

## СОПОСТАВЛЕНИЕ КИНЕТИКИ РОСТА РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Базанов К.В.**

*ГБУЗ Нижегородский областной онкологический диспансер, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

В статье проводится сравнительный анализ кинетики роста рецидивных и метастатических опухолей различных локализаций. Исследовано 130 пациентов с различными видами опухолей. Для исследования выбраны пациенты с: саркомами мягких тканей, колоректальным раком, меланомами, раком молочной железы, плоскоклеточным раком головы и шеи. Всем больным проводилось морфометрия гистологических препаратов исследуемых опухолей. Разработана оригинальная математическая модель опухолевого роста, учитывающая баланс между делящимися клетками и клеточными потерями. Кинетические параметры роста вычислялись с помощью специально разработанной компьютерной программы. Выявлено, что рецидивные опухоли обладают более быстрым ростом и агрессивным течением по сравнению с метастазами. Причина этому – более низкие показатели клеточных потерь в рецидивных опухолях.

Ключевые слова: скорость роста, рецидивы, метастазы.

## COMPARISON OF KINETICS OF GROWTH OF RECURRENCE AND METASTASES OF MALIGNANT TUMOURS

**Bazanov K.V.**

*Nizhny Novgorod regional oncological clinic. Nizhny Novgorod. Rodionov St. 190, e-mail: bazanov.k@inbox.ru*

In article the comparative analysis of kinetics of growth of recurrent and metastatic tumors of various localizations is carried out. 130 patients with different types of tumors are investigated. For research are chosen: sarcomas of soft fabrics, colorectal cancer, melanomas, breast cancer, ploskokletochny cancer of the head and neck. By all patient it was carried out a morphometry of histologic preparations of the studied tumors. The original mathematical model of tumoral growth considering balance between the sharing cages and cellular losses is developed. Kinetic parameters of growth were calculated by means of specially developed computer program. It is revealed that recurrent tumors possess more rapid growth and an aggressive current in comparison with metastasises. The reason for that lower indicators of cellular losses in recurrent tumors.

Keywords: growth rate, recurrence, metastasises.

В последние несколько десятилетий в нашей стране и во всем мире отмечается рост заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Смерть при прогрессировании ЗНО обусловлена прежде всего ростом рецидивных и метастатических опухолей. Рецидивные и метастатические опухоли растут из одной раковой клетки, оторвавшейся от материнской опухоли. При этом локальный рецидив растет из клетки паренхимы опухоли, которая переместилась из периферии опухолевого очага в окружающие опухоль ткани. Известно, что периферию опухоли составляют наиболее пролиферативно активные клетки [3]. Метастаз растет из клетки паренхимы, которая попадает в просвет сосуда и с кровотоком или лимфотокком перемещается в анатомически отдаленные от первичного очага участки тела.

Рост опухоли происходит вследствие удвоения клеток ее паренхимы в процессе митоза. Считается, что когда количество клеток паренхимы достигает  $10^{12}$ , пациент погибает, такое количество клеток не совместимо с жизнедеятельностью человека [4].

Продолжительность жизни больного при диссеминированном раке определяется прежде всего тем промежутком времени, за который вторичные опухолевые очаги достигнут критической массы. Это зависит от скорости роста рецидивных и метастатических опухолей. Известно, что в опухоли одновременно с увеличением числа клеток в процессе их деления идут процессы убыли клеток вследствие их некроза и апоптоза (фактор клеточных потерь – ФКП) [1]. Клетки опухоли неоднородны по своим пролиферативным возможностям. Как уже было указано выше, наиболее пролиферативно активные клетки находятся на периферии опухоли. Ближе к центру опухолевого очага сосредоточены в основном клетки в состоянии пролиферативного покоя. На каждые 100 вновь образовавшихся клеток в процессе митоза в опухолях в среднем приходится 98–99 гибнущих опухолевых клеток [4]. 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) [5]. 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.

Цель настоящего исследования: сравнить кинетические свойства рецидивов и метастазов ЗНО различных видов.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- Морфометрическое исследование рецидивных и метастатических опухолей различных локализаций. Определение в паренхиме этих опухолей доли клеток в состоянии митоза и пролиферативного покоя.
- Построение математической модели опухолевого роста, учитывающей изложенные выше теоретические выкладки.
- На основании разработанной математической модели изучение и сравнительный анализ кинетики роста исследуемых опухолей.

Всего на базе Нижегородского областного онкологического диспансера в период с 2009 по 2012 г. нами было обследовано 130 пациентов с рецидивными и метастатическими опухолями 5 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

	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.

Нами совместно с сотрудниками кафедры математики Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского разработана математическая модель опухолевого роста. 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.

Результаты вычислений представлены в таблице 2. Из таблицы 2 видно, что наибольшей скоростью роста обладают СМТ и меланомы кожи. Это обусловлено, по нашему мнению, прежде всего низкими клеточными потерями. Наименьшей скоростью роста обладают рак молочной железы и колоректальный рак. Митотическая активность этих опухолей оценивается как умеренная, а клеточные потери сравнительно высокие.

Таблица 2

Сопоставление кинетических параметров 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	
	Рецидив	Метастаз	Рецидив	Метастаз	Рецидив	Метастаз	Рецидив	Метастаз	Рецидив	Метастаз
МАО	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%
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

В целом, пролиферативный потенциал метастатических опухолей выше, чем у рецидивных, на 0,5 %–2 %. Исключение составляет только рак молочной железы. При этой патологии МАО рецидивов (6,02 %±0,74 %) и метастазов (5,79 %±1,03 %) практически одинакова.

ФКП достигает максимальных значений при раке молочной железы (ФКП 96,21 %±0,92 %). Минимальные клеточные потери в среднем во вторичных очагах сарком мягких тканей (90,35 %±2,40 %) и меланомах (89,99 %±4,20 %). В рецидивных очагах сарком мягких тканей, плоскоклеточного рака головы и шеи, а также меланом средний ФКП значительно ниже, чем аналогичный показатель в метастазах этих локализаций. При раке молочной железы наблюдается обратная тенденция.

Наибольшей скоростью роста обладают рецидивные и метастатические саркомы мягких тканей (среднее ВУО 12,88±2,02 суток). Умеренная скорость роста, в целом, характерна для вторичных очагов колоректального рака (среднее ВУО 33,04±5,48 суток) и рака молочной железы (среднее ВУО 29,37±6,66 суток). Средняя скорость роста вторичных очагов ПРГШ и метастатических очагов меланомы занимают промежуточные позиции.

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). Клиническим подтверждением того, что рецидивы ЗНО, обладая более быстрым ростом по сравнению с метастатическим процессом, определяют более агрессивное развитие и более неблагоприятный прогноз онкологического заболевания, являются более низкие показатели выживаемости больных с локальными рецидивами ЗНО по сравнению с метастазами. Средняя продолжительность жизни больных с рецидивными опухолями в нашем исследовании составила 12,03±1,38 месяца, с метастатическим 17,95±2,00 месяца. Медиана

выживаемости больных с рецидивными ЗНО составила 8 месяцев, а с метастатическими ЗНО 13,5 месяцев.

Можно сделать следующие выводы из проделанного исследования: несмотря на то, что митотическая активность метастатических опухолей в среднем выше митотической активности рецидивных опухолей, в целом рецидивы растут быстрее метастазов, что обуславливает более неблагоприятный клинический прогноз при развитии локального рецидива. Механизм этого явления, согласно нашей модели – более низкие показатели ФКП при рецидивных опухолях, которые в значительной степени компенсируют их низкую митотическую активность. Этот факт объясняется еще и описанным выше явлением роста рецидивных очагов из пролиферативно активных клеток периферии опухолевого очага.

### Список литературы

1. Барышников А.Ю. Программированная клеточная смерть (апоптоз) / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С.58-61.
2. 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.
3. Колобов А.В. Влияние случайной подвижности злокачественных клеток на устойчивость фронта опухоли / А.В. Колобов, А.А. Полежаев // Компьютерные исследования и моделирование. – 2009. – Т. 1. – № 2. – С. 225–232.
4. Моисеенко В.М. Естественная история роста рака молочной железы / В.М. Моисеенко // Практическая онкология: Избранные лекции / под ред. С.А. Тюлядин и В.М. Моисеенко. – М., 2004. – С.22-23.
5. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов / Н.М. Эмануэль. – М.: Наука, 1977. – 419 с.

### Рецензенты:

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

Кузнецов С.С., д.м.н., профессор кафедры Патологической анатомии, Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород.