

ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ РОСТА РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Базанов К.В.

ГБУЗ Нижегородский областной онкологический диспансер. Нижний Новгород. Ул. Родионова 190, email: bazanov.k@inbox.ru

В данной статье автор анализирует причину быстрого роста рецидивных и метастатических сарком мягких тканей. Для решения этой задачи разработана оригинальная математическая модель опухолевого роста. На основе этой модели создана компьютерная программа, позволяющая определить кинетические параметры для каждого конкретного клинического случая. Исследовано 35 пациентов с рецидивными и метастатическими саркомами мягких тканей. Всем им проводилось цитометрическое исследование удаленных опухолевых очагов. При математической обработке цитометрических параметров структуры вторичных опухолевых узлов сарком мягких тканей выяснилось, что высокая скорость роста опухолей этого вида обусловлена низкими клеточными потерями.

Ключевые слова: саркомы, скорость роста опухоли, структура опухоли.

RESEARCH OF GROWTH RATE OF RECURRENT AND METASTATIC SARCOMAS OF SOFT TISSUES

Bazanov K.V.

Nizhny Novgorod regional oncological clinic. Nizhny Novgorod. Rodionov St. 190, email: bazanov.k@inbox.ru

In this article author analyzes the reason of rapid growth of recurrent and metastatic sarcomas of soft tissues. The original mathematical model of tumoral growth is developed for the solution of this task. On the basis of this model the computer program allowing to determine kinetic parameters for each concrete clinical case is created. 35 patients with recurrent and metastatic sarcomas of soft fabrics are investigated. To all of them cytometric research of the tumors was conducted. At mathematical processing of cytometric parameters of structure of secondary tumors of sarcomas of soft tissues it became clear that the high growth rate of tumors of this look is caused by low cellular losses.

Keywords: sarcomas, growth rate of tumors, tumors structure.

Удельный вес сарком мягких тканей (СМТ) в заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) не велик. По данным ряда авторов, он составляет около 1% от всех ЗНО. [7]. Основная проблема данной патологии – высокий индекс рецидивирования и метастазирования [3]. Наличие рецидива или метастаза СМТ, как правило, определяет неблагоприятный прогноз заболевания. Медиана выживаемости при прогрессировании данного заболевания составляет от 11 до 15 месяцев [5,9]. В научной литературе достаточно полно определены прогностические факторы при СМТ. Это и радикальность предшествующей операции [6], локализация первичной опухоли [8], размер опухоли [1]. Подробно изучены такие биологические свойства СМТ, определяющие неблагоприятный прогноз, как: низкая степень дифференцировки опухоли, преобладание паренхимы над стромой, высокая пролиферативная активность опухоли [10,11]. По нашему мнению, продолжительность жизни пациентов с этой патологией определяется, прежде всего, скоростью роста рецидивных и метастатических очагов опухоли. Поэтому целью нашей работы явилось исследование скорости роста опухолевых очагов. Задачами исследования –

анализ тех факторов, которые определяют эту скорость роста. По мнению ряда авторов [4], скорость роста вторичных очагов рассматривается, как производное сочетания двух параметров – доли клеток паренхимы опухоли в состоянии митоза и процента клеточных потерь (в литературе – фактор клеточных потерь (ФКП)). Одновременно в опухоли идут два процесса – рост опухоли, за счет деления клеток и уменьшение размеров опухоли за счет клеточных потерь (прежде всего, это некроз и апоптоз клеток). Нами совместно с сотрудниками кафедры математики Нижегородского университета им Н.И. Лобачевского разработана математическая модель роста рецидивных и метастатических опухолей. В модели учитывался динамический баланс между описанными выше процессами деления и гибели клеток. На базе разработанной модели с помощью языка программирования C++ написана компьютерная программа, позволяющая рассчитать скорость роста рецидивной или метастатической СМТ, а также процент клеточных потерь (ФКП) в процессе роста опухоли.

На базе Нижегородского областного онкологического диспансера в период с 2009 по 2011 гг было обследовано 35 больных с рецидивными и метастатическими СМТ. Приблизительно в половине всех случаев (17 наблюдений) морфологически имела место липосаркома, в остальных случаях саркоматозные опухоли были верифицированы, как рабдомиосаркомы (3 наблюдения), лейомиосаркомы (3 наблюдения), синовиосаркомы (3 наблюдения), фибросаркомы (3 наблюдения), злокачественные мезенхимомы (4 наблюдения), ангиосаркомы (1 наблюдение) альвеолярные саркомы (1 наблюдение).

Исследовались как полностью удаленные опухоли, так биопсийный материал (при невозможности или нецелесообразности удаления рецидивной и метастатической опухоли). В каждом случае при помощи цитометрических методик определялись следующие параметры структуры опухоли:

- Процент клеток паренхимы, находящихся в митозе.
- Процент пролиферативно активных клеток паренхимы (клетки с экспрессией антигена Ki67).
- Процент клеток паренхимы, находящихся в фазе покоя и не собирающихся в ближайшее время делиться.
- Доля стромы в объеме опухоли.
- Доля некрозов в объеме опухоли.

Данные цитометрии обрабатывались при помощи описанной выше компьютерной программы. При расчетах были получены скорость роста опухоли и фактор клеточных потерь для всех 35 клинических случаев СМТ. Результаты цитометрии опухолевых очагов, а также их кинетические характеристики приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты цитометрии и кинетические параметры роста рецидивных и метастатических СМТ

№	Код случая	1	2	3	4	5	ФКП	Время удвоения опухоли (сут)
1	C49-P-49-3	52,00%	4,80%	10,00%	25,00%	8,00%	97,90%	11,49
2	C49-III-81-2	60,00%	2,16%	5,04%	29,00%	4,00%	81,96%	2,69
3	C49-III-81-1	59,00%	1,44%	3,36%	19,00%	17,00%	92,75%	6,66
4	C49-C-62-4	56,00%	2,46%	6,97%	32,00%	3,00%	93,80%	7,79
5	C49-O-56-3	58,00%	4,20%	4,20%	22,00%	12,00%	96,84%	6,56
6	C49-K-30-3	62,00%	7,14%	5,44%	19,00%	6,00%	94,62%	3,44
7	C49-M-46	61,00%	2,70%	8,10%	19,00%	9,00%	98,76%	26,06
8	C49-M-65-1	52,00%	5,92%	8,14%	23,00%	11,00%	98,06%	9,37
9	C49-II-77	40,00%	8,80%	12,65%	33,00%	5,00%	99,65%	51,66
10	C49-K-30-1	55,00%	5,92%	3,70%	27,00%	8,00%	99,45%	33,02
11	C49-C-62-3	64,00%	2,16%	4,32%	18,00%	12,00%	94,44%	7,69
12	C49-Г-63	46,00%	5,17%	8,93%	33,00%	7,00%	84,64%	1,72
13	C49-Л-37	53,00%	3,40%	11,56%	19,00%	13,00%	82,56%	1,67
14	C49-II-57-2	43,00%	3,29%	11,28%	32,00%	10,00%	96,28%	11,15
15	C49-III-40-2	67,00%	1,82%	4,68%	19,00%	7,00%	88,41%	3,58
16	C49-O-56-2	36,00%	2,72%	5,10%	9,00%	47,00%	98,63%	13,25
17	C49-II-57-2	67,00%	2,88%	14,40%	7,00%	9,00%	96,37%	7,57
18	C49-A-57	55,00%	0,99%	24,75%	7,00%	12,00%	97,10%	33,26
19	C49-C-62-2	63,00%	2,61%	5,22%	21,00%	8,00%	90,87%	4,41
20	C49-K-30-2	64,00%	2,56%	3,84%	26,00%	4,00%	99,00%	36,55
21	C49-II-57-1	67,00%	3,24%	16,20%	8,00%	6,00%	97,41%	9,35
22	C49-C-62-1	52,00%	3,96%	9,00%	23,00%	12,00%	95,10%	5,38
23	C49-II-45	15,00%	2,10%	2,38%	10,00%	71,00%	89,65%	15,42
24	C49-K-61-3	40,00%	1,20%	3,36%	19,00%	36,00%	78,04%	2,65
25	C49-K-61-4	52,00%	1,80%	5,04%	29,00%	12,00%	84,74%	3,8
26	C49-III-40-1	37,00%	1,08%	2,70%	50,00%	9,00%	18,45%	1,79
27	C49-P-49-2	73,00%	2,76%	5,98%	14,00%	4,00%	98,41%	15,24
28	C49-K-61-2	50,00%	3,36%	2,10%	37,00%	8,00%	89,55%	3,47
29	C49-T-51	50,00%	6,80%	23,80%	3,00%	16,00%	99,22%	18,54
30	C49-3-62	47,00%	7,65%	35,70%	8,00%	2,00%	98,33%	11,56
31	C49-H-31	38,00%	13,20%	21,45%	1,00%	27,00%	98,37%	5,29
32	C49-P-49-1	27,00%	0,08%	0,16%	16,00%	57,00%	79,80%	28,63

33	C49-O-56-1	70,00%	3,84%	8,40%	12,00%	6,00%	80,31%	6,72
34	C49-K-61-1	52,00%	0,13%	0,26%	13,00%	35,00%	88,10%	24,28
35	C49-L-72	59,00%	0,31%	0,93%	30,00%	10,00%	84,70%	18,96
	Среднее	52,63%	3,56%	8,55%	20,34%	14,94%	90,35%	12,88
	Стандартная ошибка	2,12%	0,46%	1,31%	1,81%	2,67%	2,40%	2,02

Пояснение к таблице 1.

Код случая - каждый клинический случай закодирован по следующему принципу: первые три знака – код по Международной классификации болезней №10 (МКБ-10). При СМТ во всех случаях это С49. Через тире первая буква фамилии больного и его возраст. Если пациент был обследован несколько раз – последняя цифра через дефис порядок наблюдения для данного больного.

В столбце 1 представлено процентное соотношение, которое занимает структурный компонент стромы ко всему объему опухолевого узла. В столбцах 2, 3, 4 приведены в процентах доли от общего объема, которые занимают клетки в состоянии митоза, пролиферативно активные клетки и клетки в состоянии пролиферативного покоя. В столбце 5 указана доля, которую в опухоли занимают некрозы. В столбце 6 – ФКП. В столбце 7 для каждого клинического случая представлено время удвоения опухоли (в сутках).

При анализе данных приведенных в таблице 1 можно сделать следующие выводы:

- Обращает на себя внимание высокое содержание стромального компонента в рецидивных и метастатических СМТ. Средняя доля стромы составляет $52,63\% \pm 2,12\%$.
- Доля некрозов в объеме опухоли, в целом, не высокая – средний показатель доли некрозов составляет $14,94\% \pm 2,67\%$.
- Рецидивные и метастатические СМТ – быстрорастущие опухоли. Среднее время удвоения опухоли $12,88 \pm 2,02$ суток.
- При этом пролиферативная активность данного вида опухоли оценивается, как низкая. Средняя доля клеток в состоянии митоза в рецидивных и метастатических саркоматозных опухолях составляет лишь $3,56\% \pm 0,46\%$.
- Быстрый рост опухоли, при низкой ее митотической активности, согласно нашей модели, может быть обусловлен только низкими клеточными потерями. Средний ФКП для данного вида опухоли составляет $90,35\% \pm 2,40\%$. Для сравнения при росте первичного рака молочной железы ФКП составляет в среднем 98%-99% [2].

Основной вывод данной работы: высокая скорость роста рецидивных и метастатических очагов СМТ обусловлена, прежде всего, низкими показателями ФКП. Митотическая активность этого вида опухолей, в среднем, не высокая. Однако баланс этих двух

показателей (долей клеток в митозе и ФКП), в целом, определяет высокую скорость роста данного вида опухолей.

Список литературы

1. Жамгарян Г.С. Комбинированное лечение сарком мягких тканей с применением интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии. Дисс канд мед наук. Томск 2014 г.
2. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. СПб; 2004.
3. Трапезников Н.Н., Карапетян Р.М., Геворкян А.А. и др. Ретроспективный анализ результатов лечения сарком мягких тканей // Новое в онкологии. Сб. науч. трудов. – Воронеж, 2001. – Вып. 5. – С. 67.
4. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М: Наука; 1977; 419 с.
5. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999; 229:602.
6. Cantin J., McNeer G.P., Chu F.C. et al. The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcoma // *Ann Surg.* – 1968. – V. 168. – P. 47–53.
7. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer J. Clin.* – 2004. – Vol. 54. – P. 8.
8. Posnar MC, Brennan MF: Soft tissue sarcoma. In Holleb Al, et al (eds): *Clinical Oncology.* Atlanta, American Cancer Society, 1991, with permission
9. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3:353.
10. Vraa S., Keller J., Nielsen O.S. et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: The Aarhus experience // *Eur. J. Cancer.* – 1998. – V. 34. – P. 1876–1882.
11. Wilson R.B., Crowe P.J., Fisher R. et al. Extremity soft tissue sarcoma: Factors predictive of local recurrence and survival // *Aust N Z J. Surg.* – 1999. – V. 69. – P. 344–349.

Рецензенты:

Базаев А.В., д.м.н., профессор, заведующей кафедрой Общей хирургии НижГМА, Областная больница им Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород;

Артифексова А.А., д.м.н., профессор, заведующей кафедрой патологической анатомии НижГМА, Областная больница им Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород.