лечение распространенных рецидивных и метастатических злокачественных опухолей остается одной из нерешенных проблем современной онкологии [4,5]. Причиной смерти таких больных, как правило, является прогрессирование опухолевого процесса в виде распространения и роста рецидивных и метастатических очагов. Основным методом лечения ЗНО был и остается хирургический компонент. Однако в тех случаях, когда вторичный опухолевый очаг невозможно или нецелесообразно удалить хирургическим путем, в онкологической практике применяют химиотерапевтическое лечение. Различные виды опухолей имеют различную степень чувствительности к цитостатическим препаратам [8]. Согласно современной классификации в зависимости от их чувствительности к противоопухолевой терапии различают три основных типа опухолей. Больных с такими опухолями, как лимфогранулематоз, семиномы, можно излечить при помощи химиотерапии. Дру-

гие опухоли не чувствительны к лечению цитостатиками (рак почки, рак щитовидной железы). Самая большая и самая распространенная группа опухолей обладает относительной чувствительностью к химиотерапевтическому лечению (рак молочной железы (РМЖ), меланомы кожи, колоректальный рак (КРР), саркомы мягкой ткани (СМТ), плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ)) [6]. Рецидивирование и метастазирование опухолей этого вида предопределяет неблагоприятный прогноз течения заболевания, и задачи вылечить больного, как правило, не ставится. Основная цель назначения лечения этих больных – продление жизни пациента. Срок дожития пациента является основным прогностическим фактором для пациентов с распространенным процессом. В свою очередь, срок дожития зависит от количества опухолевых очагов, их совокупной массы и их локализации. А также, по нашему мнению, в первую очередь, от скорости роста этих очагов.

Известно, что точка приложения любого из цитостатиков – пролиферативно-активная опухолевая клетка, находящаяся в процессе деления. Клетки опухоли, находящиеся в состоянии пролиферативного покоя, не чувствительны к цитостатикам. В свою очередь, опухолевый рост обусловлен увеличением числа клеток паренхимы вследствие их митотического деления. Одновременно с увеличением числа клеток в опухоли идут естественные процессы их убыли вследствие процессов некроза, апоптоза, миграции клеток в кровеносное и лимфатическое русло [1, 2, 3]. Совокупность всех этих процессов именуется фактором клеточных потерь (ФКП) [5]. Скорость роста опухолевых очагов определяется соотношением увеличения числа клеток (митотической активности опухоли (МАО)) и ФКП [7]. Чем быстрее скорость роста опухоли, тем быстрее опухолевый очаг достигнет величины, не совместимой с жизнедеятельностью организма. Медленно растущие опухоли будут определять более продолжительные сроки дожития пациентов с распространенным опухолевым процессом.

Мы определили две основные цели настоящей работы:

- определение влияния кинетических параметров роста рецидивных и метастатических опухолей на динамику прогрессирования онкологического заболевания.

- Оценка влияния, которое оказывает лечение цитостатиками на скорость роста рецидивных и метастатических опухолей.

К кинетическим параметрам в нашей работе были отнесены: митотическая активность опухоли (МАО), фактор клеточных потерь ФКП, а также скорость роста опухоли. Учитывая экспоненциальный характер роста опухолей за счет удвоения опухолевых клеток, скорость роста опухолей определялась как ВУО (время удвоения опухоли).

Для достижения указанных целей были поставлены следующие задачи:

1. Разработать математическую модель опухолевого роста, в которой бы учитыва-

лось влияние структурных параметров на кинетику роста опухоли.

2. На основе указанной модели разработать компьютерную программу, позволяющую рассчитывать ФКП и скорость опухолевого роста для конкретных клинических случаев.

3. Исследовать кинетические свойства рецидивных и метастатических опухолей.

4. Оценить влияние кинетических параметров роста исследуемых опухолей на прогноз выживаемости.

5. Сопоставить кинетические параметры опухолей пациентов, получавших и не получавших химиотерапевтическое лечение.

Всего на базе Нижегородского областного онкологического диспансера было обследовано 130 пациентов с рецидивными и метастатическими опухолями различной локализаций, обладающими умеренной чувствительностью к химиотерапии. Было выбрано пять видов вторичных опухолей: саркомы мягких тканей (СМТ), колоректальный рак (КРР), меланомы кожи, рак молочной железы (РМЖ) и плоскоклеточный рак 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)). 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. Прослежены результаты трехлетней выживаемости для вторичных опухолей пяти исследованных нами локализаций.

Таблица 1

Распределение клинических наблюдений по локализациям первичных очагов и типу проведенного ранее лечения

	Не получавшие химиотерапевтического лечения	Получавшие химиотерапию
Саркомы мягких тканей	30	5
Колоректальный рак	21	15
Меланомы	17	2
Рак молочной железы	7	21
Плоскоклеточный рак головы и шеи	12	0
Всего	87	43

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. Вводными параметрами модели служили клинические данные (размер опухоли и время от удаления первичной опухоли до морфологического исследования вторичного очага) и морфометрические данные (митотическая активность опухоли, доля клеток паренхимы опухоли в интерфазе, доля клеток паренхимы опухоли в состоянии пролиферативного покоя).

На базе разработанной модели с использованием языка программирования C++ создана компьютерная программа, позволяющая вычислить время удвоения опухоли (ВУО) и ФКП для каждого клинического случая. Нами произведена математическая обработка морфометрических данных для всех обследованных 130 пациентов. Результаты расчетов приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что между кинетическими свойствами опухолей различных локализаций имеются существенные различия.

Рецидивные и метастатические саркомы мягких тканей – опухоли с наиболее быстрым ростом (среднее ВУО 12,88 ± 2,02 суток). Прогноз выживаемости для этих пациентов наихудший (среднее время дожития 6,94 ± 1,55 месяца). При этом следует отметить, что СМТ характеризуются до-

вольно низкой митотической активностью (средняя МАО 3,56% ± 0,46%). Высокая скорость роста при низкой МАО для СМТ объясняется, по нашему мнению, низкими показателями клеточных потерь (средний ФКП 90,35% ± 2,40%).

Рецидивные и метастатические меланомы также характеризуются высокой скоростью роста (среднее ВУО 18,42 ± 7,38 суток) и плохим прогнозом (10,88 ± 2,38 месяца). Высокая митотическая активность этих опухолей (среднее МАО 9,42% ± 1,23%) сочетается с низкими клеточными потерями (средний ФКП 89,99% ± 4,20%).

Рецидивные и метастатические РМЖ и КРР среди исследованных опухолей обладают низкой скоростью роста (среднее ВУО 29,37 ± 6,66 и 33,04 ± 5,48 суток). Максимальный срок дожития отмечен у пациентов с вторичными очагами РМЖ (25,04 ± 2,46 месяцев). Меньший срок дожития у пациентов с рецидивными и метастатическими КРР и ПРГШ (15,03 ± 1,90 и 14,92 ± 3,19 месяцев). При этом сочетание МАО и ФКП у трех групп вторичных опухолей (КРР, РМЖ и ПРГШ) примерно одинаковое.

С помощью программы SPSS проведен линейный корреляционный анализ между представленными в таблице четырьмя параметрами. Результаты анализа представлены в перекрестной табл. 3. В столбцах и строках приведены кинетические параметры опухолей, а также сроки дожития пациентов. В ячейках таблицы приведены значения коэффициента корреляции Пирсона между указанными в соответствующих строках и столбцах параметрами.

Таблица 2

Кинетические параметры роста рецидивных и метастатических опухолей различных локализаций

	СМТ	КРР	Меланомы	РМЖ	ПРГШ
МАО	3,56% ± 0,46%	7,32% ± 0,93%	9,42% ± 1,23%	5,90% ± 0,62%	5,88% ± 0,88%
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
Среднее время дожития (мес.)	6,94 ± 1,55	15,03 ± 1,90	10,88 ± 2,38	25,04 ± 2,46	14,92 ± 3,19

Таблица 3

Значения корреляционного анализа кинетических параметров рецидивных и метастатических опухолей со сроком дожития пациентов

	МАО	ФКП	ВУО (сутки)	Среднее время дожития (мес)
МАО	1	0,121	0,303**	-0,046
ФКП	0,121	1	0,292**	0,268**
ВУО (сутки)	0,303**	0,292**	1	0,197*
Среднее время дожития (мес.)	-0,046	0,268**	0,197*	1

Примечания. ** – корреляция значима на уровне 0,01, * – корреляция значима на уровне 0,05.

Таблица 4

Эффективность химиотерапии в зависимости от структуры опухоли

Митотическая активность	Низкая (0–5%)	Умеренная (5,1–10%)	Высокая (выше 10%)
КЭХТ (ВУО _{ХТ} /ВУО _{безХТ})	1,43	1,65	1,46
Доля клеток в состоянии интерфазы	Низкая (0–10%)	Умеренная (10,1–20%)	Высокая (выше 20%)
КЭХТ (ВУО _{ХТ} /ВУО _{безХТ})	1,72	1,71	1,29
Доля стромы в опухоли	Низкая До 20%	Умеренная (20,1–40%)	Высокая (выше 40%)
КЭХТ(ВУО _{ХТ} /ВУО _{безХТ})	0,82	2,07	2,48

При наличии статистически значимой взаимосвязи между параметрами, указанными в строках и столбцах, значения коэффициента Пирсона помечены одной или двумя звездочками (*, **). Из табл. 3 видно, что корреляционная зависимость отмечается практически между всеми из приведенных параметров. МАО влияет на скорость роста опухоли (коэффициент линейной корреляции Пирсона 0,303). ФКП влияет как на скорость роста опухоли (коэффициент линейной корреляции Пирсона 0,292), так и на срок дожития пациента (коэффициент линейной корреляции Пирсона 0,268). ВУО коррелирует со всеми остальными параметрами таблицы. Коэффициент корреляции Пирсона скорости роста со временем дожития составляет 0,197.

Мы определили эффективность химиотерапии в зависимости от градации различных структурных параметров опухолей. Параметр эффективности химиотерапии – коэффициент эффективности химиотерапии (КЭХТ) рассматривался как отношение ВУО пациентов, получавших химиотерапию, к ВУО пациентов, не получавших химиотерапевтическое лечение. Другими словами, КЭХТ в нашей работе – степень замедления роста опухолевого очага на фоне лечения цитостатиками.

Сопоставлялась эффективность химиотерапии при различной митотической активности опухолей, различных долях клеток в состоянии интерфазы, различных долях содержания стромы в опухоли. Результаты вычислений приведены в табл. 4.

По данным, приведенным в табл. 4, можно сделать следующие выводы. Максимальная эффективность химиотерапевтического лечения наблюдается, по нашим данным, у больных с умеренной митотической активностью (КЭХТ 1,65). Необходимо выделить, что как при более низкой, так и более высокой митоти-

ческой активности КЭХТ снижается (до 1,43 и 1,46 соответственно). По мере увеличения доли клеток в паренхиме опухоли в состоянии интерфазы КЭХТ имеет тенденцию к снижению (с 1,72 до 1,29). Достаточно отчетливо можно проследить тенденцию повышения скорости роста опухоли и увеличения КЭХТ по мере увеличения стромального компонента в опухоли (с 0,82 до 2,48).

Таким образом, в нашей работе мы доказали влияние кинетических параметров роста опухолей на прогноз течения рецидивных и метастатических новообразований. Была определена эффективность химиотерапевтического лечения при разных параметрах структуры опухолей.

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 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 226 с.
5. Моисеенко В.М. Естественная история роста рака молочной железы / В.М. Моисеенко // Практическая онкология: Избранные лекции: под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – М., 2004. – С. 22–23.
6. Переводчикова Н.И. Основные этапы становления противоопухолевой химиотерапии в России / Н.И. Переводчикова // Этюды химиотерапии. – М., 2000. – С. 48–54.
7. Эмануэль Н.М. Количественные основы клинической онкологии / Н.М. Эмануэль, Л.С. Евсеев. – М.: Медицина, 1970. – С. 5–14.
8. Abraham J. Handbook of Clinical Oncology / J. Abraham, C.J. Allegra. – Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. – 2001 p.
9. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. / J. Ferlay [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 581–592.

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-brazovanij v Rossii i stranah SNG v 2012 g. / M.I. Davydov, E.M. Aksel. M.: RONC im N.N. Blohina RAMN, 2014. 226 p.
5. Moiseenko V.M. Estestvennaja istorija rosta raka molochnoj zhelezy / V.M. Moiseenko // Prakticheskaja onkologija: Izbrannye lekcii: pod red. S.A. Tjuljandin i V.M. Moiseenko. M., 2004. pp. 22–23.
6. Perevodchikova N.I. Osnovnye jetapy stanovlenija protivopuholevoj himioterapii v Rossii / N.I. Perevodchikova // Jetjudy himioterapii. M., 2000. pp. 48–54.

7. Jemanujel N.M. Kolichestvennye osnovy klinicheskoy onkologii / N.M. Jemanujel, L.S. Evseenko. M.: Medicina, 1970. pp. 5–14.

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

9. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. / J. Ferlay [et al.] // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18, no. 3. pp. 581–592.

Рецензенты:

Артифексова А.А., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, НижГМА, г. Нижний Новгород;

Торгушина Н.С., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, НижГМА, г. Нижний Новгород;