

УДК 616-006.04-033.2-085.28-036

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ХИМИОТЕРАПИИ РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ РОСТА ОПУХОЛЕВОЙ ПОПУЛЯЦИИ

И.Г. Терентьев¹, С.С. Кузнецов², К.В. Базанов³,¹ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,²ГУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,³ГУЗ «Нижегородский областной онкологический диспансер»*Терентьев Игорь Георгиевич – e-mail: terentev@gma.nnov.ru*

Авторами разрабатывается математическая модель, в которой опухолевый рост рассматривается как сложный баланс между делением и гибелью раковых клеток. Соответственно, анализируются сочетания параметров пролиферативной активности клеток и клеточных потерь, при которых возможно добиться максимального эффекта в лечении цитостатиками.

Ключевые слова: фактор клеточных потерь, скорость роста опухоли, химиотерапия.

Authors develop mathematical model of the tumoral growth is considered as complex balance between multiplying and destruction of cancer cells. Accordingly, combinations of parameters proliferative activity of cells and cellular losses at which it is possible to get the maximal effect in treatment.

Key words: cell-loss factor, the rate of the growth of tumor, chemotherapy.

Одной из главных проблем назначения лекарственной терапии больным со злокачественными опухолями является отсутствие информации о характере чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам (исходная неопределенность). Известно, что опухоли одного гистогенетического типа и даже сходного морфологического строения, степени дифференцировки могут реагировать на лечение совершенно по-разному [1]. Этим, на наш взгляд, обусловлена безуспешность химиотерапии в ряде случаев.

На сегодняшний день оценить ответную реакцию опухоли на лечение и соответственно эффективность лечения удаётся только эмпирическим путем, проведя 3–4 курса химиотерапии. Так, например, если на фоне лечения отмечается отсутствие роста опухоли, то формально эффект оценивается как стабилизация опухолевого процесса, и складывается впечатление о положительном результате. Однако, не ясно – имеем ли мы дело с истинной стабилизацией опухолевого процесса, когда цитостатики значительно замедлили рост новообразования, либо мы имеем дело с изначально медленно растущей опухолью, когда лечение практически мало влияет на динамику опухолевого роста.

Постулировано, что мишенью для большинства используемых на практике цитостатиков является делящаяся раковая клетка [2]. Поэтому, с нашей точки зрения, ключом к пониманию проблемы чувствительности опухоли к химиопрепаратам, способов оценки прогнозов эффективности назначаемой терапии является изучение кинетики роста опухолей.

На основании вышеизложенного сформулированы **цели настоящей работы**, а именно, разработать схему оценки прогноза эффекта химиотерапии больных рецидивными и метастатическими опухолями путём изучения патоморфоза пролиферативных потенциалов популяции опухолевых клеток с последующим созданием универсальной математической модели динамики опухолевого роста, позволяющей оптимизировать выбор схемы химиолечения в отношении конкретно взятого больного.

Материалы и методы

В основу исследования легло клинко-морфологическое изучение результатов лечения 84 пациентов рецидивными и метастатическими опухолями разных локализаций. А именно:

- рак молочной железы – 17 пациентов;
 - рак кожи (плоскоклеточный рак и меланома кожи) – 15 пациентов;
 - колоректальный рак – 18 пациентов;
 - саркоматозные опухоли – 17 пациентов;
 - немелкоклеточный рак легкого – 17 пациентов.
- В эту группу вошли больные, которые до лечения по разным причинам месяцами (и даже годами) наблюдались с растущей раковой опухолью в легких (несвоевременное согласие на лечение, ошибка в рентгенологической диагностике, коррекция сопутствующей патологии перед началом лечения и пр.). А увеличивающееся в последние годы количество рекомендаций по проведению адъювантной и лечебной химиотерапии немелкоклеточного рака легкого мотивировало включить в число наблюдений данную группу новообразований.

Выбор вышеперечисленных локализаций опухолей обусловлен высокой частотой их встречаемости и отсутствием оптимальных результатов лечения пациентов.

В работе были использованы следующие методы:

- клинический;
- морфологический. Объектом исследования послужил операционный материал от пациентов, больных рецидивными и метастатическими опухолями, после проведения химиолечения. Использованы классические методы гистологического исследования серийных и ступенчатых срезов опухоли, дополненные гистохимическими и иммуногистохимическими методиками (определялись содержание в опухолевых клетках антигена ядер пролиферирующих клеток – PCNA, индекс пролиферации путём определения экспрессии Ki-67);
- морфометрический. Основу морфометрических исследований составили количественные способы методами

«точечного» счёта и «полей», разработанные Г.Г. Автандиловым. Количественной оценке подвергались опухолевые клетки, которые находились в состоянии митоза, при этом отдельно в данной группе определялось содержание патологических митозов. Результат выражался в процентах. Подсчитывалось количество клеток, готовых вступить в деление и содержание пролиферативно не активных опухолевых элементов;

- статистический. Полученные числовые данные подвергались статистической обработке согласно правилам медицинской статистики с использованием ЭВМ;

- математический. Совместно с сотрудниками Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского разработана математическая модель, отражающая динамику опухолевого роста для конкретного клинического случая, и компьютерная программа, в основу которых положены полученные количественные морфологические показатели изученных новообразований.

Результаты и их обсуждение

Известно, что размер новообразований и их клиническое поведение напрямую зависят от динамики роста опухоли, которая, в свою очередь, есть результат баланса между делением клеток и их гибелью [2]. Параллельно доказано, что на практике опухоль никогда не достигает своих эмпирически рассчитанных размеров. Причина этого – фактор клеточных потерь. По данным ряда авторов до 97–99% раковых клеток гибнут без всякого терапевтического воздействия на них (апоптоз, спонтанные некрозы участков опухоли и т. д.) [3].

Располагая количественными данными о пролиферативных особенностях популяции опухолевых клеток до и после химиолечения (т. е. лекарственном патоморфозе) и зная сроки введения химиопрепаратов, на основании нашей модели мы имеем возможность смоделировать влияние химиотерапии на опухолевый рост. В результате получается графическое изображение динамики опухолевого роста.

Анализируя их, нами выделены три группы новообразований, отличных по своему пролиферативному потенциалу.

1-я группа. Медленно растущие опухоли с очень низким индексом пролиферации (<5%) и относительно низким фактором клеточных потерь (<97%). Пролиферативная активность их низкая. Таким образом, можно предположить, что среди всего пула опухолевых клеток процент клеток-мишеней для лечения цитостатиками мал. Проведение химиотерапии по всей видимости не окажет существенного влияния на рост опухоли. На практике мы иногда наблюдаем подобную картину при метастазах рака молочной железы, медленно растущих метастазах колоректального рака, когда больные «успевают» получить до 20 и более курсов химиотерапии. Успех в лечении зачастую ложно приписывается химиотерапии, в то время как мы просто имеем дело с медленным ростом опухоли.

Клинический пример: больная М., 67 лет, проходит лечение по поводу диссеминации рака прямой кишки в печень. В течение полугода получила 6 курсов химиотерапии. За этот период размер опухоли увеличился в 1,5 раза.

Эффект лечения оценивался как стабилизация процесса. На рисунке 1 смоделирован рост метастазов в печень. Анализируя характер кривой, видно, что опухоль растет медленно и курсы химиотерапии практически не влияют на ее рост.

2-я группа. Быстро растущие опухоли с высокой пролиферативной активностью (>30%). Индекс клеточных потерь относительно низкий (<97%). Следует полагать, что клеток-мишеней для химиотерапии более чем достаточно, и курсы химиолечения приведут к гибели определенной процент пролиферирующих клеток. Однако, есть время в промежутках между курсами лечения, что способствует регенерации опухоли, учитывая ее высокий пролиферативный потенциал. Следовательно, существенного влияния на траекторию

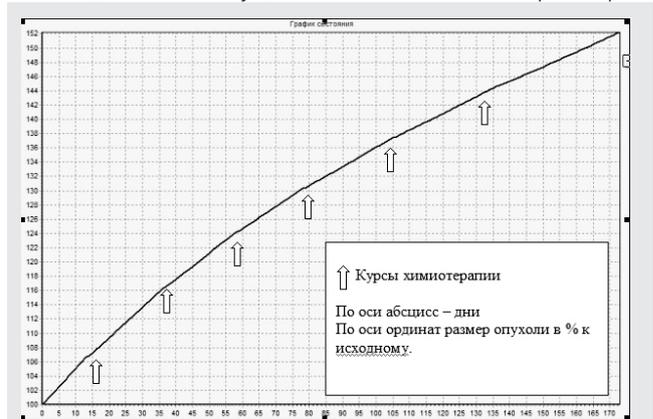


РИС. 1.
Динамика роста метастаза колоректального рака в печень на фоне проводимой химиотерапии.

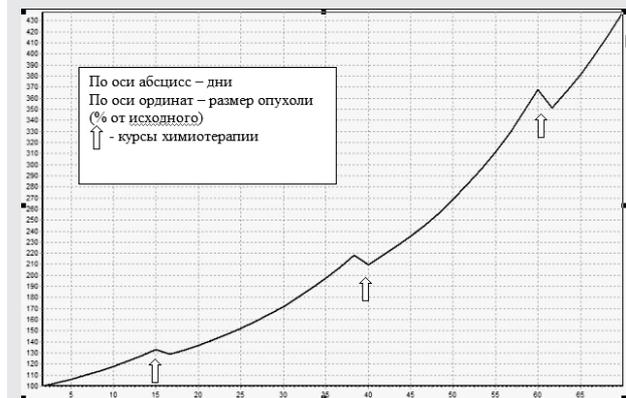


РИС. 2.
Динамика роста метастазов синовиальной саркомы в легкие на фоне проводимой химиотерапии.

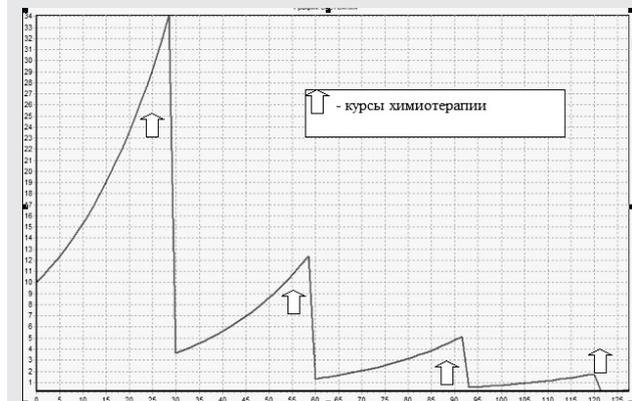


РИС. 3.
Динамика регрессии метастаза рака молочной железы в легкие на фоне химиотерапии.

роста опухоли эти курсы лечения не окажут. Такую картину мы можем наблюдать у больных с саркомами мягких тканей. Актуальным встает вопрос о моделировании влияния высокодозной химиотерапии на данную группу новообразований.

Клинический пример № 2: больная К., 47 лет, с метастазами синовиальной саркомы в легкие. Время удвоения опухоли – 1 месяц. Несмотря на видимый эффект от каждого курса химиотерапии в виде провала кривой на рисунке 2. Суммарный эффект от 3 курсов химиотерапии полностью нивелирован быстрым ростом опухоли.

3-я группа. В неё отнесены как медленно растущие опухоли, так и относительно быстро растущие опухоли. Главная особенность – высокие индексы как пролиферации (>30–40%), так и клеточных потерь (>99%). Опухоль буквально балансирует между регрессией и ростом. В этом случае несколько курсов лечения цитостатиками легко могут сместить этот баланс в сторону регрессии опухоли. В основном, с этим типом опухолей имеют дело онкогематологи. Подобный отклик на лечение мы наблюдали (хотя и относительно нечасто) при раке молочной железы, раке легкого, колоректальном раке, плоскоклеточном раке головы и шеи.

Клинический пример: больная Х, 43 года, с метастазами рака молочной железы в легкие. На фоне 4 курсов лечебной химиотерапии практически полная регрессия метастатических очагов. Динамика размеров метастазов в легкие на фоне химиотерапии приведена на рисунке 3.

Заключение

Итак, нами показана неоднородность популяций опухолевых клеток в отношении пролиферации в пределах как одного гистологического типа, так и одной гистогенетической группы новообразований. Изучение пролиферативных потенциалов опухолевых элементов позволило разработать математическую модель и компьютерную программу,

демонстрирующие динамику роста опухоли как без лечения, так и в зависимости от использования химиопрепаратов в разные сроки терапии.

Кроме того, нами выделены три прогностически значимые для результатов химиотерапии группы опухолей: медленно растущие опухоли с очень низким индексом пролиферации и относительно низким фактором клеточных потерь, быстро растущие опухоли с высокой пролиферативной активностью и относительно низким индексом клеточных потерь и медленно либо быстро растущие опухоли с высокими индексами как пролиферации, так и клеточных потерь. Тем самым доказана необходимость более детального изучения пролиферативных параметров новообразований, что послужит в итоге назначению адекватной и наиболее оптимальной схемы химиотерапии с учетом индивидуальных параметров опухоли и, таким образом, осуществит индивидуальный подход в лечении пациентов, сформулирует прогноз итогов терапии.

Внедрение разработанной математической модели и компьютерной программы в практику онкологических учреждений служит элементом высокотехнологической онкологической помощи пациентам и, на наш взгляд, будет способствовать повышению эффективности лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Грех И.Ф. Важнейшие факторы возникновения и развития рецидивов и метастазов злокачественных опухолей. Метастазирование злокачественных опухолей. Л.: Медицина, 1971. С. 7-90.
2. Моисеенко В.М. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для обоснования раннего выявления и лечения: Автореф. дис. д-ра мед. наук. С.-Пб., 1994. С. 48.
3. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977. 419 с.
4. Лихтенштейн А.В. Рак: эволюция парадигмы. Вопросы онкологии. 2007. Т. 53. № 1. С. 3-4.