

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ БАЛАНСА ПРОЛИФЕРАЦИИ И ФАКТОРА КЛЕТОЧНЫХ ПОТЕРЬ

УДК 618.19—006—037:57.081.4

Поступила 24.05.2011 г.



И.Г. Терентьев, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой онкологии ФПКВ¹;

С.С. Кузнецов, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии¹; зав. патологоанатомическим отделением²;

К.В. Базанов, к.м.н., зав. 1-м онкологическим отделением³

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Н. Новгород;

³Нижегородский областной онкологический диспансер, Н. Новгород

Цель исследования — изучить особенности пролиферации клеток карциномы молочной железы, фактор клеточных потерь, корреляцию этих показателей и на основе полученных количественных параметров разработать математическую модель, отражающую динамику опухолевого роста, которая позволяет определить периоды наивысшей чувствительности опухоли к назначаемому лечению и тем самым сформулировать прогноз эффекта химиотерапии.

Материалы и методы. Проведены клинические, морфологические и морфометрические исследования 17 женщин с метастатическим раком молочной железы в возрасте от 33 до 72 лет. Всем пациенткам в свое время была выполнена радикальная мастэктомия. Все женщины получали химиотерапию, 6 пациенткам проводилась лучевая терапия на зону послеоперационного рубца и зоны регионарного метастазирования.

Результаты. Разработана математическая модель, в которой опухолевый рост рассматривается как сложный баланс между делением и гибелью раковых клеток. Анализируются сочетания показателей пролиферативной активности клеток и клеточных потерь, при которых возможно добиться максимального эффекта в лечении цитостатиками. Обсуждаются причины неудач в ряде случаев химиотерапевтического лечения диссеминированного рака молочной железы.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, фактор клеточных потерь, скорость роста опухоли, химиотерапия.

English

The prognosis of the course of disseminated breast cancer using mathematical model of the balance of proliferation and cell loss factor

I.G. Terentiev, D.Med.Sc., Professor, Vice-Rector on Scientific Work, Head of the Department of Oncology, the Faculty of Doctors' Advanced Training¹;

S.S. Kuznetsov, D.Med.Sc., Professor, the Department of Pathological Anatomy¹; Head of the Department of Morbid Anatomy²;

K.V. Bazanov, PhD, Head of the 1st Oncology Department³

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod;

³Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to study the peculiarities of cell proliferation in breast cancer, cell loss factor, and the correlation of these values, and on the basis of the obtained quantitative parameters — to develop mathematical model showing the dynamics of tumour growth that enables to determine the periods of the highest sensitivity to the administered treatment and so to prognosticate chemotherapy effect.

Materials and Methods. There have been carried out clinical, morphological and morphometric examinations of 17 women with metastatic breast cancer aged 33–72 years. All the patients had previous radical mastectomy. All women have undergone chemotherapy, and 6 patients — radiotherapy on the area of postoperative scar and the areas of regional metastasis.

Results. There has been developed a mathematical model in which the tumour growth is considered as a complex balance between the divi-

Для контактов: Базанов Кирилл Владимирович, тел. моб. +7 951-919-99-40; e-mail: kirbaz@inbox.ru

sion and death of tumour cells. There have been analyzed the combination of the parameters of proliferative cell activity and cell loss in which a maximum effect in cytoreductive treatment is possible to be achieved. And there have been discussed the failure origin in a number of cases in chemotherapeutic treatment of disseminated breast cancer.

Key words: metastatic breast cancer, cell loss factor, tumour growth rate, chemotherapy.

В Российской Федерации ежегодно диагностируется около 50 000 новых случаев рака молочной железы (РМЖ), и каждый год от его диссеминации умирают приблизительно 30 000 женщин — больше, чем от любого другого рака [1]. Это самая распространенная причина смерти женщин в возрасте от 35 до 54 лет [2]. Из-за ежегодного роста количества случаев заболевания и неутешительных результатов существующих методов лечения проблема изучения раковых опухолей молочных желез и поиска путей оптимизации существующих способов терапии пациенток остается одной из актуальных в онкологии.

Известно, что диссеминированный РМЖ — это неизлечимое заболевание, где прогрессирование опухоли служит ведущей непосредственной причиной смерти пациенток. Однако отмечается очень большая вариабельность в скорости клинической прогрессии опухоли [3]. Зарегистрировано много случаев, когда пациентки с диссеминированным РМЖ живут годами (получая или не получая противоопухолевое лечение). Много также примеров бурного прогрессирования опухолевого процесса на фоне самого современного и интенсивного лечения. Таким образом, остается открытым вопрос о прогнозе поведения опухоли, темпах ее прогрессии, сроках метастазирования. Какие характеристики новообразования могут быть достоверно использованы при ответе на этот вопрос, до сих пор не выяснено. Определение степени дифференцировки опухоли, ее гормонального статуса, Her2/neu-статуса и других параметров позволяет лишь с большей или меньшей степенью вероятности отнести данный случай к той или иной прогностической группе.

Мы полагаем, что прогноз течения заболевания напрямую может зависеть от двух факторов: скорости роста диссеминированных опухолей, с одной стороны, и их чувствительности к противоопухолевой терапии (в первую очередь химиотерапии) — с другой.

Известно, что темпы роста опухоли определены балансом между делением клеток и их гибелью [4, 5]. Считается, что в среднем без всякого лечения в опухоли гибнет до 98–99% раковых клеток [1, 2], а оставшихся 1–2% элементов хватает, чтобы обеспечить ее рост. Следовательно, введение цитостатиков с учетом периодов наименьшего содержания в новообразовании пролиферирующих или потенциально готовых к пролиферации опухолевых клеток позволяет в той или иной степени сместить баланс в сторону регрессии опухоли и тем самым повысить эффект терапии.

Цель исследования — изучить особенности пролиферации клеток карциномы молочной железы, фактор клеточных потерь, корреляцию этих показателей и на основе полученных количественных параметров разработать математическую модель, отражающую ди-

намику опухолевого роста, которая позволяет определить периоды наивысшей чувствительности опухоли к назначаемому лечению и тем самым сформулировать прогноз эффекта химиотерапии, что даст возможность планировать схему лечения пациенток с учетом индивидуальных особенностей новообразований. Представленные ниже итоги являются началом работы в этом направлении.

Материалы и методы. Обследовано 17 женщин с метастатическим РМЖ в возрасте от 33 до 72 лет. Стадии заболевания оценивались по системе TNM в диапазоне от T₁N₀M₀ до T₃N₂M₀. Всем пациенткам в свое время была выполнена радикальная мастэктомия. Все женщины получали химиотерапию. Шести пациенткам проводилась лучевая терапия на зону послеоперационного рубца и зоны регионарного метастазирования. У 15 женщин выявлены метастазы в области послеоперационного рубца размером от узла 5×7 мм до обширного распадающегося опухолевого инфильтрата 250×100 мм, охватывающего левую половину грудной стенки по типу «панциря». В двух случаях имели место солитарные метастазы в легочную ткань размерами от 13×13 до 21×16 мм. Период от момента радикальной операции до выявления исследуемых метастатических узлов составил от 4 до 150 мес («доклиническая история»). У пациенток иссекались метастатические узлы (при невозможности иссечения — бралась биопсия).

Объектом морфологического исследования послужил операционный материал от пациенток с 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 и онкобелка HER2/neu, индекс пролиферации путем определения экспрессии антигена Ki-67, гормональный статус).

Основу морфометрических исследований составили количественные способы определения параметров методами «точечного» счета и «полей», разработанные Г.Г. Автандиловым (1990). 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 неактивных опухолевых элементов.

Полученные числовые данные подвергались статистической обработке согласно правилам медицинской статистики.

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.

Теоретическим фундаментом для построения модели послужила гипотеза о «естественной истории рака молочной железы» (natural history of breast cancer), дающая представление о динамике роста и развития раковой опухоли в молочной железе [1, 2]. Количественные морфологические данные вводились в разработанную на базе модели программу. На выходе получали экспоненциальную кривую потенциального роста опухоли в «доклинический период» для обследуемого больного. Зная фактический рост опухоли, вычисляли процент клеточных потерь. В последующем, курируя обследуемую пациентку и наблюдая уже «клиническую историю метастатического рака молочной железы», анализировали реакцию опухоли на лечение цитостатиками.

Результаты и обсуждение. При анализе полученных данных (см. таблицу) неожиданным кажется наличие очень высокой пролиферативной активности в трех случаях (у пациенток №№3, 5 и 9), когда метастазы возникли соответственно через 137, 115 и 150 мес

после радикальной операции. За длительный период роста во всех трех случаях метастазы достигли фактического размера менее 1 см³. Это может быть обусловлено только очень высоким уровнем клеточных потерь (во всех трех случаях более 99,99%). Согласно нашим расчетам, именно в этом случае можно ожидать хорошего отклика на проведение лечения цитостатиками. Опухоль в подобных случаях буквально балансирует между регрессией и ростом. В данном случае несколько курсов лечения цитостатиками легко могут сместить этот баланс в сторону регрессии опухоли.

Стоит также рассмотреть обратный клинический пример. Больная А., 47 лет, в таблице представлена под №10. В октябре 2009 г. выполнена радикальная мастэктомия по поводу рака правой молочной железы T₃N₂M₀. Гистология показала низкодифференцированную инфильтрирующую протоковую карциному. В двух лимфоузлах — метастазы опухоли. При иммуногистохимическом исследовании выявлена гиперэкспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону. Белок Her2/neu не экспрессировался. Проведено три курса адьювантной химиотерапии препаратами таксанового ряда (по схеме АТ). На фоне химиотерапии отмечен бурный рост метастатической опухоли. На фотографии (рис. 1), которая сделана в феврале 2010 г., через 5 мес после радикальной операции, виден распадающийся обшир-

Количественные характеристики морфологических и потенциальных особенностей метастазов рака молочной железы

Порядковый номер больной	Начальная стадия	Период от радикальной операции до выявления метастаза, мес	Число митозов среди клеток опухоли, %	Число клеток, экспрессирующих Ki-67, %	Приблизительный объем метастаза, мм ³	Приблизительное число клеток в метастазе*	Потенциальное число клеток в опухоли при отсутствии фактора клеточных потерь**	Клеточные потери, %
1	T ₂ N ₀ M ₀	12	3	12	1687,0	1,68E+09	1,10E+11	98,47
2	T ₁ N ₀ M ₀	23	14	16	196,0	1,96E+08	7,00E+34	99,99
3	T ₁ N ₀ M ₀	137	16	43	600,0	6,00E+08	2,40E+13	99,99
4	T ₂ N ₁ M ₀	37	15	17	44 000,0	4,40E+10	9,00E+11	95,11
5	T ₂ N ₀ M ₀	115	15	38	171,0	1,71E+08	2,40E+33	99,99
6	T ₂ N ₁ M ₀	20	1	0	256,0	2,56E+08	4,30E+09	94,05
7	T ₂ N ₂ M ₀	11	3	7	171,0	1,71E+08	2,30E+10	99,25
8	T ₂ N ₀ M ₀	84	14	45	13 500,0	1,35E+10	4,50E+11	97
9	T ₂ N ₀ M ₀	150	25	60	87,0	8,70E+07	1,60E+30	99,99
10	T ₃ N ₂ M ₀	4	10	18	62 500,0	6,25E+10	5,90E+11	89,40
11	T ₃ N ₁ M ₀	29	30	40	40 000,0	4,00E+10	3,20E+26	99,99
12	T ₂ N ₁ M ₀	19	5	18	2688,0	2,69E+09	1,20E+11	97,75
13	T ₂ N ₁ M ₀	21	2	3	2250,0	2,25E+09	2,10E+10	89,28
14	T ₂ N ₀ M ₀	13	30	8	1098,0	1,09E+09	3,90E+13	99,97
15	T ₂ N ₂ M ₀	7	25	42	198,0	1,98E+08	2,30E+09	91,39
16	T ₂ N ₀ M ₀	86	16	15	500,0	5,00E+08	4,80E+19	99,99
17	T ₂ N ₀ M ₀	36	8	24	6000,0	6,00E+09	3,90E+11	98,46

* рассчитывается исходя из данных, что в 1 мм³ опухоли их находится примерно 10⁶; ** — количество клеток, которое гипотетически могло бы быть в метастазе при отсутствии фактора клеточных потерь. Здесь 1,68E+0,9 означает 1,68×10⁹ и т.д.

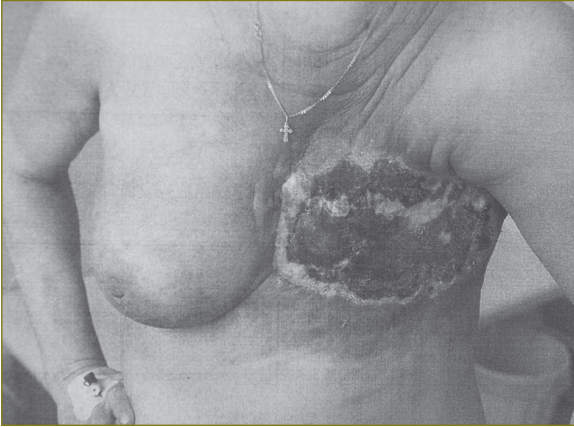


Рис. 1. Больная А., 47 лет. Бурный рост метастатического инфильтрата на грудной стенке на фоне химиотерапевтического лечения

ный метастатический инфильтрат, в виде «панциря» охватывающий правую половину грудной стенки. Очевидно, что опухоль химиорезистентна. В данном случае новообразование обладает относительно высоким пролиферативным потенциалом (10% клеток опухоли находятся в состоянии митоза, еще 18% «готовятся» к делению). Но основная причина бурного роста опухоли и ее нечувствительности к химиотерапии — относительно низкое число клеточных потерь — всего 89,4%, что и обуславливает плохой прогноз для данной пациентки. Исходя из наших расчетов, быстро растущие опухоли с высокой пролиферативной активностью, у которых относительно низкий процент клеточных потерь, плохо поддаются лечению цитостатиками. Клеток-мишеней для химиопрепаратов в данном случае более чем достаточно. Курсы химиотерапии, безусловно, уничтожат определенное число пролиферирующих клеток. Однако времени в промежутках между курсами лечения для регенерации опухоли, учитывая ее высокий пролиферативный потенциал, более чем достаточно. В целом эти курсы химиотерапии существенного влияния на траекторию роста опухоли не окажут.

Рассмотрим еще один случай химиорезистентности опухоли на примере больной Ш. 50 лет (в таблице представлена под №1). В декабре 2009 г. по пово-

ду рака правой молочной железы $T_2N_0M_0$ выполнена радикальная мастэктомия по Маддену. Гистология показала низкодифференцированную протоковую карциному. В лимфоузлах метастазов нет. При иммуногистохимическом исследовании — рецепторы к эстрогену и прогестерону отрицательные, но выявлена гиперэкспрессия белка Her2/neu. Проведено четыре курса адъювантной химиотерапии по схеме АС и два курса по схеме АТ. В августе 2010 г. выявлен и иссечен метастаз около 1 см в диаметре в области послеоперационного рубца. Проведен курс лучевой терапии на послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования. После лечения отмечен рост метастатического инфильтрата в послеоперационном рубце (рис. 2, а, фотография сделана в ноябре 2010 г.). Больной проведено два курса химиотерапии по схеме «Навельбин+цисплатин». На фоне этих двух курсов отмечено продолжение роста опухоли (рис. 2, б). Следует отметить, что неблагоприятный прогноз в данном случае во многом обусловлен гиперэкспрессией белка Her2/neu. Сама опухоль обладала относительно высоким пролиферативным потенциалом (митозы — в 3%, экспрессия Ki-67 — в 12% всех опухолевых клеток). Фактор клеточных потерь в данном случае имеет умеренное значение — 98,47%. Логично было бы ожидать хорошего отклика на лечение цитостатиками при быстром опухолевом росте. Однако в случае с больной №1 мы фиксируем нечувствительность опухоли к лечению.

В рамках нашей модели до конца не ясно, как соотносятся высокие индексы Her2/neu с показателями пролиферативной активности опухоли и фактора клеточных потерь. Однако на практике даже при этом сочетании мы видим быстрый рост опухоли и ее резистентность к лечению цитостатиками и лучевой терапии.

Следующий пример — больная Ж., 47 лет (в таблице — №6). В июле 2008 г. перенесла радикальную мастэктомию по поводу рака правой молочной железы $T_2N_1M_0$. Гистология показала умереннодифференцированную карциному. В одном лимфоузле найден метастаз опухоли. При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что опухоль не экспрессирует рецепторы к эстрогену и ярко экспрессирует к прогестерону. Her2/neu-статус — негативный. В послеоперационном



Рис. 2. Рост метастатического инфильтрата в послеоперационном рубце у больной Ш. 50 лет: а — ноябрь 2010 г., после лучевой терапии; б — январь 2011 г., прогрессирование на фоне химиотерапевтического лечения

периоде проведены шесть курсов адъювантной химиотерапии по схеме CAF, курс лучевой терапии. В марте 2010 г. обнаружен и иссечен небольшой метастаз в послеоперационном рубце 8×8 мм. Исследование препарата показало, что пролиферативная активность опухоли очень низкая (митозов — 0–1%, Ki-67 — 0% клеток). При обработке данных в нашей программе получен также низкий фактор клеточных потерь — 94%. Эта пациентка относится к группе с относительно медленно растущими опухолями, с очень низким индексом пролиферации и относительно низким фактором клеточных потерь. Среди всего пула опухолевых клеток очень мал процент клеток-мишеней для лечения цитостатиками. Проведение химиотерапии у больных данной группы практически не оказывает никакого влияния на рост опухоли. На практике мы часто наблюдаем подобную картину при медленно растущих метастазах РМЖ, когда больные «успевают» получить до 20 и более курсов химиотерапии. Медленный рост опухоли принимается за стабилизацию процесса и ложно оценивается как успех в лечении.

Заключение. Установлено, что скорость роста и чувствительность опухоли к химиотерапии зависят не столько от гистологической формы опухоли, ее локализации и степени дифференцировки, сколько от баланса пролиферативной активности опухоли и фактора клеточных потерь. В ряде случаев в процессе лечения удается добиться клинического успеха, сместив этот баланс в сторону регрессии опухоли. В других случаях действие цитостатиков оказывается недостаточным для сдвига этого баланса, что, по-видимому, связано с отсутствием учета динамики изменения фактора клеточных потерь, в итоге имеет место продолжение роста опухоли на фоне лечения.

Изучение особенностей пролиферации клеток карцином молочной железы позволило на основе полученных количественных параметров разработать математическую модель, отражающую динамику опу-

холевого роста и позволяющую определить периоды наивысшей чувствительности опухоли к назначаемому лечению. Внедрение разработанной математической модели и компьютерной программы в практику онкологических учреждений может служить элементом высокотехнологической онкологической помощи пациентам и способствовать повышению эффективности лечения.

References

1. Grekh I.F. Vazhneyshie faktory voznikoveniya i razvitiya retsidivov i metastazov zlokachestvennykh opukholey. V kn.: *Metastazirovanie zlokachestvennykh opukholey* [Chief factors of appearance and development of recurrences and metastases of malignancies. In: Dissemination of malignant tumours]. Pod red. N.V. Lazareva, I.F. Grekha N.V. [Lazarev, I.F. Grekh (editors)]. Leningrad: Meditsina; 1971; p. 7–90.
2. Moiseenko V.M. «Estestvennaya istoriya» rosta raka molochnoy zhelezy. *Prakticheskaya onkologiya: izbrannye lektsii* [“Natural history” of breast cancer growth. Practical oncology: selected lectures]. Pod red. S.A. Tyulyandina, V.M. Moiseenko [S.A. Tyulyandin, V.M. Moiseenko (editors)]. Saint Petersburg; 2004.
3. Moiseenko M.V. *Kineticheskie osobennosti rosta raka molochnoy zhelezy i ikh znachenie dlya obosnovaniya rannego vyyavleniya i lecheniya*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Kinetic characteristics of breast cancer growth and their significance for substantiation of early detection and treatment. Abstract of Dissertation for the degree of Doctor of Medical Science]. Saint Petersburg; 1994.
4. Emanuel' N.M. *Kinetika eksperimental'nykh opukholevykh protsessov* [Kinetics of experimental tumour processes]. Moscow: Nauka; 1977; 419 p.
5. Henderson C., Harris J., Kinne D., Hellman S. Cancer of the breast. In: *Cancer. Principles and practice of oncology*. Ed. by V. DeVita et al. Philadelphia: J. Lippincott Company; 1989; p. 1197.