

# МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ РОСТА РЕЦИДИВНОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

УДК 616.348.001.57–006.6–033.2:615.28  
Поступила 23.05.2014 г.



**К.В. Базанов**, к.м.н., хирург-онколог 1-го онкологического отделения<sup>1</sup>;

**С.С. Кузнецов**, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии<sup>2</sup>;  
зав. патологоанатомическим отделением<sup>1</sup>;

**И.Г. Терентьев**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии ФПКВ, проректор по научной работе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский областной онкологический диспансер, Филиал №1, Н. Новгород, 603126,  
ул. Родионова, 190, корп. 5;

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Одной из главных проблем при назначении лекарственной терапии больным со злокачественными опухолями является отсутствие информации о характере чувствительности опухолевых клеток к химиопрепаратам (исходная неопределенность). Известно, что основная точка приложения химиопрепарата — делящаяся раковая клетка. Авторами разработана математическая модель, в которой опухолевый рост рассматривается как сложный баланс между делением и гибелью раковых клеток. Исследуются сочетания параметров пролиферативной активности клеток и клеточных потерь, при которых возможно добиться максимального эффекта в лечении цитостатиками. Анализируется эффективность адъювантной химиотерапии в плане профилактики рецидивов и метастазов колоректального рака.

**Ключевые слова:** рецидивный и метастатический колоректальный рак; кинетика роста; моделирование.

## English

## The Modeling of Recurrent and Metastatic Colorectal Cancer Growth Kinetics to Assess Chemotherapeutic Treatment Efficacy

**K.V. Bazanov**, PhD, Oncology Surgeon, 1<sup>st</sup> Oncology Department<sup>1</sup>;

**S.S. Kuznetsov**, D.Med.Sc., Professor, the Department of Pathological Anatomy<sup>2</sup>;  
Head of the Department of Morbid Anatomy<sup>1</sup>;

**I.G. Terentiev**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Oncology,  
the Faculty of Doctors' Advanced Training, Vice-Rector on Scientific Work<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Regional Oncological Hospital, Branch No.1, Rodionova St., 190, Block 5, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation, 603126;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation, 603005

One of the major problems in drug therapy administration in cancer patients is the lack of information on sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic agents (initial uncertainty). A dividing cancer cell is known to be the primary point of chemotherapeutic agent application. The authors have developed a mathematical model, where tumor growth is considered as a complex balance between cancer cell division and death. There have been studied the combinations of parameters of proliferative activity of cells and cell death, when it is possible to reach maximum effect in cytostatic treatment. The efficacy of adjuvant chemotherapy in the prevention of colorectal cancer recurrences and metastases has been analyzed.

**Key words:** recurrent and metastatic colorectal cancer; growth kinetics; modeling.

**Для контактов:** Базанов Кирилл Владимирович, e-mail: bazanov.k@inbox.ru

В доказательной медицине с целью определения эффективности химиотерапевтического и лучевого лечения злокачественных новообразований используются статистические методы. «Золотым стандартом» среди методов статистического исследования является метод Каплана–Мейера [1–3], когда сравниваются кривые безрецидивной выживаемости больных с различными методами лечения [4, 5]. К примеру, две условные группы больных имеют одну локализацию злокачественных новообразований. Больным 1-й группы проведены хирургическое лечение и адъювантная химиотерапия, больным 2-й группы — только хирургическое лечение (рис. 1).

При сопоставлении и анализе двух математических зависимостей (красной и синей кривых) очевидно преимущество в эффективности методов лечения, примененных к больным 1-й группы. Разрыв медиан выживаемости в данном случае составляет 10 мес, а пятилетняя выживаемость в 1-й группе примерно на 20% выше, чем во 2-й. На первый взгляд результаты — впечатляющие. Но анализ показывает, что лечение дало долговременный эффект лишь в одном случае из пяти. Очевидно также, что при решении вопроса о назначении дорогостоящего адъювантного лечения конкретному больному данный метод не может помочь в ответе на вопрос: какова гарантия, что больной 1-й группы попадет именно в эти 20% выживших, а не в 70% больных с неблагоприятным исходом и не в 10% выживших больных, которым не назначалось дополнительного лечения.

Параболический характер кривой Каплана–Мейера в большинстве случаев делает невозможным более детальный анализ эффективности лечения. Другими словами, анализируя статистические совокупности двух условных клинических групп, мы не можем сказать: каждый ли пациент 1-й группы прожил дольше аналогичного по клиническим параметрам члена 2-й группы либо существует определенный процент больных, чувствительных к адъювантному лечению, за счет которого и достигается разница в результатах лечения. Если возможны оба описанных варианта, то встает следующий вопрос: в какой степени каждый из этих вариантов влияет на увеличение выживаемости всей статистической совокупности 1-й группы.

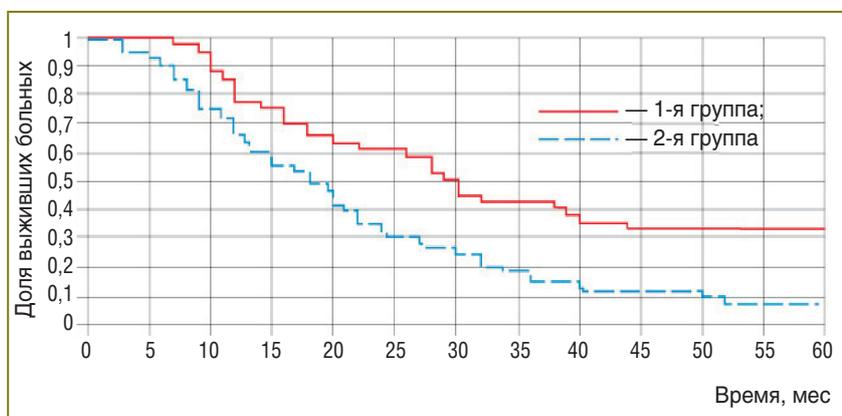


Рис. 1. Пример кривой Каплана–Мейера

На первый взгляд, для ответа на поставленные вопросы необходимо исследовать и сопоставить данные о больных с благоприятными исходами 1-й и 2-й групп. Основное количество исследований в этой области проведено именно таким путем [6, 7]. В нашей работе мы целенаправленно исследовали больных с неблагоприятными исходами. Мы попытались проанализировать динамику развития опухолевого процесса больных с рецидивными и метастатическими опухолями, получавших или не получавших различные виды лечения. Появление рецидивов и метастазов опухолей, как правило, ведет к неблагоприятному исходу [8].

С математической точки зрения кривая параболического характера Каплана–Мейера является производной совокупности параболических кривых роста опухолей всех членов статистической группы. Увеличиваясь с разной скоростью в размерах по экспоненте за счет удвоения раковых клеток, различные опухоли в разные сроки достигают критической массы, которая несовместима с жизнью организма. Последовательно выстраиваясь на графике по оси ординат сверху вниз, эти сроки и составляют кривую выживаемости Каплана–Мейера.

Динамика роста опухоли есть результат очень сложного баланса между делением клеток и их гибелью. Мы отдаем себе отчет, что в реальности опухоль никогда не достигает своих рассчитанных потенциальных размеров. Причина этого — фактор клеточных потерь [9].

Мы целенаправленно взяли для изучения рецидивные и метастатические опухоли. Преимущество этого выбора в том, что на определенном отрезке времени мы знаем реальную скорость роста опухоли. Это позволяет скорректировать модель потенциального роста опухоли, более точно определить баланс между делением клеток и их гибелью. Имея количественные данные о лекарственном патоморфозе опухоли, с помощью такой модели можно оценить влияние химиотерапии на опухолевый рост.

**Цель исследования** — определить, при каких морфологических параметрах рецидивных и метастатических опухолей терапевтическое лечение (химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия) оказывает максимальное воздействие на рост опухоли, и выявить, в каких случаях ожидаемый эффект примененного лечения будет близок к нулю.

**Материалы и методы.** На базе кафедры патологической анатомии Нижегородской государственной медицинской академии проводили морфологическое исследование 36 пациентов с рецидивным и метастатическим колоректальным раком. Изучали как полностью удаленные опухоли, так и биопсийный материал (при невозможности или нецелесообразности удаления рецидивной и метастатической опухоли). В каждом случае определялись следующие параметры паренхимы опухоли:

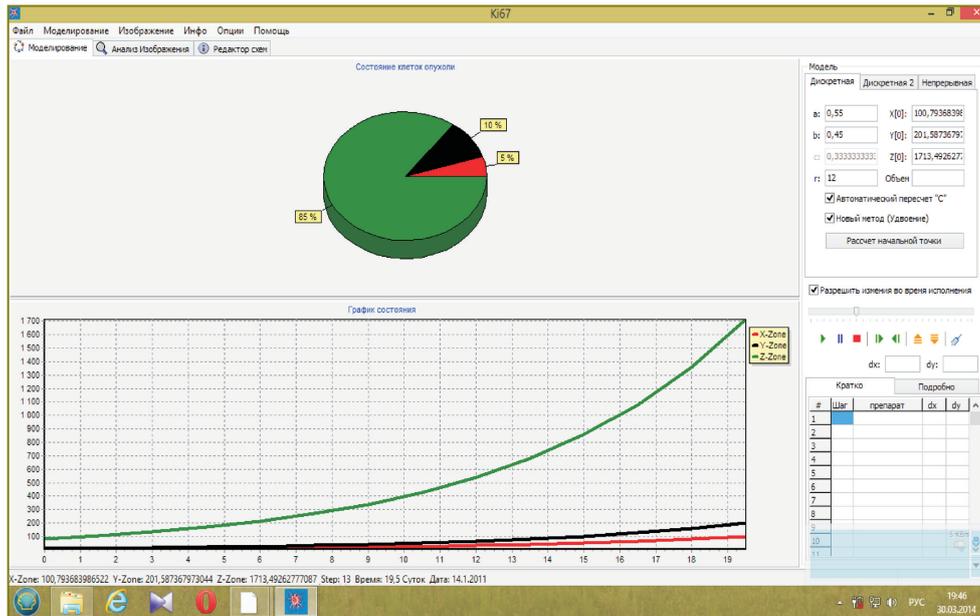


Рис. 2. Интерфейс программы

- процент клеток, находящихся в митозе;
- процент патологических митозов;
- процент пролиферативно активных раковых клеток — в этих клетках идут процессы подготовки к делению;
- процент раковых клеток, находящихся в фазе покоя и не собирающихся в ближайшее время делиться;
- процент раковых клеток с необратимыми изменениями.

Совместно с сотрудниками кафедры математики Нижегородского университета им Н.И. Лобачевского была разработана модель роста рецидивных и метастатических опухолей. В модели учитывается динамический баланс между делящимися клетками (процент жизнеспособных раковых клеток в митозе) и гибнущими клетками (совокупность параметров: процент клеток в апоптозе, процент патологических — нежизнеспособных — митозов, процент клеток с необратимыми изменениями).

Все клетки паренхимы опухоли согласно данной модели рассматриваются в трех состояниях: митоза, фазы покоя и подготовки к митозу. Опухоль растет за счет удвоения клеток во время митоза и одновременно уменьшается за счет клеточных потерь (патологические митозы, нежизнеспособные клетки с критическими повреждениями структуры, фактор апоптоза клеток). Очевидно, что в данном случае процессы пролиферации преобладают над процессами гибели клеток. Только в этих условиях опухоль обладает потенцией к росту. Когда преобладают процессы гибели клеток, опухоль, как правило, регрессирует на доклинической стадии и не доступна для исследования. Исключение составляют опухоли, положительно среагировавшие на терапевтическое лечение.

На основе этой модели создана компьютерная программа, позволяющая построить экспоненциальную кривую роста опухоли, рассчитать скорость роста опу-

холи (время удвоения опухоли), фактор клеточных потерь (рис. 2).

Основным прогностическим критерием, на наш взгляд, является скорость роста опухоли (с учетом экспоненциального характера кривой роста опухоли за счет удвоения клеток вычисляется в периоде удвоения объема опухоли, в нашем исследовании — в сутках). Очевидно, чем выше скорость роста опухоли (меньше количество суток, необходимое для удвоения), тем хуже прогноз. Математически при полном излечении время удвоения опухоли должно стремиться к бесконечности. В наших исследованиях время удвоения опухоли находилось в диапазоне от 1,5 сут (быстрорастущие саркомы, когда после радикального иссечения опухоли буквально через 2 мес больные вновь обращались с жалобами на наличие опухолевого узла размерами до 15 см) до 160 сут (метастазы колоректального рака, появившиеся через 8 лет после радикальной операции). Анализ только одних показателей пролиферации клеток паренхимы опухоли не дает ответа на вопрос, почему в одних случаях опухоль растет медленно, а в других быстро. С помощью программы мы в каждом индивидуальном случае рассчитываем (ФКП). ФКП в нашем исследовании — процент раковых клеток, гибнущих во время каждого цикла удвоения. Именно этот показатель в основном и определяет скорость роста опухоли (в значительно большей степени, чем показатели пролиферации). При быстрорастущих опухолях он составляет 30–50%. Объем опухоли удваивается при этом в течение 1,5–5 сут. При медленно растущих опухолях ФКП составляет 95–99%. 1–5% остальных (выживших) раковых клеток, как правило, хватает, чтобы обеспечить медленный рост опухоли. Клинически рецидив опухоли может быть выявлен через годы после первой операции.

**Результаты и обсуждение.** В таблице представлены результаты математической обработки данных

цитометрии 36 пациентов с рецидивным и метастатическим колоректальным раком. 18 больных (1-я группа) получали терапевтическое лечение после операции (15 человек — различные схемы химиотерапии, 3 — лучевую терапию), 18 больных (2-я группа) не получали ни-

какого лечения за период после радикальной операции и до выявления рецидива или метастаза опухоли.

При сравнении показателей патоморфоза опухолей (процент патологических митозов плюс процент клеток паренхимы опухоли с необратимыми изменениями)

**Соотношение данных цитометрии с признаками кинетического роста опухоли**

Схемы лечения	Патологические митозы, %	Клетки с необратимыми изменениями, %	Время удвоения опухоли, сут.	ФКП, %
1-я группа				
Лучевая терапия 40 Гр	40,00	6,00	12,57	76,71
Лучевая терапия 40 Гр	45,00	19,00	33,17	78,96
Лучевая терапия 40 Гр	7,00	4,00	30,56	61,96
9 FOLFOX	7,00	10,00	13,86	36,72
8 Мейо + 12 XELOX	19,00	13,00	31,83	93,15
8 СР	9,00	10,00	162,5	98,66
7 Мейо	25,00	16,00	38,98	91,07
6 Мейо	16,00	19,00	20,07	93,54
6 Мейо	2,00	10,00	46,16	91,62
6 FOLFOX	5,00	7,00	21,67	92,31
5 FOLFIRI	18,00	16,00	4,838	46,95
5 Мейо	1,00	14,00	22,75	53,40
4 Мейо	3,00	5,00	38,42	87,04
4 Мейо	23,00	8,00	9,161	78,57
4 Мейо	30,00	22,00	9,1	85,33
4 Мейо	61,00	10,00	74,29	99,04
4 FOLFOX + 8 FOLFIRI + 2 XELOX	23,00	15,00	41,14	99,83
12 XELOX	25,00	23,00	9,949	70,45
2-я группа				
Лучевая терапия 40 Гр	1,00	12,00	78,64	93,68
Лучевая терапия 40 Гр	20,00	17,00	57,35	95,33
Лучевая терапия 40 Гр	9,00	8,00	16,55	85,88
9 FOLFOX	4,00	10,00	7,82	49,64
8 Мейо + 12 XELOX	9,00	13,00	3,854	34,31
8 СР	25,00	16,00	7,65	53,65
7 Мейо	4,00	12,00	19,75	53,84
6 Мейо	16,00	16,00	18,43	78,90
6 Мейо	60,00	5,00	31,45	63,06
6 FOLFOX	24,00	14,00	24,08	91,47
5 FOLFIRI	10,00	19,00	17,26	77,38
5 Мейо	55,00	9,00	104	96,60
4 Мейо	45,00	11,00	88,17	96,71
4 Мейо	55,00	7,00	3,698	47,50
4 Мейо	40,00	10,00	9,087	28,00
4 Мейо	40,00	13,00	22,17	93,92
4 FOLFOX + 8 FOLFIRI + 2 XELOX	29,00	3,00	26,52	74,26
12 XELOX	6,00	5,00	31,92	63,60

пациентов обеих групп эффективность проведенного терапевтического лечения не очевидна. Среднее арифметическое патологических митозов пациентов 1-й группы (19,94%) даже меньше, чем аналогичный показатель 2-й группы (25,11%). Среднее арифметическое доли клеток с необратимыми изменениями в клинических группах статистически значимо практически одинаково — 12,16% (1-я группа) и 11,11% (2-я группа).

Однако средняя скорость роста опухолей больных, получавших терапевтическое лечение, ниже (среднее время удвоения опухоли — 37,38 сут), чем у пациентов 2-й группы (среднее время удвоения опухоли — 31,27 сут).

Среднее значение показателя фактора клеточных потерь у 1-й группы — 80,94%, у 2-й — 72,44%.

На основании этого можно сделать предварительный вывод, что химиотерапия или лучевая терапия в послеоперационном периоде у больных с колоректальным раком в некоторой степени улучшают прогноз.

Для того чтобы ответить на основной вопрос нашего исследования, — определить, при каких морфологических параметрах рецидивных и метастатических опухолей терапевтическое лечение оказывает максимальное воздействие на рост опухоли — необходимо для начала изучить баланс опухолевого роста во 2-й группе (рис. 3).

На рис. 3 мы расположили 18 клинических случаев в виде графиков показателей как опухолевого роста, так и клеточных потерь для больных, не получавших терапевтического воздействия на опухоль после операции. Все случаи расположены снизу вверх в порядке увеличения времени удвоения опухоли. Правая половина каждого графика (больше нуля) состоит из суммы морфологических параметров паренхимы опухоли (таких как процент митозов, процент пролиферативно-активных опухолевых клеток, процент клеток в покое и др.) и характеризует, на сколько увеличивается опухоль во время каждого цикла. Левая половина каждого графика (голубой сектор) — фактор клеточных потерь меньше нуля — аналогичным образом характеризует, на сколько опухоль уменьшается во время каждого цикла. Самые нижние графики составлены для пациентов с быстрорастущими опухолями. Время удвоения опухоли — до 10 сут. На графиках видно, что данные опухоли обладают высокой пролиферативной активностью (совокупность митотического индекса и пролиферативного индекса — красный и желтый сек-

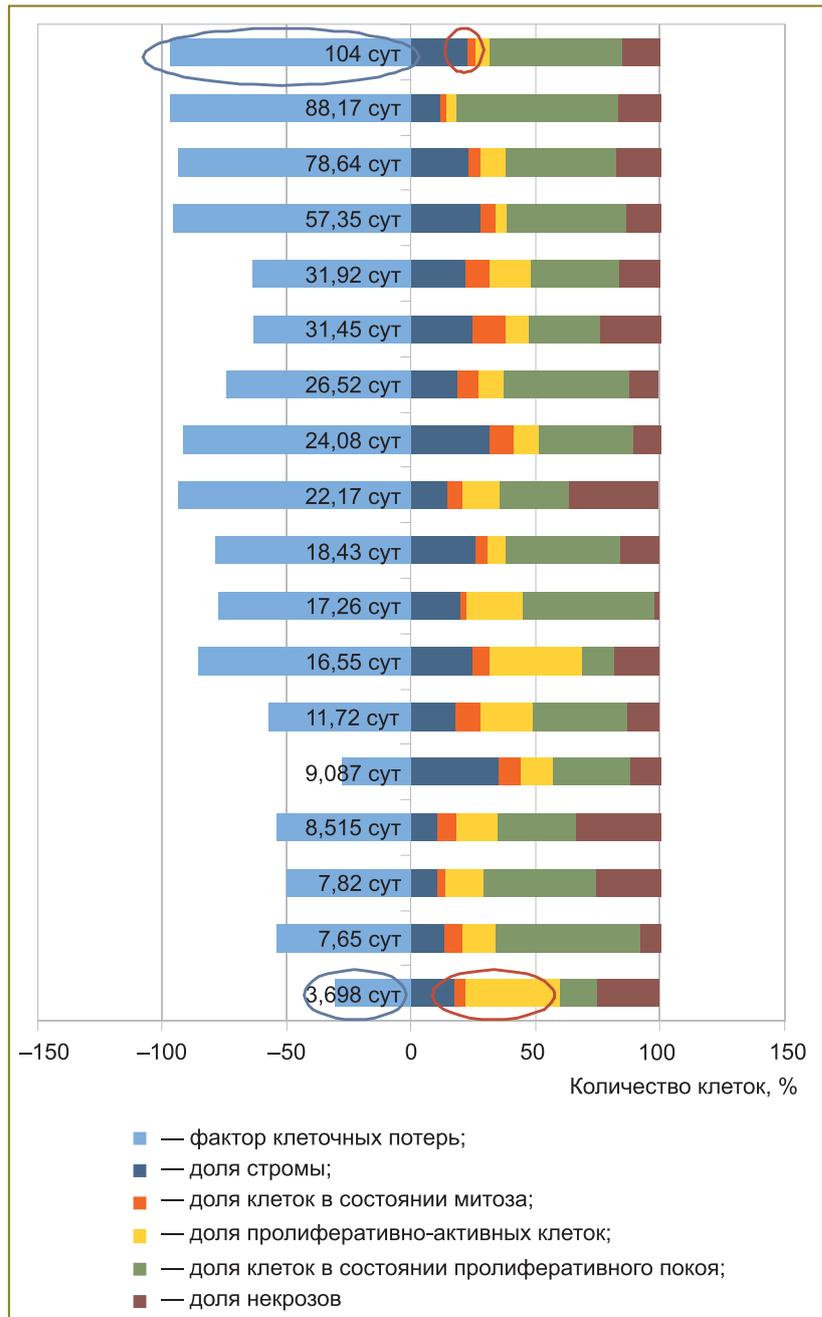
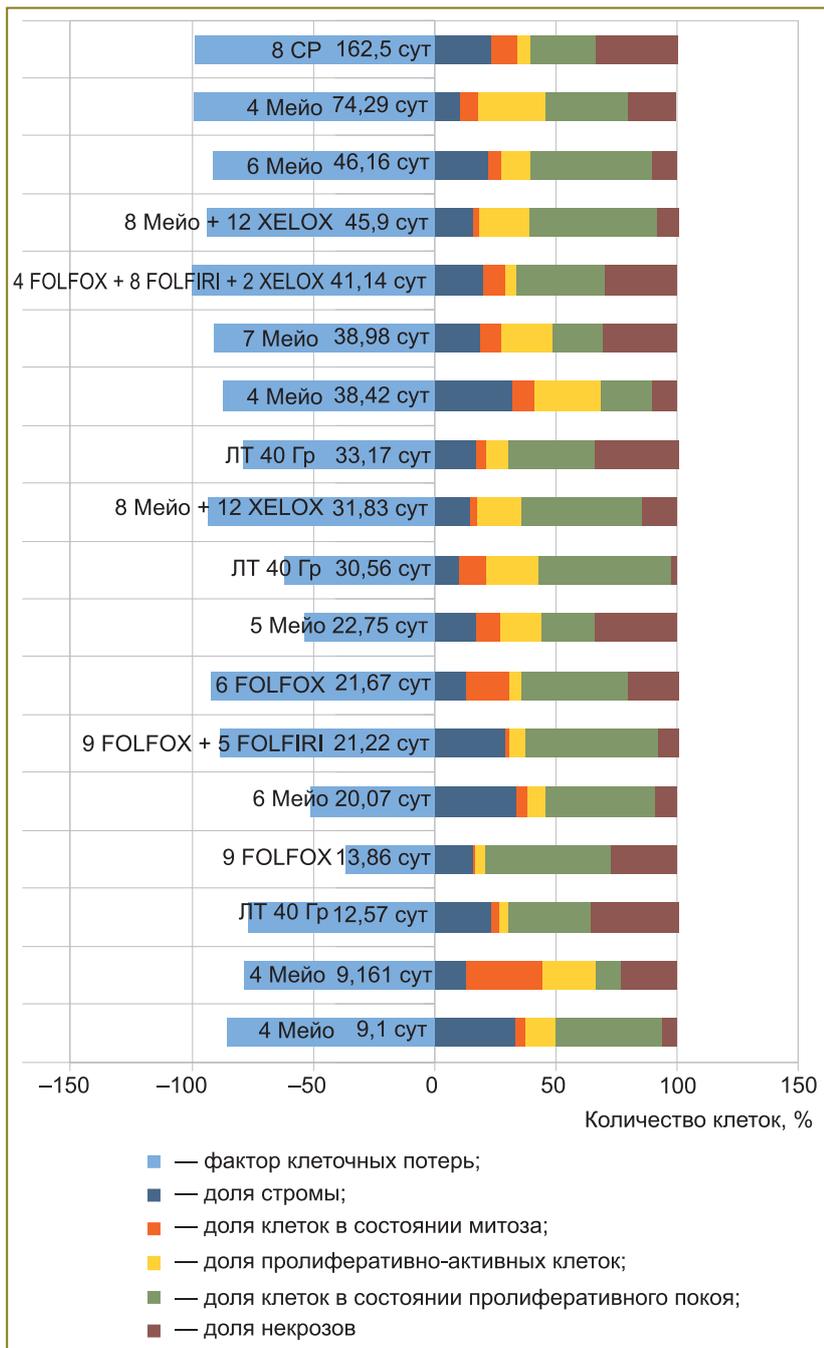


Рис. 3. Цитометрические и кинетические характеристики опухолей пациентов, не получавших дополнительного лечения

тора графиков, обведены красным овалом). Кроме того, обращают на себя внимание сравнительно низкие показатели ФКП. Баланс в этих случаях резко сдвинут в пользу пролиферации, опухоль быстро растет. На верхних графиках представлены пациенты с медленно растущими опухолями. Сочетание низких показателей пролиферации с высокими параметрами ФКП (до 98–99%) существенно замедляет рост опухоли. Время удвоения опухоли на 4 верхних графиках — от 57 до 104 сут.

Теперь рассмотрим совокупность таких же графиков 1-й группы (рис. 4).



**Рис. 4.** Цитометрические и кинетические характеристики пациентов, получавших дополнительное лечение. ЛТ — лучевая терапия

Они также расположены снизу вверх в порядке убывания скорости роста опухоли. Кроме времени удвоения опухоли подписаны схемы проведенного терапевтического лечения. Графики показывают, что наилучших результатов (наибольшее время удвоения опухоли — 162 сут) при назначении химиотерапии и лучевой терапии удалось добиться в тех случаях, когда сравнительно высокая пролиферативная активность опухоли (процент митозов 10%, имелось много клеток-мишеней для цитостатиков или ионизирующего излучения) сочеталась с высокими показателями ФКП (97–99%). Главное

отличие от графиков 2-й группы состоит в том, что там верхние ряды занимают пролиферативно малоактивные опухоли.

Эффективность лечения начинает заметно снижаться сверху вниз при снижении ФКП. Нижние ряды занимают сравнительно малоактивные в пролиферативном плане опухоли — сравнительно мало клеток-мишеней для проводимого лечения (исключение составляет 2-я линия снизу).

На графиках 2-й группы самые быстрорастущие опухоли — это клетки с высокими пролиферативными индексами и низким ФКП.

Стоит отметить, что мы не наблюдали зависимости эффективности лечения от схемы примененной химиотерапии и количества проведенных курсов. Так, больные, получавшие наиболее простую схему химиотерапии по Мейо, занимают как две последние позиции, так и 2-ю и 3-ю строки сверху. Так же по разным, удаленным друг от друга линиям разбросаны больные, получавшие лучевую терапию. По нашим данным не отмечено особого прогресса при назначении дорогостоящих схем (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX).

**Заключение.** Разработанная модель оценки эффективности адъювантной терапии наглядно показала, что скорость роста и чувствительность опухоли к химиотерапии зависят от баланса пролиферативной активности опухоли и фактора клеточных потерь. Наилучшего эффекта от проводимой адъювантной химиотерапии и послеоперационной лучевой терапии удается добиться в тех случаях, когда сравнительно высокие показатели митотической активности опухоли сочетаются с высокими значениями фактора клеточных потерь. Во всех остальных случаях успех от проведения профилактического терапевтического лечения после радикальных операций — сомнителен.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

**Литература**

1. Cassidy L.D. Basic concepts of statistical analysis for surgical research. J Surg Res 2005; 128(2): 199–206, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2005.07.005>.
2. Davis C.S. Statistical methods of the analysis of repeated measurements. New York: Springer-Verlag; 2002; 744 p.

3. Katz M.H. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003; 138(8): 644–650, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00012>.

4. Bland J.M., Altman D.G. Survival probabilities (The Kaplan–Meier method). *BMJ* 1998; 317(7172): 1572, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1572>.

5. Royston P., Parmar M.K., Altman D.G. Visualizing length of survival in time-to-event studies: a complement to Kaplan–Meier plots. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2): 92–97, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djm265>.

6. Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 2002; 3(2): 75–82, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00648-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00648-4).

7. Folprecht G., Köhne C.H. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology* 2004; 66(1): 1–17, <http://dx.doi.org/10.1159/000076329>.

8. Fuchs C.S., Marshall J.L., Mitchell E., et al. A randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4779–4786, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3357>.

9. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. В кн.: Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. М., 2004; с. 22.

## References

1. Cassidy L.D. Basic concepts of statistical analysis for surgical research. *J Surg Res* 2005; 128(2): 199–206, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2005.07.005>.

2. Davis C.S. *Statistical methods of the analysis of repeated measurements*. New York: Springer-Verlag; 2002; 744 p.

3. Katz M.H. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003; 138(8): 644–650, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-8-200304150-00012>.

4. Bland J.M., Altman D.G. Survival probabilities (The Kaplan–Meier method). *BMJ* 1998; 317(7172): 1572, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.317.7172.1572>.

5. Royston P., Parmar M.K., Altman D.G. Visualizing length of survival in time-to-event studies: a complement to Kaplan–Meier plots. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(2): 92–97, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djm265>.

6. Adlard J.W., Richman S.D., Seymour M.T., Quirke P. Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 2002; 3(2): 75–82, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00648-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00648-4).

7. Folprecht G., Köhne C.H. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. *Oncology* 2004; 66(1): 1–17, <http://dx.doi.org/10.1159/000076329>.

8. Fuchs C.S., Marshall J.L., Mitchell E., et al. A randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4779–4786, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3357>.

9. Moiseenko V.M. “Estestvennaya istoriya” rosta raka molochnoy zhelezy. V kn.: *Prakticheskaya onkologiya: izbrannye lektsii* [Natural history of breast cancer growth. In: *Practical oncology: selected lectures*]. Pod red. Tyulyandina S.A., Moiseenko V.M. [Tyulyandina S.A., Moiseenko V.M. (editors)]. Moscow, 2004; p. 22.