

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-006:616-053.3/7

ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ РОСТА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ РЕЦИДИВЕ

Федоров Е. В., Ким А. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ким Александр Вонгиевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: kimoza@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.10.2023
и принята к печати 31.10.2023.

РЕЗЮМЕ

Проблему лечения детей с рецидивом церебральных опухолей невозможно решить без эффективного прогнозирования повторного бластоматозного роста. Основным вопросом будет, помимо возможных рисков рецидива опухоли, когда по времени следует ожидать повторный рост новообразования? Одним из вероятных путей в решении этой проблемы, на наш взгляд, является изучение кинетики роста опухолей и создание на ее основе математической модели. Цель исследования — проанализировать кинетические особенности продолженного роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей после хирургического лечения. В исследование включены результаты МРТ 32 пациентов в возрасте до 17 лет. Всем больным впервые проведена резекция опухоли головного мозга в отделении нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова). У всех пациентов выявлен рецидив/продолженный рост опухоли, а также доброкачественный характер новообразования, подтвержденный патоморфологически. Для построения кинетических кривых использованы волюмометрические показатели опухолей, полученные при виртуальном 3D-моделировании. В зависимости от гистотипа определялась скорость роста опухоли по формуле: $v = (V_T - V_O)/T$, и проводилась графическая оценка изменений объема новообразования — построение кинетических кривых. Далее выявлены наиболее типичные кинетические кривые для каждого гистологического типа доброкачественных нейроэпителиальных опухолей.

Ключевые слова: детская нейроонкология, доброкачественные глиомы у детей, кинетика роста доброкачественных глиом у детей, рецидив опухоли головного мозга у де-

тей, скорость роста доброкачественных глиом, 3D-моделирование опухолей головного мозга.

Для цитирования: Федоров Е.В., Ким А.В. Особенности кинетики роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей при рецидиве. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(6):6-20. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-6-20. EDN: ELYQYH

GROWTH KINETICS OF BENIGN NEUROEPITHELIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN WITH RELAPSE

Fedorov E. V., Kim A. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kim Alexander V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kimoza@mail.ru

Received 16 October 2023; accepted
31 October 2023.

ABSTRACT

The problem of treating children with recurrent cerebral tumors cannot be solved without effective prediction of recurrent blastomatous growth. The main question will be, in addition to the possible risks of tumor recurrence, when should re-growth of the neoplasm be expected in time? In our opinion, one of the probable ways to solve this problem is to study the kinetics of tumor growth and create a mathematical model for it. The aim of the study was to analyze the kinetic features of the continued growth of benign neuroepithelial brain tumors in children after surgical treatment. The study included the results of an MRI of a 32 patients under the age of 17 years. All patients underwent brain tumor resection for the first time in the Department for Children Polenov Neurosurgical Institute (Almazov National Medical Research Centre). All patients had a relapse/continued tumor growth, as well as a benign nature of the neoplasm, which was confirmed pathomorphologically. To construct the kinetic curves, volumetric indicators of tumors obtained by virtual 3D-modeling were used. Depending on the histotype, the tumor growth rate was determined by the formula: $v = (V_T - V_O)/T$, and a graphical assessment of changes in the volume of the neoplasm was carried out — the construction of kinetic curves. Further, the most typical kinetic curves for each histological type of benign neuroepithelial tumors were identified.

Key words: growth kinetics pediatric low-grade gliomas, low-grade glioma growth rate, pediatric low-grade gliomas, pediatric neuro-oncology, recurrent brain tumors in children, 3D modeling of brain tumors.

For citation: Fedorov EV, Kim AV. Growth kinetics of benign neuroepithelial brain tumors in children with relapse. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(6):6-20. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-6-20. EDN: ELYQYH

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные нейроэпителиальные опухоли головного мозга у детей часто имеют вариативную динамику в клинической картине заболевания, в том числе это связано с характером их роста [1, 2]. Неоднократно в литературе сообщалось о том, что некоторые глиомы низкой степени злокачественности могут длительное время находиться в состоянии покоя, другие имеют постепенный медленный рост, помимо этого отмечаются случаи спонтанного регресса объема узла [3–5].

Для изучения динамических изменений биологических систем в последнее время все чаще применяется метод построения кинетических кривых, представляющий собой графическое изображение изменения некоторой величины F , которая характеризует развитие процесса во времени. При этом под величиной F понимают любое свойство изучаемой системы, которое может быть измерено, а результат представлен в виде числа для каждого заданного момента времени [6]. Данный метод применим и для изучения особенностей роста опухолей. Например, экспоненциальный тип прогрессии неоплазии и связанная с ним концепция времени удвоения клеточной популяции имеет, в том числе, клиническое значение. Для нейроэпителиальных опухолей наиболее распространенной является модель кривой Гомпертца, которая предполагает первоначально ускоренную динамику, но по мере роста опухоли время удвоения объема увеличивается из-за недостатка питательных веществ. Далее происходит гибель клеток, в связи с чем кривая роста становится линейной, а далее и вовсе достигнет фазы плато [5, 7, 8].

В большинстве случаев тотальная резекция опухоли приводит к стабилизации процесса с безрецидивным течением. Однако при невозможности радикальной хирургической интервенции, например, в связи с особенностями расположения узла, возникает необходимость динамического контроля за размерами остаточной патологической ткани и определения дальнейшей тактики ведения боль-

ного исходя из тенденции опухолевой прогрессии. Детальное изучение особенностей опухолевого роста, особенно при рецидиве, позволит прогнозировать возможные исходы и заблаговременно принимать адекватные коррекции в тактике ведения больного.

Данная работа является попыткой проанализировать кинетические особенности продолженного роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей после хирургического лечения. В качестве основного метода определения объема новообразования мы использовали прижизненные данные МРТ исследования опухоли с последующим виртуальным 3D-моделированием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты МРТ исследования 32 пациентов в возрасте до 17 лет. Всем больным впервые проведена резекция опухоли головного мозга в отделении нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А. Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова), в период с 2012 по 2019 гг. У всех пациентов выявлен рецидив/продолженный рост опухоли. Доброкачественный характер новообразования был подтвержден патоморфологическими методами исследования операционного материала.

Кинетика роста опухоли описывалась с использованием двух параметров: статического — определение объема опухоли путем построения виртуальной 3D-модели на момент исследования, и динамического — определение скорости роста опухоли, а также проводилось графическое построение кривых волюмометрических изменений.

Определение объема опухоли

Для определения волюмометрического показателя опухоли использовались системы полуавтоматического режима 3D-моделирования анатомических объектов InVesalius®, 3D-Slicer® на платформе Windows®. В процессе создания вир-

туальной 3D-модели выделен ряд основных этапов аппаратно-программного комплекса:

1. На первом этапе была сформирована база данных результатов изображений МРТ пациентов с опухолями головного мозга до операции, через 24–48 часов после вмешательства, далее в динамике через каждые 3–6–12 месяцев.

2. Второй этап включал в себя импортирование (загрузку) полученных 2D-изображений в используемое для 3D-моделирования ПО. В связи с тем, что опухоли разной гистологической природы имеют разную специфику визуализационного отклика на МР-изображениях, для сегментации отбирались режимы последовательностей с наиболее отчетливой визуализацией границ зоны интереса — опухоли.

3. Сегментация выполнялась в полуавтоматическом режиме, в связи с тем, что в настоящий момент не существует полностью автоматизированной системы, которая способна строго дифференцировать границы солидного компонента нейроэпителиальных опухолей от окружающей ткани головного мозга и других морфологических изменений онкологического процесса (перитуморозный отек, некрозы, кровоизлияния, кисты). Далее при помощи графического планшета проводилась ручная коррекция сегментации, отграничивая солидный компонент опухоли от окружающей ткани. После чего при помощи функции «создать поверхность» получили виртуальную 3D-модель опухоли (рис. 1).

4. Вычисление объема опухоли (в мм³, с дальнейшим переводом в см³) произведено ав-

томатическим подсчетом количества вокселей в зоне интереса.

Определение скорости роста опухоли и графическая оценка изменений объема опухоли в динамике

После определения волюмометрических показателей опухоли путем виртуального 3D-моделирования всей серии МР-снимков для каждого пациента выборки создавалась таблица измерений объема опухоли в динамике.

Далее определялась скорость роста опухоли по формуле:

$$V = (V_T - V_O) / T,$$

где V_T — конечный размер опухоли (см³); V_O — исходный размер опухоли (см³); T — промежуток времени (сут.).

Конечный размер опухоли (V_T) определялся по данным МР-исследования перед повторным лечением или в случае выжидательной тактики или смерти больного по данным последнего МР-исследования. Исходный размер опухоли (V_O) определялся по данным первого МР-исследования после первого хирургического лечения. Промежуток времени (T) рассчитывался путем вычисления разницы дат между МР-исследованиями, которые использовались для определения V_T и V_O в данном случае.

Визуальную оценку характера волюмометрических изменений опухоли проводили построением графической диаграммы с маркерами, используя данные таблицы измерений объема опухоли в динамике.

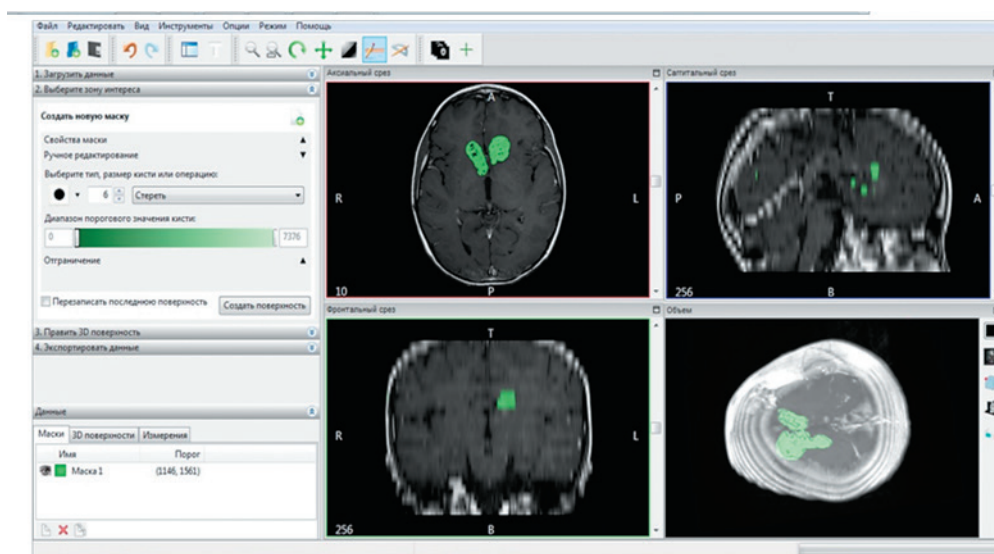


Рис. 1. Построение виртуальной 3D-модели опухоли

Figure 1. Building a virtual tumor 3D-model

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки пациентов

Из 32 пациентов, включенных в это исследование: 15 мальчиков (46,8 %) и 17 (53,2 %) девочек. Медиана возраста — 5 лет. В зависимости от патоморфологической природы новообразования было выделено 4 группы: пилоцитарные астроцитомы ($n = 15$), группа диффузных и олигодендроглиальных опухолей ($n = 8$), нейронально-глиальные опухоли ($n = 5$), пиломиксоидные астроцитомы ($n = 4$).

Кинетические кривые роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей:

1. Пилоцитарные астроцитомы

Для самой многочисленной гистологической группы нашего исследования были определены

наиболее типичные варианты гистологических кривых роста опухоли после хирургического лечения. В данной группе ни один из пациентов не проходил в послеоперационном периоде адъювантную терапию, в связи с этим кривые отражают рост опухоли после хирургического удаления без влияния агрессивной онкостатической терапии.

Вариант степенной кривой демонстрирует достаточно медленный прирост опухоли без резких скачков увеличения объема (рис. 2). На данном графике можно выделить начальную фазу роста — приближенная к плато, занимающая около 1/3 времени наблюдения, а затем фазу более выраженного увеличения объема опухоли. За 46 месяцев наблюдения данная опухоль увеличилась в 2,5 раза.

Также отмечались графики скорости роста пилоцитарной астроцитомы, напоминающие логистическую кривую. В данном наблюдении после

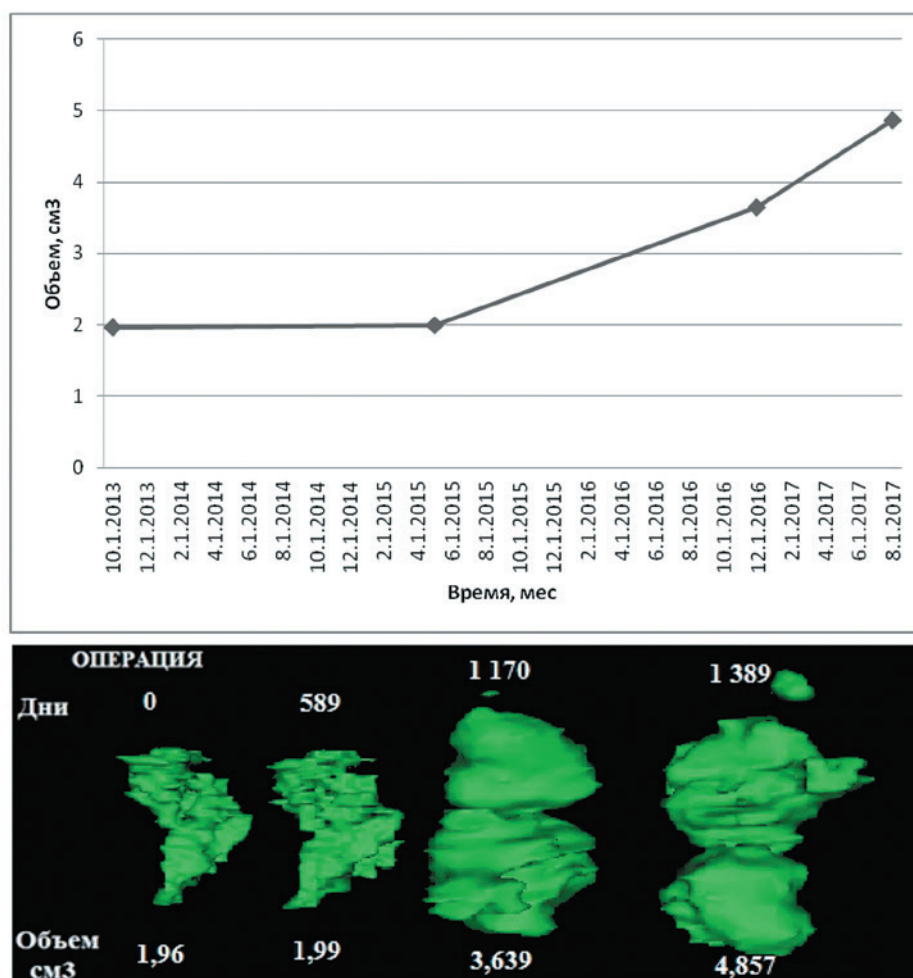


Рис. 2. Кинетическая кривая роста рецидива пилоцитарной астроцитомы и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 2. Kinetic growth curve of recurrent pilocytic astrocytoma and corresponding series of virtual 3D-models

хирургической интервенции отмечается относительно интенсивный рост опухоли, занимающий примерно $\frac{1}{2}$ всего времени. Максимальная скорость роста достигает «точки перегиба», после которой замедляется увеличение объема опухоли с переходом в плато. Такое прогрессивное замедление роста по мере увеличения размеров опухоли получило название «рост Гомпертца» (рис. 3). В представленном на графике случае за 15,5 месяца наблюдения опухоль увеличилась в 2,7 раза.

Также в нашей выборке пилоцитарных астроцитом имеется наблюдение замедления скорости роста опухоли после повторной хирургической субтотальной резекции. На представленной кривой (рис. 4) можно выделить два участка. Начальный участок отражает интенсивный рост опухоли — до момента ее повторного удаления. Средняя скорость роста на данном отрезке составила $0,07 \text{ см}^3/\text{сут}$. На втором участке кривой — по-

сле повторной операции, отмечается замедление темпов роста бластоматозной ткани в среднем до $0,01 \text{ см}^3/\text{сут}$, данный вариант ее прогрессии имеет черты степенной кривой и сопоставим с примером на рисунке 2.

Для пилоцитарных астроцитом средняя скорость роста составила $0,0006 \text{ см}^3/\text{сут}$.

2. Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли

Все пациенты, вошедшие в группу диффузных астроцитом и олигодендроглиальных опухолей, также проходили только хирургический этап лечения. Хочется отметить высокую вариабельность кинетических кривых роста опухолей данной гистологической группы. Несмотря на это, нам удалось выделить некоторые схожие формы кривых.

Представленный на рисунке 5 вариант кривой роста диффузной астроцитомы имеет преимуще-

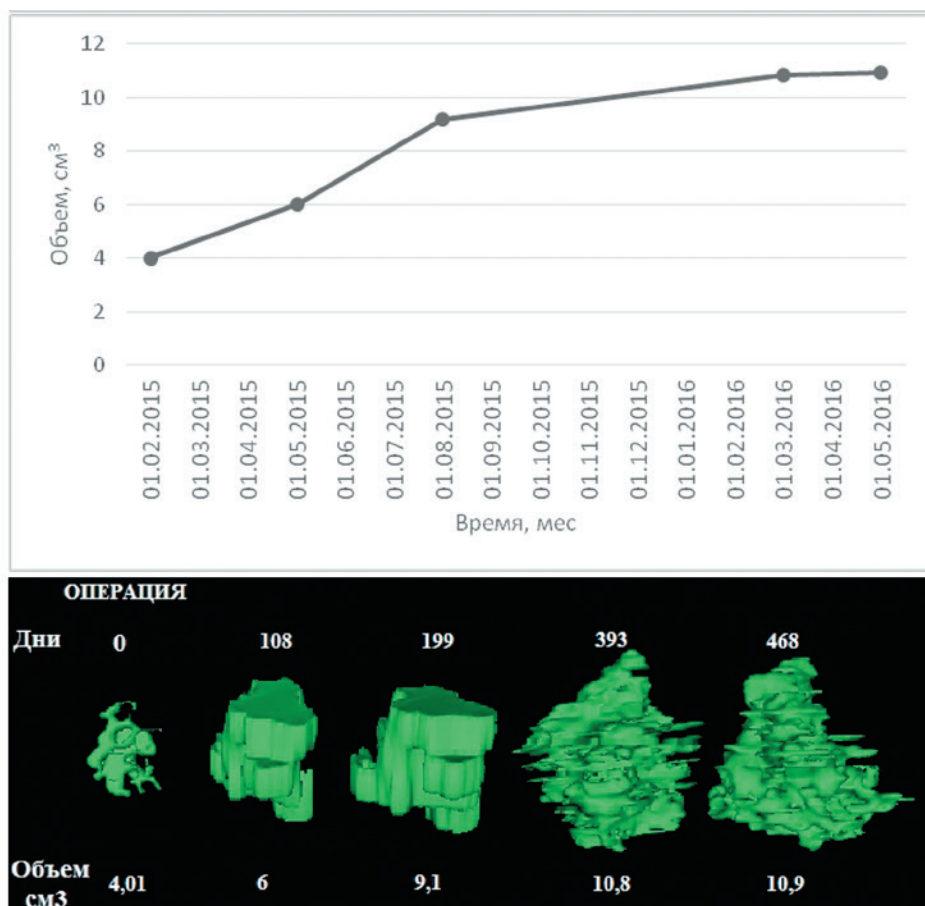


Рис. 3. Вариант кинетической кривой рецидива пилоцитарной астроцитомы по типу Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 3. A variant kinetic curve of the recurrence of pilocytic astrocytoma by the Gompertz type and the corresponding series of virtual 3D-models

ственно линейное возрастание объема опухоли на протяжении $\frac{3}{4}$ времени наблюдения. Такой характер роста кривой наблюдался в 3 случаях данной гистологической группы. Однако обращает на себя внимание регресс роста узла, на последнем измерении объема, что отмечается только в представленном случае. Данный вариант кинетической кривой имеет сходства с участком кривой модели Гомпертца. За весь период наблюдения представленного на кривой случая — 57 месяцев, опухоль увеличилась 2,3 раза, с учетом участка регрессии роста.

Для олигоастроцитом характерен вариант степенной кривой, с переходом в более крутой подъем скорости роста (рис. 6). На представленном графике $\frac{1}{2}$ времени наблюдения кривая имеет линейный характер с переходом «хвоста» в более интенсивное увеличение объема опухоли. В данном случае за 38 месяцев размер опухоли увеличился в 33 раза.

В одном случае у пациента из данной группы отмечена малигнизация опухоли.

На графике отображена кинетика роста опухоли в разные периоды времени по данным регулярных МРТ исследований (рис. 7). Первый сегмент отражает скорость опухоли до периода малигнизации, которая, по нашим расчетам, составляла $0,002 \text{ см}^3/\text{сут}$. После операции сохраняется плато в течение 4 месяцев, далее отмечается незначительный рост объема новообразования. Через 6 месяцев появляется «точка излома» кривой и дальнейший резко экспоненциальный рост (вероятный период злокачественной трансформации диффузной астроцитомы до высокой степени злокачественности). В этот период скорость роста опухоли увеличилась в 25 раз и достигла средних показателей роста высокозлокачественных опухолей — $0,1 \text{ см}^3/\text{сут}$.

В группе «диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли» средняя скорость роста составила $0,039 \text{ см}^3/\text{сут}$.

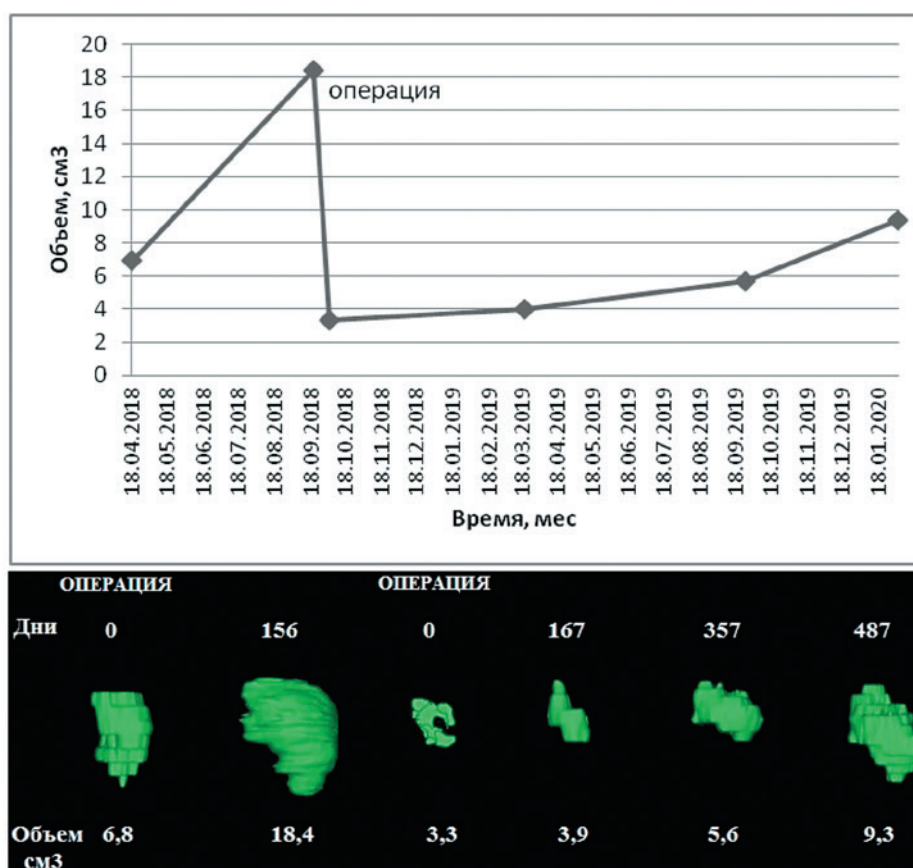


Рис. 4. График кинетической кривой замедления роста рецидива пилоцитарной астроцитомы после хирургического лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 4. Deceleration of the growth of recurrent pilocytic astrocytoma after surgical treatment and the corresponding series of virtual 3D-models

3. Нейронально-глиальные опухоли

В группе нейронально-глиальных опухолей также ни одному пациенту не проводился этап адъювантной терапии после удаления опухоли.

Среди нейронально-глиальных опухолей в большинстве случаев отмечался вариант кинетической кривой по типу участка функции Гомпертца (рис. 8), с постепенным снижением скорости увеличения объема опухоли. Однако проследить плато роста ни в одном наблюдении не удалось, в связи с необходимостью повторного хирургического лечения. Период наблюдения представленного на рисунке 8 случая составил 26 месяцев, за это время опухоль увеличилась в 1,8 раза.

В данной гистологической группе стоит отметить случай послеоперационного спонтанного регресса опухоли (рис. 9), с формированием единичного пика продолженного роста. За весь период наблюдения — 49 месяцев, объем опухоли умень-

шился в 2,2 раза, несмотря на отсутствие какой-либо противоопухолевой терапии.

Нейронально-глиальные опухоли, по нашим данным, имеют среднюю скорость роста $0,0003 \text{ см}^3/\text{сут.}$

4. Пиломиксоидные астроцитомы

В группе пиломиксоидных астроцитом один пациент проходил курс онкостатической терапии после повторного субтотального удаления опухоли. Кривые роста опухолей данного гистологического ряда не отличались высокой вариабельностью.

На графике кривой (рис. 10) пиломиксоидной астроцитомы после первичного удаления опухоли отмечается скачок ее роста, но за относительно длительный период, который составил в данном случае 17 месяцев. После повторной субтотальной резекции начата химиотерапия. На фоне комбинированного лечения отмечается «изолиния» — плато роста опухоли в течение 21 месяца.

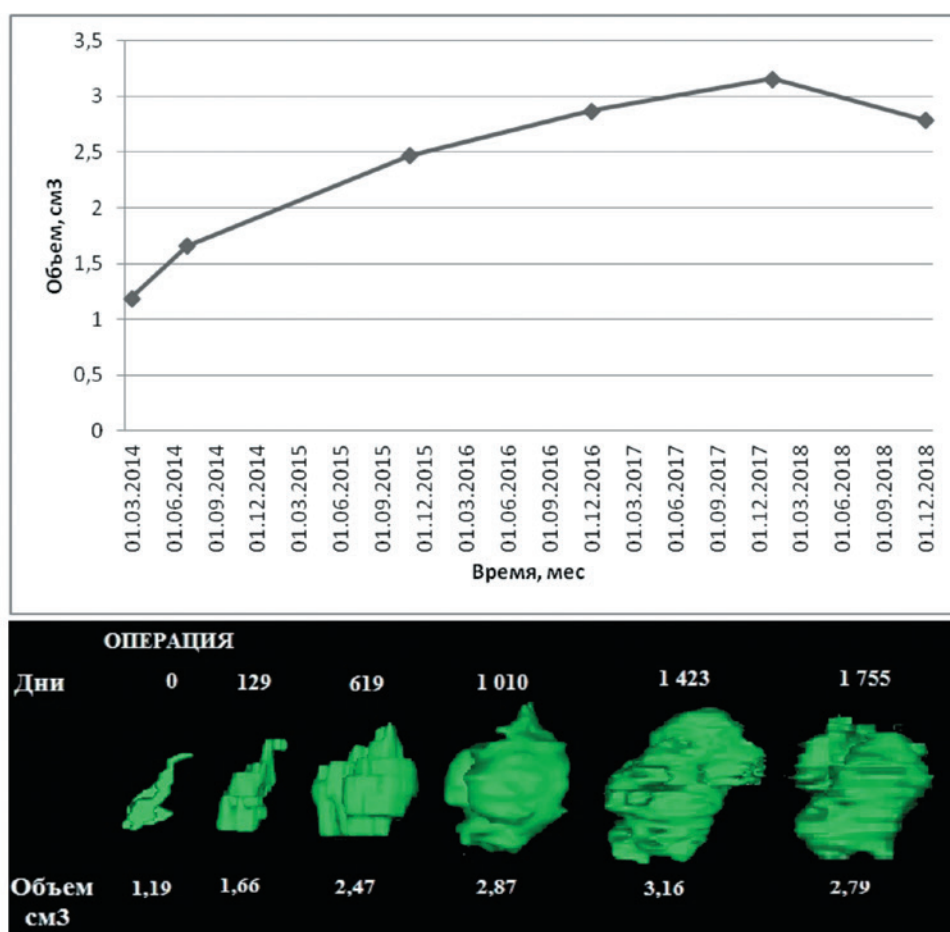


Рис. 5. Вариант кинетической кривой диффузной астроцитомы по типу модели Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 5. Kinetic curve of diffuse astrocytoma according to the Gompertz model and the corresponding series of virtual 3D models

Средняя скорость роста пиломиксоидных астроцитом составила 0,045 см³/сут.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предложенном обзорном анализе кинетики роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей мы сделали попытку выявить, хоть и на крайне разнообразной по гистологическим формам и при этом немногочисленной группе, некоторые закономерности течения онкологического процесса в условиях рецидива.

Тип математической функции, называемой кинетической кривой роста, описывает увеличение и уменьшение количества клеток с течением времени. С помощью подобных кривых можно оценить связь скорости появления новых мутаций с темпом клинического течения заболевания [9]. Большинство авторов, стремясь отобразить через математические модели, объединяющие экспери-

ментальную и теоретическую составляющие, поведение бластоматозного процесса, сходятся в ряде случаев к единому выводу: темп роста опухоли зависит от баланса между митотической активностью, кровоснабжением, субклональной пролиферацией и гибелью (апоптоз или некроз). Существующие модели роста опухоли часто не учитывают влияние экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на сдвиг баланса в ту или иную сторону, что влечет за собой изменение динамики роста опухоли. Такие кинетические модели, базируясь на данных полученных в «стерильных» условиях пролиферативной активности клеток опухоли, при попытке сопоставления с результатами конкретной клинической ситуации могут быть неточны и даже ошибочны. В связи с этим встает необходимость рассматривать онкологический процесс через понятийное поле фундаментальных основ термодинамики как сложную открытую самоорганизующуюся систему, то есть систему непрерывного

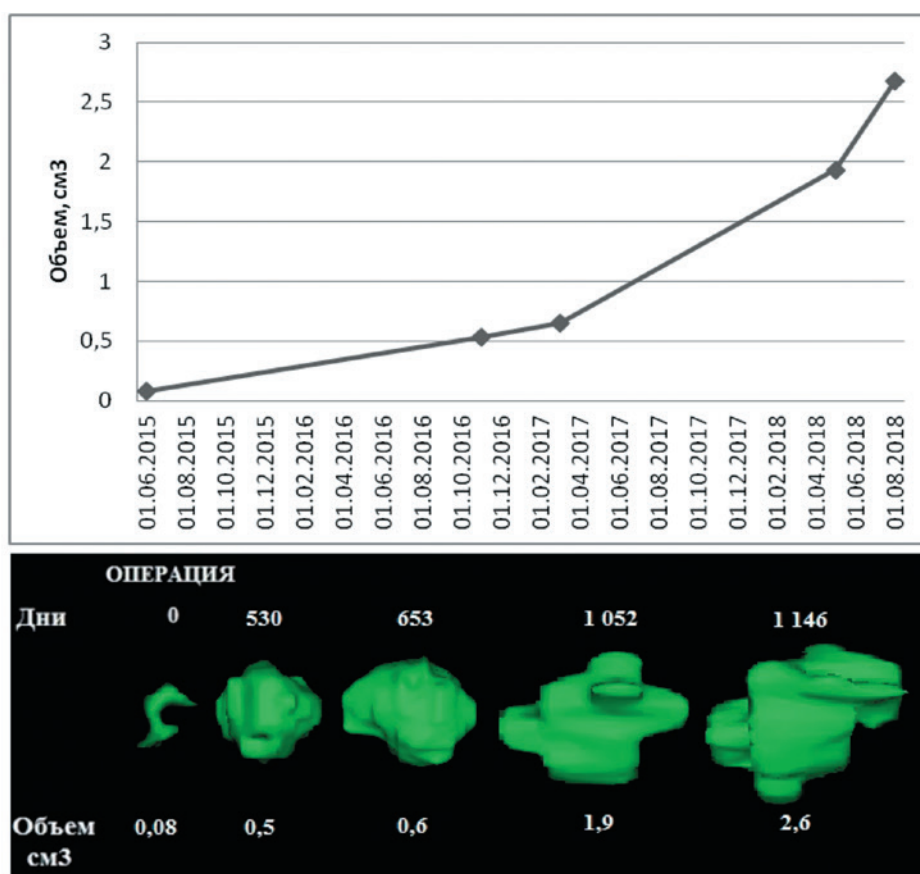


Рис. 6. График роста рецидива олигоастроцитомы в виде степенной кривой и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 6. Graph of growth recurrent oligoastrocytoma in the form of a power curve and a corresponding series virtual 3D models

взаимодействия внутренних процессов и внешних условий.

Кинетическое моделирование развития опухолей имеет давнюю историю. Большинство таких моделей являются регрессиями и основаны на подгоночных параметрах [10]. Далее мы рассмотрим наиболее часто встречающиеся в литературе кинетические модели роста опухолей для неоплазий глиального происхождения.

Одну из первых кинетических моделей предложили Skipper с соавторами (Skipper-Schabel-Wilcox Model) на основе данных наблюдения за экспериментальной серией мышей с лейкемией L1210. Они установили, что прогрессию этого неопластического процесса со временем можно описать экспоненциальным законом:

$$F = F_0 \exp(rt),$$

где F — текущий размер опухоли, F_0 — начальное значение F , r — параметр Мальтуса. Величина r характеризует данный вид опухоли до того момен-

та, когда она достигнет летального объема 1 см^3 ($\sim 10^9$ клеток). Однако прогностические показатели данной модели в дальнейшем оказались несостоятельны, так как не соответствовали результатам фактического наблюдения [11, 12].

Одна из первых попыток исследовать рост опухоли человека количественно была проведена в 1956 году Collins и соавторами. Они отслеживали динамические изменения размеров метастазов различных гистологических групп в легкое с помощью подсчета их диаметров на рентгенологических снимках. Метастазы в легком по скорости роста были разделены на три класса: быстрые, промежуточные и медленные [13]. В 1960-х годах вслед за Коллинзом Schwar M. в своей работе впервые описал на большом материале рентгенологических снимков рака легких линейный экспоненциальный рост опухоли, отраженный в фиксированном времени удвоения размеров опухоли, что являлось основным паттерном неопластической

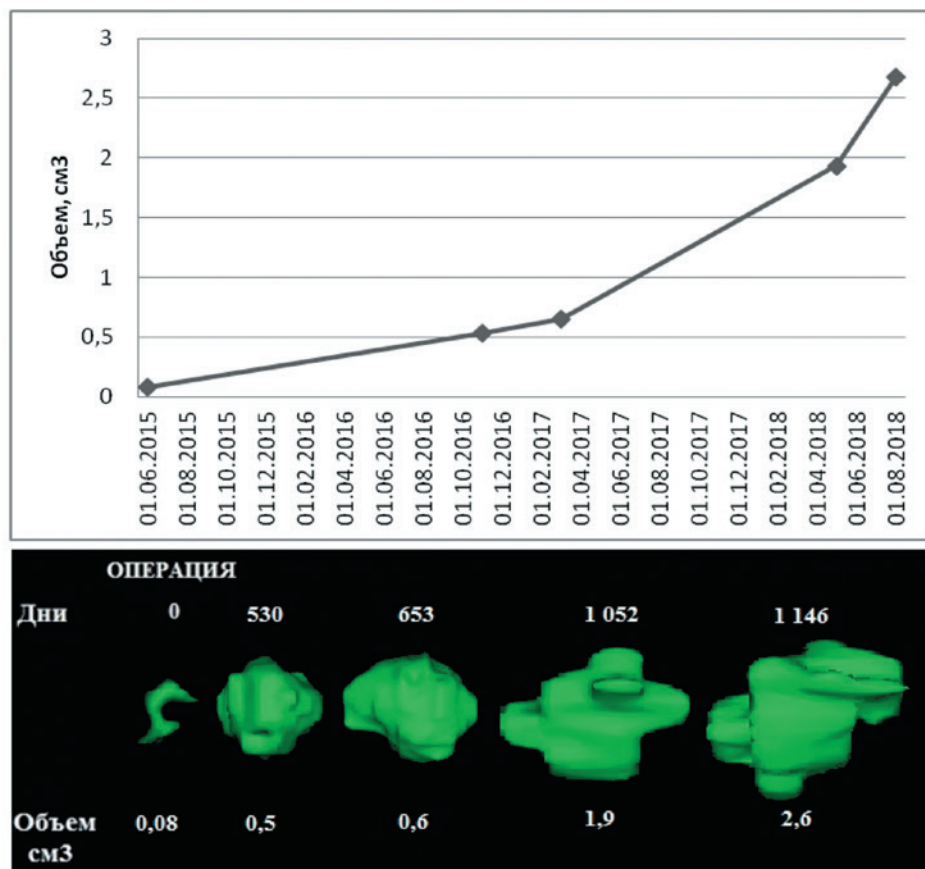


Рис. 7. Вид кинетической кривой при малигнизации и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 7. An example of a kinetic curve in malignant neoplasm and a corresponding series of virtual 3D-models

пролиферации на протяжении всего клинического течения опухоли [14]. Экспоненциальный тип роста для опухолей нейроэпителиального ряда ранее установили в 1983 году Yamashita T. и Kuwabara T. По данным снимкам, выполненным на компьютерном томографе, они подтвердили справедливость принципов, заложенных Schwar M. для глиом высокой степени злокачественности. В своей работе они отнесли злокачественные глиомы к быстрорастущим опухолям по классификации Коллинза [15]. На нашем материале мы не обнаруживаем признаки экспоненциального роста рецидива опухолей в группе доброкачественных глиом. Lazareff J. A., Suwinski R. также отмечают в своих исследованиях, что кинетика роста доброкачественных глиом у детей не носит экспоненциальный характер [16]. Rees J. и коллеги в работе, посвященной исследованию кинетики роста LGG, резюмируют —

прогностически значимым критерием того, будет ли конкретная глиома низкой степени анаплазии претерпевать злокачественную трансформацию, является переход ее медленного роста в резко экспоненциальный [17]. Что находит подтверждение в описанном нами случае малигнизации диффузной астроцитомы в глиобластома. Озлокачествление опухоли в данном случае было подтверждено результатами патогистологического исследования операционного материала.

Стоит отметить, что после повторного хирургического лечения скорость роста опухолей LGG в нашей группе снижается, однако, по данным Lazareff J. A., продолженный рост опухоли может происходить быстрее после частичной ее резекции, чем до операции. Авторы предполагают, что механизмы ускоренного продолженного роста клеток, сохраняющихся в хирургически нарушенном слое опухоли,

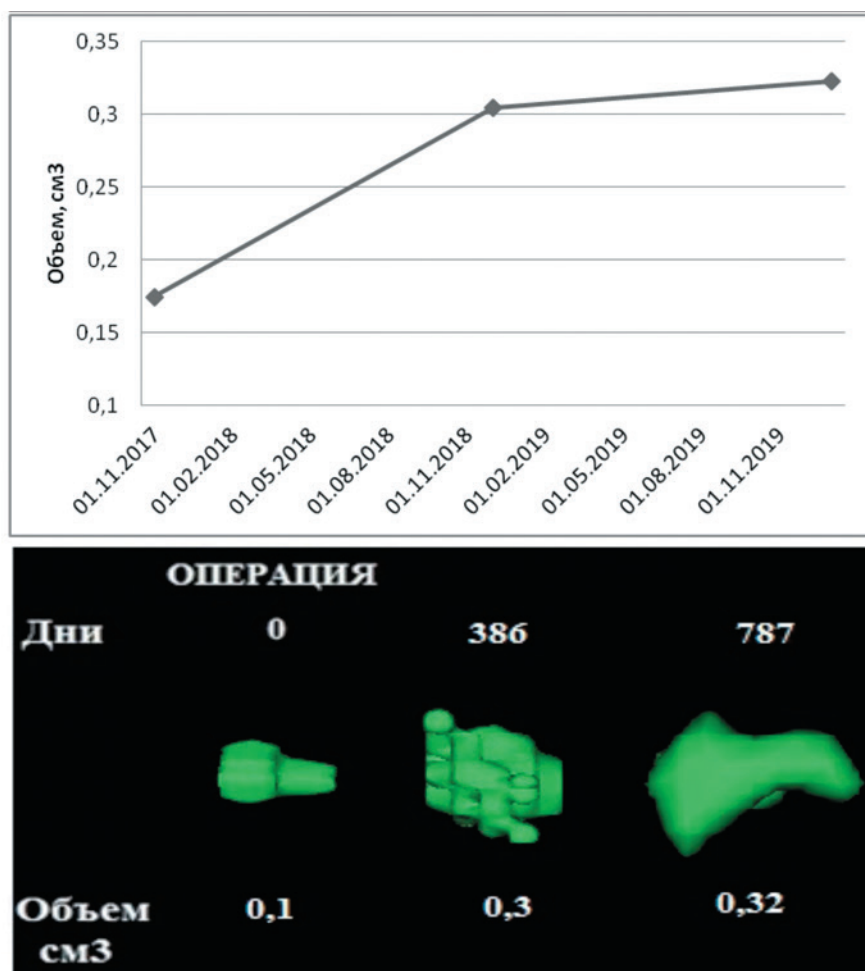


Рис. 8. Кинетическая кривая по типу Гомпертца в случае рецидива нейронально-глиальной опухоли и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 8. Gompertz-type kinetic curve in the case of neuronal-glial tumor recurrence and the corresponding series of virtual 3D-models

могут быть связаны с функциональной структурой опухоли и окружающей нормальной тканью. Хирургическое уменьшение объема опухоли может привести к лучшему доступу цитокинов, кислорода и питательных веществ к остаточным опухолевым клеткам и, следовательно, к более быстрой пролиферации [16]. Однако существует иная точка зрения о влиянии хирургической агрессии на опухолевый процесс, которая учитывает современное оборудование, применяемое хирургом. В ходе оперативного вмешательства хирург исключает опухоль из процесса кровоснабжения, проводя электрокоагуляцию патологических сосудов, питающих бластоматозную ткань, разрушает полностью или частично матрикс опухоли, подвергает клетки опухоли воздействию ультразвукового дезинтегратора, что приводит к разобщению и некрозу ткани. Хирургическая атака нарушает благоприятную среду опухоли, что приводит к замедлению и частичному прекращению биохимических процессов в оставшихся после инвазии опухолевых клетках.

В последующем, применяя экспоненциальную модель роста опухолей в клинических наблюдениях, с развитием методов цитокинетического анализа, убедились, что многие опухоли человека не растут экспоненциально, потому что у них нет постоянного времени удвоения. В связи с этим интерес цитокинетиков сместился на давно известную модель кривой Гомпертца. Еще в 1825 году Benjamin Gompertz описал математическую модель для временных рядов, где рост медленнее в начале и в конце периода. Изначально она описывала, что уровень смертности экспоненциально снижается с возрастом человека, и использовалась в качестве функциональной модели смертности [18]. В 1960-х годах Laird A. K. впервые успешно применил кривую Гомпертца для аппроксимации данных о росте опухолей [19]. Фактически, опухоли — это клеточные популяции, растущие в ограниченном пространстве, где доступность питательных веществ также ограничена [20]. Кривая Гомпертца напоминает несимметричную логистическую кри-

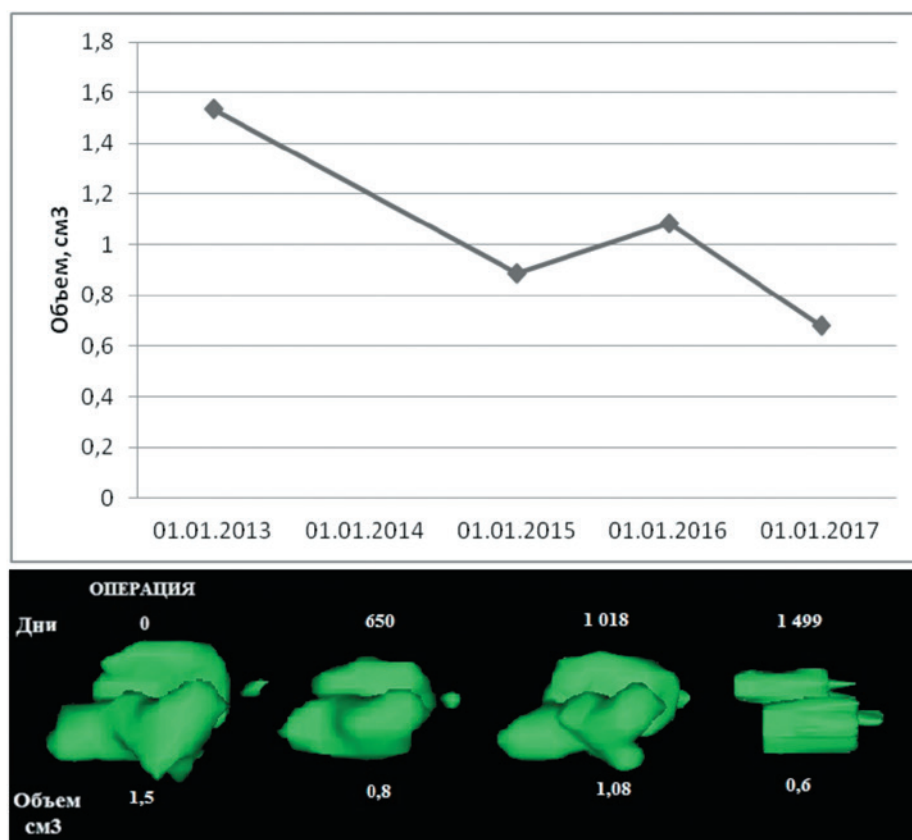


Рис. 9. Кривая послеоперационного спонтанного регресса опухолевого роста и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 9. Postoperative regression curve of tumor growth and the corresponding series of virtual 3D-models

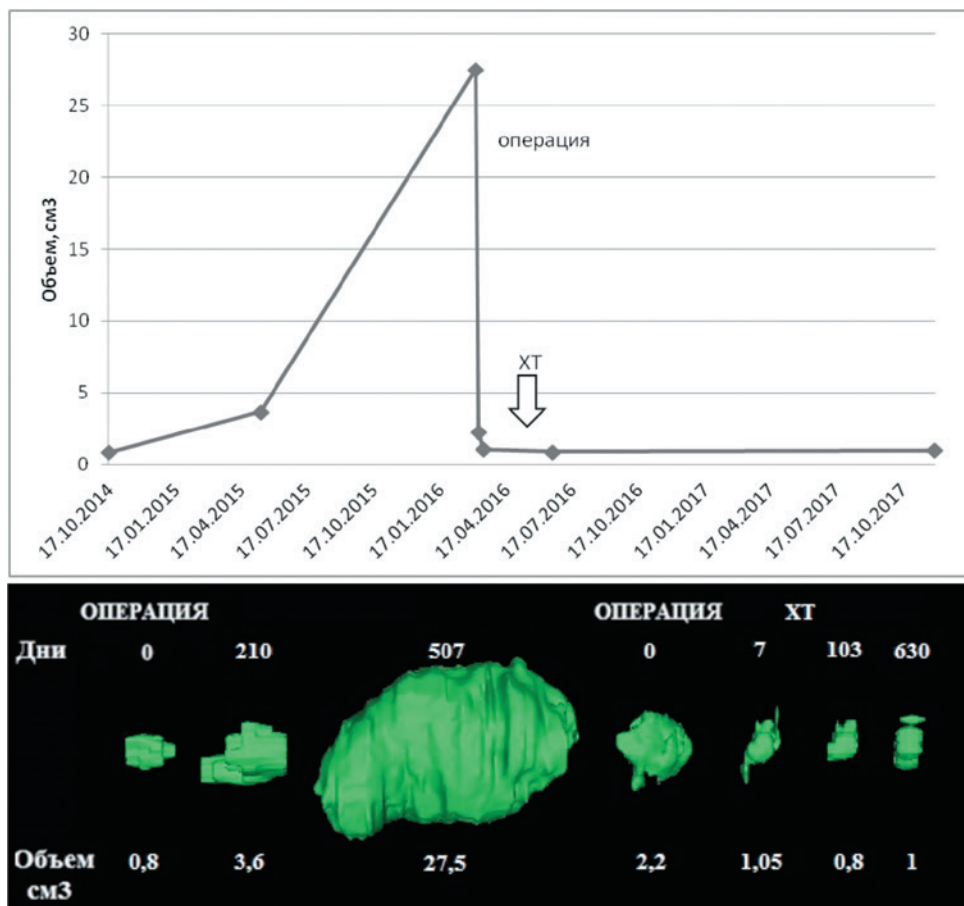


Рис. 10. Кинетическая кривая роста пиломиксодной астроцитомы после первичной оперативной резекции опухоли и после комбинированного лечения, а также соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Figure 10. Kinetic growth curve of pilomyxoid astrocytoma after primary surgical treatment and after combined treatment, as well as the corresponding series of virtual 3D-models

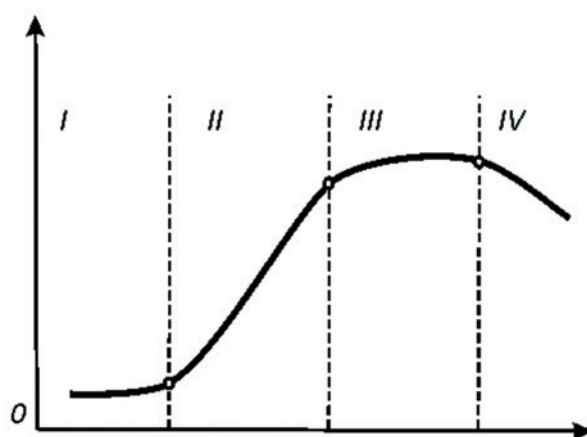


Рис. 11. Логистическая модель роста опухоли

Figure 11. Logistic tumor growth model

вую, с более пологим правым хвостом и отличается в графическом представлении от экспоненциальной модели. При экспоненциальном росте фиксированное время удвоения означает, что скорость роста относительно размера опухоли всегда остается постоянной, однако при росте по Гомпертцу время удвоения постоянно увеличивается по мере роста опухоли [21]. Биологическая основа роста Гомпертца до сих пор до конца не ясна. Старая, ныне непопулярная концепция заключается в том, что солидная опухоль «перерастает» запас питательных веществ и поэтому не может поддерживать беспрепятственный экспоненциальный рост [22]. Это противоречит тому, что большие опухоли с относительно медленными темпами роста обычно имеют адекватную васкуляризацию, так как они могут вызывать неоваскуляризацию, что позволяет им увеличиваться до больших размеров. Новая концепция касается связи между раковой клеткой и ее местной средой, которая включает в себя другие подобные раковые клетки [23].

В нашем исследовании кинетические кривые по типу функции Гомпертца отмечаются в группе пилоцитарных и диффузных астроцитом, нейронально-глиальных опухолей. Большинство авторов отмечают кинетическую форму кривой по типу функции Гомпертца в случаях доброкачественных опухолей глиального ряда у детей.

Также стоит отметить возможное расширение варианта логистической кривой роста для различных гистологических групп опухолей ЦНС у детей, так как интерпретация кривой роста зависит от того участка графика, на котором находится опухоль в момент клинического (нейровизуализационного) наблюдения за ней. Если поделить логистическую кривую на 4 равных сегмента, можно отметить признаки кинетических кривых опухолей различной гистологической природы в разных клинических ситуациях (рис. 11).

Невозможность отслеживания динамики роста опухоли головного мозга у детей в конкретном клиническом случае, от начальных нейровизуализационных признаков бластоматозного процесса и на длительном протяжении его прогрессии, в связи с клинической необходимостью хирургического удаления узла или проведения адьювантных методов лечения, ставит перед нами необходимость изучения кинетического поведения опухолей ЦНС у детей с учетом особенностей реакции организма ребенка на пролиферативный процесс, а также влияния лечебных мероприятий. Помимо этого, необходим анализ большого количества исследуемых случаев, с применением математического моделирования и методов прогностических интерва-

лов, что выводит нас на поле системного подхода к изучению кинетики опухолевого роста.

ВЫВОДЫ

1. При помощи виртуального 3D-моделирования возможно определение максимально точного объема опухоли и дальнейшее построение кинетических кривых с меньшей погрешностью, что делает данный метод высоковалидным.

2. Для рецидива нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности у детей характерен рост по типу функции Гомпертца.

3. Появление начальных признаков экспоненциального роста на кинетической кривой роста доброкачественной нейроэпителиальной опухоли может свидетельствовать о ее малигнизации.

4. После проведения хирургического лечения, в том числе неполной резекции доброкачественной опухоли у детей, скорость прогрессии бластоматозного процесса при рецидиве имеет тенденцию к замедлению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Федоров Е.В., Базархандаева Т.Б., Дон А.О. и др. «Клинические маски» нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. В кн.: Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2020. Сборник материалов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России». СПб, 2020: 42–43.
2. Ким А.В., Федоров Е.В., Шевцов М.А., Хачатрян В.А. Некоторые особенности рецидивирования нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2020;12(2):9–16.
3. Freeman C, Farmer J, Montes J. Low-grade astrocytomas in children: Evolving management strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:979–987. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00163-1)
4. Hoffman J, Soloniuk D, Humphreys R, et al. Management and outcome of low-grade astrocytomas of the midline in children: A retrospective review. *Neurosurgery*. 1993;33:964–971.
5. Lazareff JA, Suwinski R, De Rosaa R, Olmstead CE. Tumor Volume and Growth Kinetics in Hypothalamic-Chiasmatic Pediatric Low Grade Gliomas.

Pediatr Neurosurg. 1999;30:312–319. <https://doi.org/10.1159/000028817>

6. На грани химии и биологии: Сб. / Сост. Л. А. Устинова. М.: Знание. 1982.64 с.

7. Laird AK. Dynamics of tumor growth. Br J Cancer. 1964;13:490–502. <https://doi.org/10.1038/bjc.1964.55>

8. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, et al. K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. J Neurooncol. 2011;102(2):303–310. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0319-1>

9. Henscheid N, Clarkson E, Myers KJ, Barrett HH. Physiological random processes in precision cancer therapy. Published: June 29, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199823>

10. Nahed BV, Redjal N, Brat DJ, et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma A systematic review and evidence-based clinical practice guideline J Neurooncol. 2015;125:609–630. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1910-2>

11. Schiebe M, Ohneseit P, Hoffman W, et al. Analysis of mdm2 and p53 gene alterations in glioblastomas and its correlation with clinical factors. J. Neurooncol. 2000;49(3):197–203. <https://doi.org/10.1023/A:1006410702284>

12. Skipper H, Schabel FJr, Wilcox S. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia. Cancer Chemother Rep. 1964;35:1.

13. Collins V, Loeffler R, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. Am. J. Roentgenol. 1956;76(5):988–1000.

14. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. Cancer. 1961;14:1272–94.

15. Yamashita T, Kuwabara T. Estimation of rate of growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning. Surg Neurol. 1983;20(6):464–470.

16. Lazareff JA, Suwinski R, De Rosaa R, Olmstead C. Tumor Volume and Growth Kinetics in Hypothalamic-Chiasmatic Pediatric Low Grade Gliomas. Pediatr Neurosurg. 1999;30(6):312–9. <https://doi.org/10.1159/000028817>

17. Rees J, Watt H, Jäger HR, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. Eur J Radiol. 2009;72(1):54–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.06.013>

18. Kirkwood T. Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825) “On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies”. Published:19 April 2015. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0379>

19. Laird AK. Dynamics of tumor growth. Br J Cancer. 1964;13:490–502. <https://doi.org/10.1038/bjc.1964.55>

20. Railo M, Nordling S, von Boguslawsky K, et al. Prognostic value of Ki-67 immunolabeling in primary operable breast cancer. Br J Cancer. 1993;68:579 <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.389>

21. Norton L. Mathematical interpretation of tumor growth kinetics. In: Greenspan EM, editor. Clinical interpretation and practice of cancer chemotherapy. New York: Raven; 1982:53–70.

22. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. J Biol Chem. 1992;267:10931–4.

23. Gilwski T, Norton L. Cytokinetics of neoplasia. In: The molecular basis of cancer. Mendelson J, Howley P, Israel M. (Eds), Saunders, Philadelphia. 1995:143–59.

Информация об авторах:

Федоров Евгений Вадимович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Александр Вонгиевич, д.м.н., доцент, заведующий отделением нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Fedorov Evgeniy V., pediatric neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Kim Alexander V., PhD, head of the department pediatric neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre.