

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИНЕТИКИ РОСТА РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Терентьев И.Г.¹, Кузнецов С.С.¹, Базанов К.В.²

¹*Нижегородская государственная медицинская академия. Нижний Новгород. Пл Минина 4.*

²*ГБУЗ. Нижегородский областной онкологический диспансер. Нижний Новгород. Ул. Родионова 190, email: bazanov.k@inbox.ru*

Статья написана в разделах теоретической и практической онкологии и посвящена рецидивным и метастатическим опухолям. В качестве основного прогностического критерия для рецидивных и метастатических опухолей авторы выбрали скорость их роста. Эффективность химиотерапевтического лечения оценивается в плане его влияния кинетику роста опухолей. С применением морфометрических методик исследована структура пяти различных видов рецидивных и метастатических опухолей. Авторами разработана оригинальная модель опухолевого роста. На базе модели создана компьютерная программа, позволяющая рассчитывать кинетические параметры роста опухоли. Предложен коэффициент эффективности химиотерапии, полученный при сопоставлении скоростей роста опухолей пациентов получавших и не получавших химиотерапию. Анализируется изменения коэффициента эффективности химиотерапии при различных сочетаниях кинетических параметров.

Ключевые слова: скорость роста, рецидивы, метастазы, эффективность химиотерапии.

RESEARCH OF CHANGE OF KINETICS OF GROWTH OF RECURRENT AND METASTATIC TUMOURS UNDER THE INFLUENCE OF CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT

Terentyev I.G.¹, Kuznetsov S.S.¹, Bazanov K.V.²

¹*Nizhny Novgorod medical academy. Nizhny Novgorod. Minin Sq 4.*

²*Nizhny Novgorod regional oncological clinic. Nizhny Novgorod. Rodionov St. 190, email: bazanov.k@inbox.ru*

Article is written in sections of theoretical and practical oncology and devoted to recurrent and metastatic tumors. As the main predictive criterion for recurrent and metastatic tumors authors chose the speed of their growth. Efficiency of chemotherapeutic treatment is estimated in respect of its influence kinetics of growth of tumors. With application of morphometric techniques the structure of five different types of recurrent and metastatic tumors is investigated. Authors developed original model of tumoral growth. On the basis of model the computer program allowing to count kinetic parameters of growth of a tumor is created. The chemotherapy effectiveness ratio received by comparison of growth rates of tumors of the patients who were receiving and not receiving chemotherapy is offered. It is analyzed changes of effectiveness ratio of chemotherapy at various combinations of kinetic parameters.

Keywords: growth rate, recurrence, metastasises, efficiency of chemotherapy.

Лечение рецидивных и метастатических злокачественных опухолей (ЗНО) остается одной из нерешенных задач в современной онкологии [5]. Особенно это относится к группам опухолей, обладающих умеренной чувствительностью к цитостатикам [2]. К таким опухолям относятся наиболее распространенные виды ЗНО: рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, саркомы мягких тканей, меланомы и другие ЗНО. При технической невозможности хирургического удаления этих опухолей, как правило, пациенту назначается химиотерапевтическое лечение. Считается, что в этом случае неблагоприятный прогноз для жизни пациента предопределен и цель химиотерапии продлить жизнь пациента, замедлив скорость роста опухолей. По нашему мнению, здесь можно выделить две основные

проблемы. Главной по значимости проблемой в лечении ЗНО этого вида является неопределенность ответа опухоли на назначенное химиотерапевтическое лечение. В клинической практике встречаются случаи, как полной регрессии опухоли под воздействием цитостатиков, так и случаи, когда опухоль обладает абсолютной резистентностью к лекарственному лечению. Вторая по значимости проблема, по нашему мнению, это неопределенность сроков дожития пациентов с распространенными ЗНО. Сроки жизни различных пациентов с рецидивными и метастатическими опухолями могут варьировать в широких пределах. В последние годы для разных видов опухолей выделено и исследовано большое количество прогностических и предсказывающих факторов. Однако, по нашему мнению, основной фактор, влияющий на продолжительность жизни всех больных с распространенными ЗНО, – это скорость роста опухолевых очагов.

По своей структуре опухоль состоит из паренхимы и стромы. Строма опухоли формируется и растет из окружающей паренхиму соединительной ткани. Рост паренхимы обусловлен увеличением числа опухолевых клеток в процессе митоза. Одновременно с увеличением числа клеток в паренхиме идет процесс убыли опухолевых клеток вследствие процессов их некроза, апоптоза, миграции опухолевых клеток в кровеносное и лимфатическое русло [4]. Совокупность всех этих процессов определяется, как фактор клеточных потерь (ФКП) [1]. Таким образом, скорость роста опухоли определяется соотношением показателей митотической активности опухоли (МАО) и фактора клеточных потерь [3].

В нашей работе мы определили две основные цели:

1. Исследовать факторы, определяющие скорость роста опухоли.
2. Исследовать влияние кинетических параметров роста опухоли на эффективность химиотерапевтического лечения.

Для достижения указанных целей были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать структуру рецидивных и метастатических опухолей.
2. Разработать математическую модель опухолевого роста, в которой бы учитывалось влияние структурных параметров на кинетику роста опухоли.
3. На основе указанной модели разработать компьютерную программу, позволяющую рассчитывать кинетические параметры роста для конкретных клинических случаев.
4. На основе полученных вычислений установить взаимосвязь между структурными и кинетическими факторами роста.
5. Сравнить структурные и кинетические параметры двух групп пациентов: получавших и не получавших химиотерапевтическое лечение.

Всего на базе Нижегородского областного онкологического диспансера а период с 2009 по 2012 гг. нами было обследовано 130 пациентов с рецидивными и метастатическими

опухолями пяти различных локализаций: сарком мягких тканей (СМТ), колоректального рака (КРР), меланом кожи, рака молочной железы (РМЖ) и плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ). Информация о количественном соотношении больных в разных группах приведена в таблице 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

	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

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 таблице 2.

Таблица 2

Соотношения структурных компонентов рецидивных и метастатических опухолей

Митотическая активность опухоли	СМТ	КРР	Меланомы	РМЖ	ПРГШ
	3,56%±0,46%	7,32%±0,93%	9,42%±1,23%	5,90%±0,62%	5,88%±0,88%

Доля клеток паренхимы в интерфазе	8,55%±1,31%	14,28%±1,50%	19,49%±2,95%	11,14%±1,40%	11,24%±1,32%
Доля клеток паренхимы в состоянии пролиферативного покоя	20,34%±1,81%	39,42%±2,23%	54,68%±4,20%	36,14%±2,31%	39,92%±3,55%
Доля стромы в опухоли	52,63%±2,12%	20,56%±1,19%	7,37%±0,58%	28,32%±1,91%	35,42%±3,19%
Доля некрозов в опухоли.	15,00%±2,68%	18,72%±1,68%	8,95%±1,24%	19,93%±1,00%	7,33%±1,14%

1. Средние показатели MAO, доли клеток в состоянии интерфазы и доли клеток в состоянии пролиферативного покоя для исследованных нами локализаций ЗНО соотносятся друг к другу приблизительно как 1:2:6.

2. Значения средних показателей MAO, 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.

3. При исследовании содержания стромы в опухолях указанных локализаций выявлено обратное соотношение. Среднее арифметическое доли стромы максимальны для СМТ и минимальны для меланом.

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 C++ 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. Нами произведена математическая обработка морфометрических данных для всех обследованных 130 пациентов. Результаты расчетов приведены в таблице 3.

Таблица 3

Кинетические параметры роста рецидивных и метастатических опухолей различных локализаций

	СМТ	КРР	Меланомы	РМЖ	ПРГШ
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

Несмотря на низкую митотическую активность, рецидивные и метастатические саркомы мягких тканей обладают наибольшей средней скоростью роста. Причина этого, по нашему мнению, – низкие показатели клеточных потерь (Средний ФКП 90,35%±2,40%). Рак молочной железы и колоректальный рак отличаются наиболее низкими показателями средней скорости роста. Эти два вида опухолей отличает сочетание умеренной митотической активности (7,32%±0,93% и 5,90%±0,62%) и высоких клеточных потерь (94,38%±2,63% и 96,21%±0,92%). Для меланом кожи характерно сочетание высокой митотической активности (9,42%±1,23%) и низких клеточных потерь (89,99%±4,20%).

Мы сопоставили кинетические параметры роста рецидивных и метастатических опухолей пациентов, получавших и не получавших химиотерапевтическое лечение. Данные о влиянии лечения цитостатиками на кинетические параметры опухолевых очагов приведены в таблице 4.

Таблица 4

Кинетические параметры роста опухолей в зависимости от проведенного лечения.

	ВУО (сут)	ФКП	Доля клеток в митозе
Не получавшие химиотерапию	19,41±2,59	91,52%±1,70%	5,85%±0,44%
Получавшие химиотерапию	30,52±5,46	95,92%±0,85%	6,84%±0,84%

Лечение цитостатиками в значительной степени замедляет скорость опухолевого роста (среднее ВУО 30,52±5,46 суток), по сравнению с теми случаями, когда химиотерапия не проводилась (среднее ВУО 19,41±2,59 суток). Это обусловлено ростом ФКП у пациентов, получавших химиотерапию (95,92%±0,85%) по сравнению с ФКП у пациентов, не получавших химиотерапевтическое лечение (91,52%±1,70%). Для оценки эффективности лечения цитостатиками в нашем исследовании мы использовали коэффициент эффективности химиотерапии (КЭХТ), который определялся как отношение среднего ВУО у пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, к среднему ВУО пациентов, не получавших химиотерапию. КЭХТ для пяти исследованных нами групп опухолей составил 1,57.

При проведении корреляционного анализа между структурными и кинетическими параметрами выявлена достаточно сильная статистическая взаимосвязь между параметрами

ВУО и ФКП. Было выявлено также, что показатель МАО статистически не влияет на скорость роста опухоли. Поэтому среди опухолей с различной скоростью роста встречаются опухоли, как с высокой, так и низкой МАО. Эффективность химиотерапевтического лечения (КЭХТ) будет существенно меняться при различных сочетаниях МАО и ВУО. График распределения КЭХТ в зависимости от ВУО и ФКП изображен на рисунке 1. По оси абсцисс обозначена МАО, по оси ординат – ВУО. Различные степени эффективности химиотерапевтического лечения изображены в виде цветных полей. Темно-зеленым и зеленым цветом обозначены поля, в зоне параметров которых лечение цитостатиками неэффективно. Желтый, красный и коричневый цвета – градации эффективности химиотерапии. На данном графике заметно, что наибольшей эффективности можно добиться при лечении быстрорастущих опухолей с высокой митотической активностью. Химиотерапия не эффективна при лечении опухолей с умеренной скоростью роста и умеренной митотической активностью (на графике участок маркирован темно-зеленым цветом в центре поля). По мере замедления скорости роста опухолей, по нашим данным, вновь отмечена тенденция к росту КЭХТ.

Таким образом, в настоящей работе доказана взаимосвязь между структурными и кинетическими параметрами рецидивных и метастатических опухолей. Параметр, максимально влияющий на время удвоения опухоли, – это фактор клеточных потерь. Определено влияние кинетики роста опухолей на эффективность лечения цитостатиками.

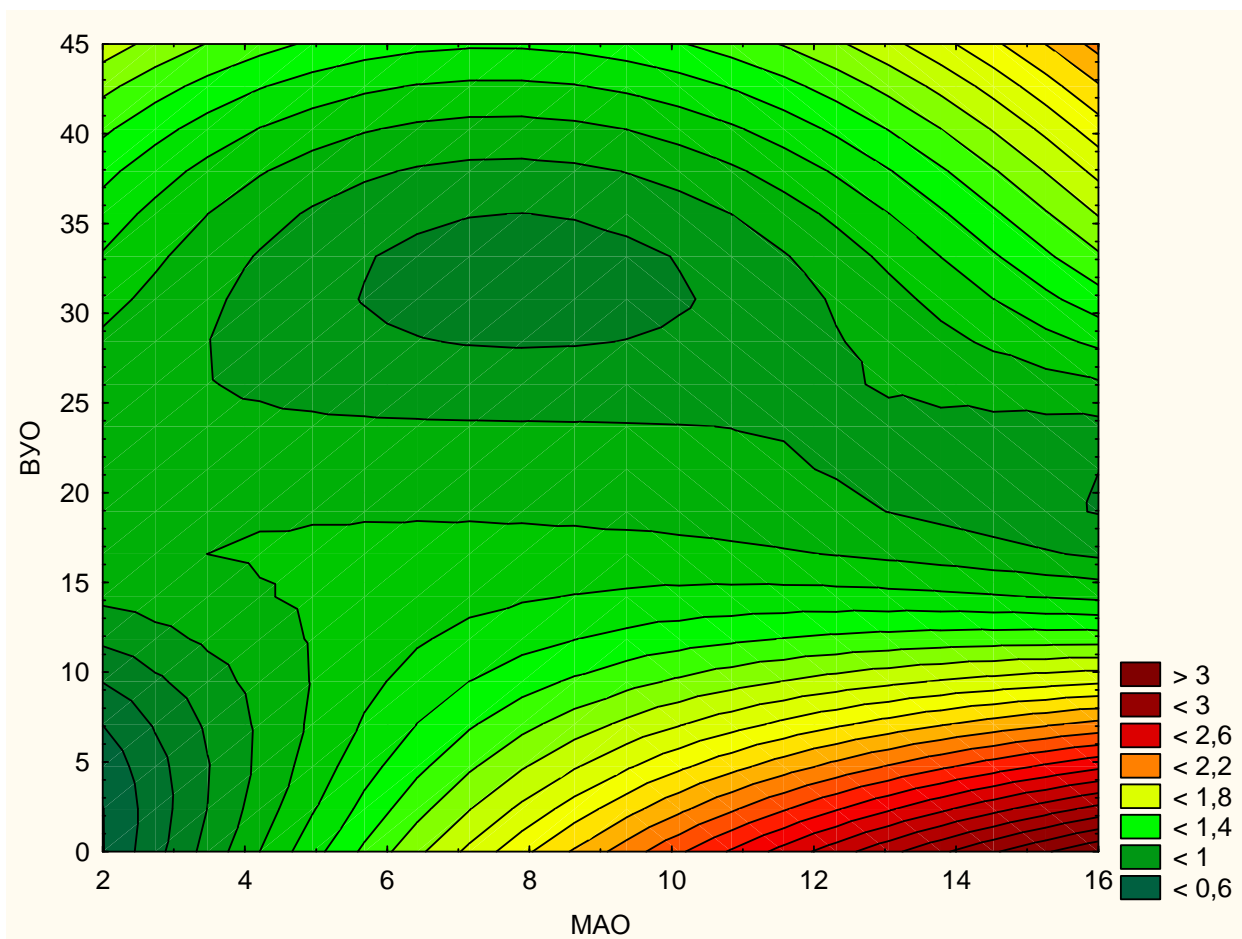


Рис. 1. Чувствительность к химиотерапии опухолей с различной скоростью роста и разной митотической активностью.

Список литературы

1. 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.
2. Переводчикова, Н.И. Основные этапы становления противоопухолевой химиотерапии в России / Н.И. Переводчикова // Этюды химиотерапии. – М., 2000. – С. 48-54.
3. Эмануэль, Н.М. Количественные основы клинической онкологии / Н.М. Эмануэль, Л.С. Евсеенко. – М.: Медицина, 1970. – С.5-14.
4. Abraham, J. Handbook of Clinical Oncology / J. Abraham, C.J. Allegra. – Bethesda. By Lippincott Williams & Wilkins. – 2001 p.
5. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. / J. Ferlay [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – Vol.18, N3. – P. 581-592.

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.