

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

УДК 616-006.2:52.017.6]:52.17-053.36

И. В. БЕГУН¹, О. В. КРАСЬКО², О. В. АЛЕЙНИКОВА¹

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ РОСТА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск, Беларусь,

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск

(Поступила в редакцию 09.12.2013)

Введение. Внедрение дородовых скрининговых программ привело к тому, что все чаще опухоли выявляют пренатально [1–3]. При этом большинство новообразований, диагностируемых у плода, являются доброкачественными [3]. Несмотря на внутриутробную инициацию эмбрионального злокачественного новообразования (ЗН) и широкую доступность ультразвукового исследования (УЗИ), в большинстве случаев ЗН визуализируется уже постнатально и имеет определенную клиническую симптоматику, а также значительный объем опухоли. Медиана фактического возраста первичной визуализации таких ЗН, как нейробластома, нефробластома и гепатобластома, у детей до года, по собственным данным, составляет 6 мес., а медиана объема опухоли – 176 см³. В настоящее время при обязательных дородовых УЗИ пренатально выявляется относительно небольшая доля эмбриональных ЗН, поэтому актуальна разработка аналогичных постнатальных программ. Сдерживание внедрения эффективного скрининга ЗН у детей до года обусловлено объективными причинами, и не последнюю роль здесь играет экономический фактор.

Остается неизученной динамика роста ЗН в течение пренатального, а также раннего постнатального периодов и у детей первого года жизни. Известные теории и гипотезы, подразумевающая внутриутробную инициацию (Cohnheim, 1867; Knudson, 1972) и непрерывность роста (Collins, 1955) эмбриональных опухолей [4–6], в то же время не дают детального представления о динамике развития опухолевого процесса в ассоциации с возрастом ребенка.

Важнейшей характеристикой, описывающей течение заболевания и отражающей сложные взаимоотношения в системе опухоль–организм, является динамика распределения опухолевой массы в первичном очаге, лимфатических узлах, мягкотканых и висцеральных метастазах [7]. Это распределение отражает биологию неопластического роста и его основные компоненты: опухолевую прогрессию, клональную селекцию, формирование лимфогенных и гематогенных метастазов, вторичное метастазирование [8, 9]. Именно метастатический каскад определяет прогрессию рака. Для объяснения различных аспектов метастазирования предложен ряд разрозненных и порой противоречивых гипотез и моделей, но ни одна из них не объясняет механизм в целом или основывается только на разрозненных клинических наблюдениях или экспериментальных данных [10–12]. Тем не менее большинство исследователей подтверждают роль опухолевого микроокружения, в частности метаболического, в реализации механизмов опухолевой прогрессии [13]. Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что острая гипоксия наряду с уменьшением скорости роста ЗН приводит к увеличению частоты метастазирования [14, 15]. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями [16, 17]. Однако до сих пор нет четкого представления о хронологии метастатического каскада в ассоциации с кинетикой роста опухоли, которую описывает S-образная кривая. Например, при попытке выяснить, сколько по времени

продолжается каждый этап метастазирования, автор одной из работ, посвященных изучению этого вопроса, приводит лишь ориентировочные данные [18]. Так, этап инвазии клеток злокачественной опухоли может протекать быстро (дни). Этот этап инвазии, да и весь процесс, является постоянным при наличии опухоли и ее росте. Далее, в течение дней, стимулируется перитуморальный неоангиогенез. Интравазация протекает также довольно быстро (недели). Экстравазация и рост вторичной опухоли происходят более медленно по сравнению с другими этапами. На сроки каждого из этапов метастазирования оказывает влияние много факторов – возраст заболевшего, локализация опухоли, состояние обмена веществ и др.

Несмотря на увеличивающееся число публикаций, посвященных вопросам моделирования роста опухолей, работ, где предлагалось бы математическое моделирование роста эмбриональных опухолей с использованием данных, полученных в клинике, нами не обнаружено. В единичных работах приводятся предклинические модели роста нейроblastомы по результатам экспериментальных и теоретических исследований [19, 20]. Очевидно, что синтез нескольких моделей опухолевого роста даст более глубокое понимание этого процесса.

Изучение закономерностей развития опухоли в перинатальном периоде, построение трендовых моделей на постнатальных клинических данных может помочь оценить динамику естественного роста ЗН, сроки реализации метастатического потенциала и наметить пути эффективного выявления субстрата заболевания у детей первого года жизни.

Цель исследования – моделирование динамики роста эмбриональных опухолей (нефробластомы, забрюшинной нейроblastомы и гепатобластомы) у детей первого года жизни для определения оптимального возраста диагностики злокачественных новообразований на ранних стадиях.

Объекты и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ отдельных клинико-анамнестических данных и результатов первичной ультразвуковой диагностики ЗН у 109 детей обоего пола в возрасте 1–366 сут, поступивших для обследования и лечения в детские онкологические отделения ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова и РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии в период с 1990 по 2013 г. В опытную группу был включен 31 ребенок с нефробластомой, 58 детей с забрюшинной нейроblastомой и нейроblastомой надпочечника, 20 детей с гепатобластомой.

Для объективизации расчетов в группу наблюдения не включали пациентов с забрюшинной нейроblastомой и с нейроblastомой надпочечника с проспективно установленной способностью к самостоятельной регрессии [21]. У всех детей диагнозы были подтверждены морфологически. Плановое УЗИ третьего триместра (32–36 недель беременности) было выполнено в 102 случаях из 109, ни в одном из них не выявлено ЗН. Постнатальное УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства было выполнено всем пациентам в течение 1–8 сут после поступления в специализированную онкологическую клинику.

Объем опухоли (V , см³) определяли по данным УЗИ, рассчитывая его по формуле

$$V_{\text{УЗИ}} = 0,53abc,$$

где a – длина, b – ширина, c – толщина опухоли (в см).

Для оценки фактически визуализируемого минимального объема опухоли в каждой нозологической группе брали три наблюдаемых минимальных объема и усредняли их. Затем с учетом размерности нозологических групп находили взвешенное среднее (значение его составило 20 см³).

Количественные показатели по группам представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в форме Me (25–75-й перцентиль).

Число пациентов в группах представлено в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин.

Корреляцию оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Сравнение количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, между пациентами трех групп осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующей процедурой парных сравнений и поправкой на их множественность, сравнение между пациентами двух групп – по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни [22], сравнение числа и процентного соотношения пациентов в группах – по критерию Хи-квадрат.

ROC-анализ использовали для определения порогового значения возраста, когда опухоль однозначно позиционируется при выполнении УЗИ, и возраста, когда заболевание переходит в неблагоприятную стадию.

Для оценки средних значений объемов опухоли в определенный момент времени использовали аппарат регрессионных нелинейных моделей со статистической оценкой параметров. Предполагая непрерывность роста эмбриональной опухоли [23], применяли две модели, которые хорошо известны в моделировании роста опухолей:

1) модель экспоненциального роста $V(t) = V_0 e^{r(t-t_0)}$,
где r – параметр роста;

2) модель Гомпертца в виде функции $V(t) = V_0 \exp\left(\frac{A}{\lambda}(1 - \exp(\lambda(t - t_0)))\right)$,

где V_0 – начальный объем опухоли в момент времени t_0 ; t – время; r – параметр роста экспоненциальной функции; A, λ – параметры функции Гомпертца [24, 25].

Для снижения гетероскедастичности применяли логарифмирование соответствующих уравнений моделей:

$$\log V(t) = \log V_0 + r(t - t_0), \quad (1)$$

$$\log V(t) = \log V_0 \left(\frac{A}{\lambda} (1 - \exp(-\lambda(t - t_0))) \right). \quad (2)$$

Это позволило непосредственно оценить V_0 как параметр модели. Оценку параметров моделей на основании имеющихся данных (подгонка моделей) проводили по алгоритму Левенберга–Марквардта [26], сравнение моделей – на основе F -критерия.

Объем опухоли \hat{V}_0 определяли для каждого момента времени t_0 , 95%-ные доверительные интервалы для оценки объема – на основе стандартной ошибки параметра модели, умноженной на значение статистики распределения Стьюдента $t_{0,975;df}$ с числом степеней свободы df , равной степеням свободы остатков соответствующей модели. Точку максимальной скорости (точка перегиба) для модели Гомпертца рассчитывали на основе равенства нулю второй производной функции

$$\text{Гомпертца: } T_{\text{макс. скор}} = \frac{\log\left(\frac{A}{\lambda}\right)}{\lambda}.$$

Общую выживаемость определяли по Kaplan–Meier с оценкой межгрупповых различий по логранговому критерию.

Расчеты осуществляли с помощью статистического пакета R, версия 2.15.0 [27].

Результаты и их обсуждение. Плановое пренатальное УЗИ у обследуемых детей было выполнено, как было указано выше, в 94 % случаев, однако ни в одном из них не было данных о наличии у плода абдоминальной опухоли, диагностируемой впоследствии постнатально. Тем не менее опухоли объемом 88–176 см³, диагностированные у 4 пациентов в возрасте 1–37 сут, теоретически можно было рассматривать как «потенциально подлежащие пренатальному выявлению». Это согласуется с немногочисленными публикациями, в которых указывается на 9–28 % пренатально диагностируемых опухолей от основных ЗН брюшной полости и забрюшинного пространства (включая условно злокачественные мезобластические нефромы и регрессирующие нейробластомы, составляющие большинство) у детей в возрасте до года [28–30].

В когорте обследуемых медиана фактического объема первичной визуализации абдоминальной злокачественной опухоли в течение первого года жизни ребенка составила 176 (39,5–355) см³. Это может свидетельствовать о том, что имеются определенные диагностические резервы пренатального УЗИ, а также о темпах пре- и постнатального роста ЗН. Кроме того, это не противоречит выдвинутой еще в 1980-е годы гипотезе о пренатальной супрессии роста детерминированной злокачественной эмбриональной опухоли [31].

Сравнение объемов первичной визуализации ЗН показало статистически значимые различия для нейробластомы (табл. 1), что, вероятно, связано с началом клинических проявлений нейробластомы при гораздо меньших объемах опухоли.

Т а б л и ц а 1. **Возраст детей и объем опухолей на момент первичной визуализации по изучаемым нозологическим формам**

Показатель \ Нозологическая форма	Гепатобластома (n = 20)	Нейробластома (n = 58)	Нефробластома (n = 31)	Всего (n = 109)	<i>p</i>
Возраст, сут (Ме – 25–75-й перцентиль)	158 (89–251)	162 (56–268)	231* (152–310)	180 (87–298)	0,0520
Объем, см ³ (Ме – 25–75-й перцентиль)	294# (176–503,5)	74,5 (25,625–165,5)	320* (234–519,5)	176 (39,5–355)	< 0,0001

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия: * – при парных сравнениях нейробластомы и нефробластомы; # – при парных сравнениях нейробластомы и гепатобластомы.

Для 109 пациентов с эмбриональной опухолью была рассчитана ранговая корреляция Спирмена ($\rho = 0,526$; $p < 0,0001$) между объемом опухоли на момент первичной диагностики и возрастом ребенка, составлявшим от 1 до 366 сут.

С учетом полученной зависимости и с целью более подробного изучения процесса роста злокачественной эмбриональной опухоли у детей в возрасте до года нами выполнена подгонка моделей по формулам (1), (2). Оценка объемов опухоли по результатам подгонки моделей представлена на рис. 1. Экспоненциальная модель предполагала непрерывный рост опухоли с постоянной скоростью, модель Гомпертца – изменение скорости роста опухоли со временем [24, 32].

Сравнение экспоненциальной модели и модели Гомпертца по *F*-критерию показало лучшую подгонку модели Гомпертца. Руководствуясь данными моделями, теоретически, например на 3-м месяце жизни ребенка с ЗН, можно диагностировать опухоль с объемом более чем в 2–3 раза меньшим усредненного объема ЗН, фактически диагностируемого на первом году жизни. Кроме того, как видно из графика на рис. 1, доверительный интервал данных V_0 в точках до момента рождения включает 0. Это может означать, что на момент проведения пренатальной диагностики растущая злокачественная опухоль не достигает макроуровневого объемного порога для начала визуализации (ориентировочно на 32-й неделе беременности), чего нельзя сказать об интранатальном периоде.

На основе оценки параметров модели Гомпертца была рассчитана точка максимальной скорости роста опухоли ($T_{\text{макс. скор}}$) – 124-е сутки с момента рождения (рис. 2). Полученное значение

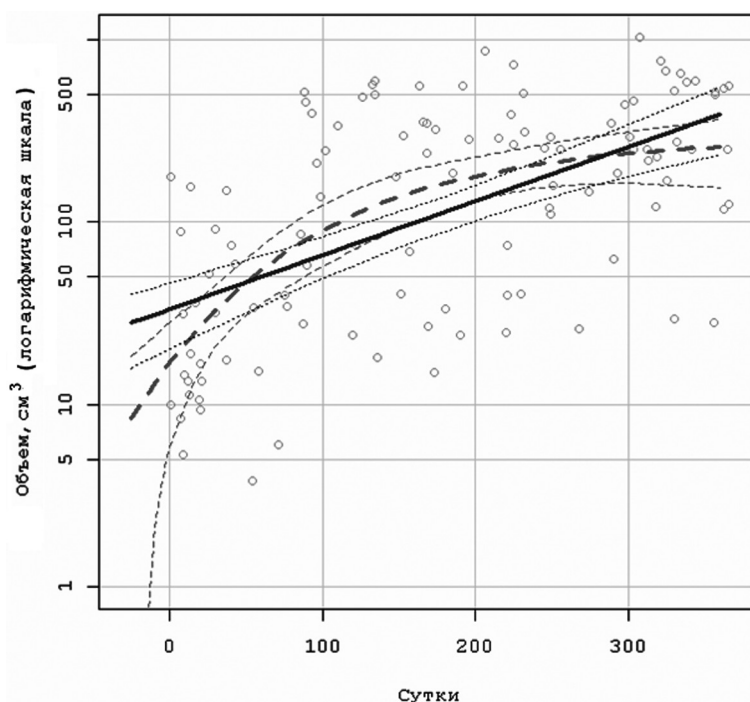


Рис. 1. Оценки объемов опухолей в зависимости от возраста и их доверительные интервалы по результатам моделирования (по функции Гомпертца – прерывистая линия, экспоненциальная функция – сплошная линия)

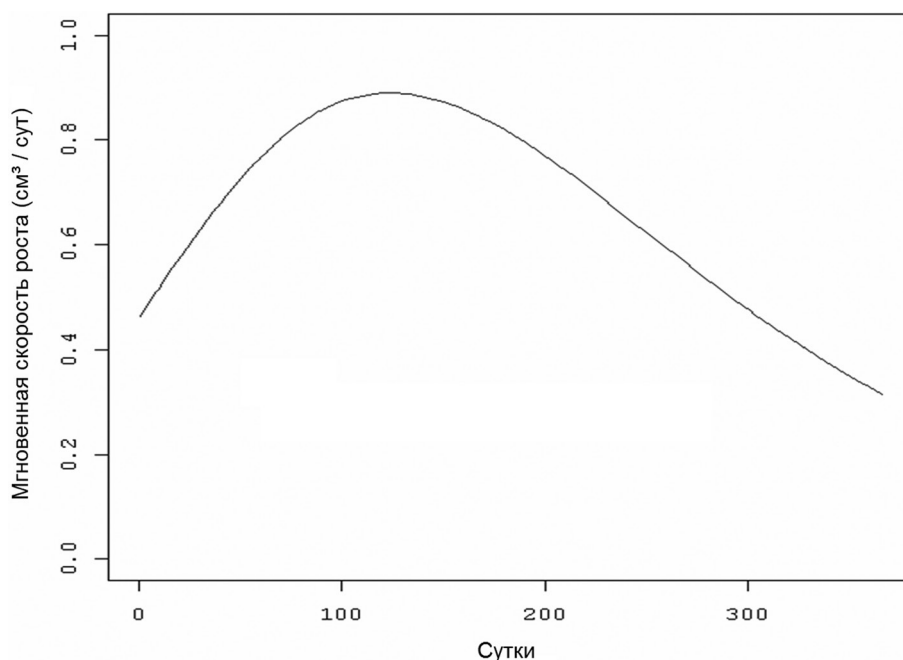


Рис. 2. Динамика мгновенной скорости роста опухоли у детей первого года жизни на базе модели Гомпертца

$T_{\text{макс. скор}}$ оценено нами с позиций клинических характеристик опухоли, интегральным показателем которых является стадия заболевания. Данная оценка проводилась в связи с выдвинутой гипотезой о реализации метастатического потенциала эмбриональной опухоли по мере достижения максимального значения скорости ее роста. Результаты сравнения показателей у пациентов с благоприятными и неблагоприятными стадиями заболевания приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Число пациентов с благоприятными (1–2, 4s) и неблагоприятными (3–5) стадиями заболевания в зависимости от нозологической формы с границей разделения по возрасту в точке максимальной скорости роста опухоли

Показатель \ Нозологическая форма	Гепатобластома (n = 20)		Нейробластома (n = 58)		Нефробластома (n = 31)		Всего	
	стадия 2	стадия 3–4	стадия 1–2, 4s	стадия 3–4	стадия 1–2	стадия 3–5	Благопр.	Неблагопр.
$T_{\text{макс. скор}} < 124$ сут	6 (67 %)	1 (9 %)	19 (68 %)	7 (23 %)	3 (15 %)	2 (18 %)	28 (49 %)	10 (19 %)
$T_{\text{макс. скор}} > 124$ сут	3 (33 %)	10 (91 %)	9 (32 %)	23 (77 %)	17 (85 %)	9 (82 %)	29 (51 %)	42 (81 %)
Хи-квадрат	7,21		11,61		0,05		10,70	
p	0,0072		0,0007		0,8177		0,0011	

Из табл. 2 видно, что в возрасте до 4 мес. жизни, когда мгновенная скорость роста опухоли у ребенка еще не достигла своего максимального значения, число пациентов с нейробластомой с благоприятными стадиями (1–2, 4s) статистически значимо различается от числа пациентов в возрасте старше 4 мес. Это касается и пациентов с 3–4-й стадией заболевания, но в обратном соотношении. Однозначные результаты были получены также для пациентов с гепатобластомой. Такой подход, вероятно, мог быть применим и к пациентам с нефробластомой. Однако при спонтанной (не скрининговой) диагностике нефробластомы нами не отмечалось аналогичной закономерности в возрастном распределении в зависимости от стадии, как при нейробластоме и гепатобластоме. С другой стороны, в исследовании [33] были показаны существенные различия в распределении по стадиям между выявленными при скрининговом исследовании и спонтанно диагностированными нефробластомами. Согласно рекомендациям авторов работы [34] (для детей с генетическими синдромами, связанными с повышенным риском опухоли Вильмса), периодичность ультразвукового обследования должна составлять 3–4 мес., а длительность наблюдения с учетом возрастного диапазона проявления нефробластомы – до 5–7 лет жизни ребенка. В ранее

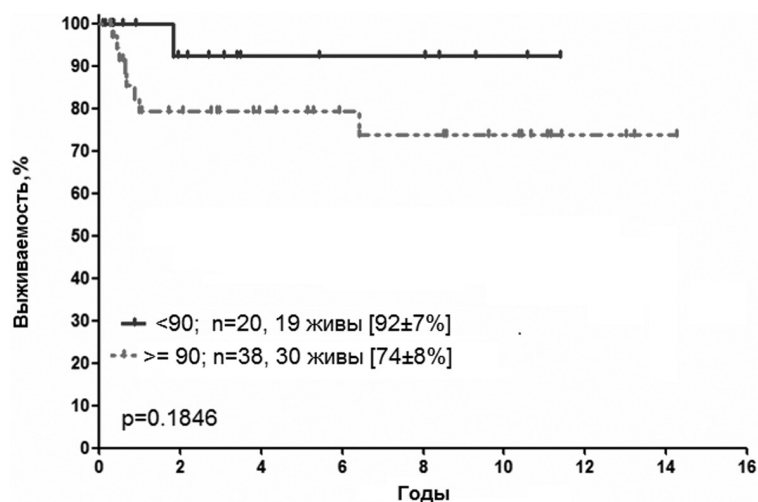


Рис. 3. Общая выживаемость при забрюшинной и надпочечниковой нейробластоме у детей первого года жизни в зависимости от возраста на момент первичной диагностики опухоли

опубликованной нами работе дается обоснование 2–3-месячной периодичности ультразвукового исследования у детей в возрасте до года для ранней диагностики типичных злокачественных опухолей почек [35]. Таким образом, уже были обозначены начальный возраст и периодизация диагностических мероприятий для поиска типичных злокачественных опухолей почек у детей в возрасте до года. Мы не встретили подобных работ для злокачественных новообразований печени у детей. С другой стороны, лабораторные скрининги нейробластомы у детей ведутся в некоторых странах начиная со второй половины прошлого века. В частности, в работе [36] авторы приводят данные о том, что, согласно результатам обязательных подтверждающих методов визуализации, около 50 % опухолей, выявленных при скрининге с использованием метода жидкостной хроматографии, были небольшими по объему (менее 50 см³). Результаты исследований, проведенных в Киото, продемонстрировали сдвиг сроков диагностики на более ранний возраст, возрастание количества пациентов с благоприятными стадиями и снижение показателя смертности от нейробластомы с введением скрининга. Тем не менее до настоящего времени продолжаются дискуссии относительно начального возраста проведения скрининговых мероприятий, их периодичности и эффективности, а кроме того, обсуждается эффективность скрининговых мероприятий в возрасте от 3 недель до 18 мес. [30, 37–39].

Эффективность процедуры скрининговой диагностики может быть оценена несколькими способами, одним из которых является анализ общей выживаемости. Анализируя общую выживаемость

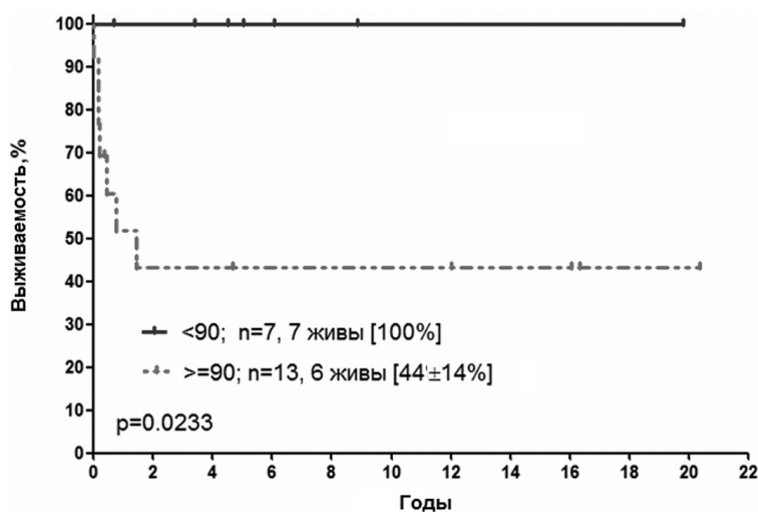


Рис. 4. Общая выживаемость при гепатобластоме у детей первого года жизни в зависимости от возраста на момент первичной диагностики опухоли

мость, мы не располагали данными по целенаправленному поиску опухоли, поэтому воспользовались фактическими результатами первичной диагностики нейробластомы и гепатобластомы. Это были либо случайно выявленные, либо клинически проявившие себя новообразования. В данном случае интерес представлял вопрос о предполагаемом пограничном возрасте ребенка для прогностически эффективного поиска опухоли. С учетом приведенных выше данных и предполагаемого времени для реализации метастатического потенциала (гипотетически около 30 сут) был обозначен пограничный для анализа возраст – 3 мес. На рис. 3, 4 представлены кривые общей выживаемости пациентов с нейробластомой и гепатобластомой в зависимости от обозначенного на момент первичной диагностики опухоли возраста.

Значимых различий по изучаемому показателю в группе нейробластомы не отмечено (вероятно, ввиду малой мощности выборки), однако наличие определенной тенденции свидетельствует о прогностической перспективности ранней визуализации злокачественной опухоли у грудного ребенка.

Заключение. Таким образом, по данным математического моделирования установлено, что у детей до года скорость роста ЗН может критически изменяться в первые месяцы жизни. Модель Гомпертца (и, возможно, другие сигмоидные функции) лучше подходит для описания процесса опухолевого роста, чем экспоненциальная. В случае гепатобластомы и нейробластомы находит подтверждение гипотеза о реализации метастатического потенциала по мере достижения пиковых значений постнатальной скорости роста эмбриональной опухоли, что при проведенной синхронизации с возрастом ребенка приобретает особое значение для ранней и своевременной диагностики. С учетом предполагаемого времени, необходимого для реализации метастатического каскада, профилактические осмотры с использованием абдоминального УЗИ могут быть запланированы на 3–4-м месяце жизни. С другой стороны, при моделировании роста эмбриональной опухоли с использованием фактических клинических данных нами было показано, что у заболевшего ребенка ее объем диагностически значим уже на момент его рождения. Объем опухоли с высокой вероятностью может превышать условное пороговое значение – 1 см³, соответствуя порядку минимальных объемов первично диагностированных новообразований. Поэтому вопрос о необходимости первого ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у ребенка еще в роддоме по-прежнему актуален.

Литература

1. Braun J., Garsia K. // GDMS. 2004. Vol. 20, N 10 . P. 1–4.
2. Sbragia L., Paek B. W., Feldstein V. A. et al. // J. Pediatr. Surg. 2001. Vol. 36, N 8. P. 1244–1247.
3. Kamil D., Tepelmann J., Berg C. et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. 2008. Vol. 31, N 3. P. 296–302.
4. Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung. Path. Anat. Physiol. Klin. Med. 1867. Vol. 40. P. 1–79.
5. Paulino A. C. // Pediatr. Hematol. Oncol. 2006. Vol. 23, N 1 . P. 81–86.
6. Knudson A. G., Strong L. C. // J. Nat. Cancer Inst. 1972. Vol. 48. P. 313–324.
7. Мухнин А. Е. Количественные характеристики опухолевого роста у больных злокачественной меланомой кожи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005. – 52 с.
8. Барчук А. С., Мухнин А. Е. // Рос. онколог. журн. 2005. № 4. С. 14–18.
9. Барчук А. С., Мухнин А. Е. // Вопр. онкологии. 2004. № 4. P. 426–429.
10. Pavelic S. K., Sedic M., Bosnjak H. et al. // Mol. Cancer. 2011. 10:22. <http://www.molecular-cancer.com/content/10/1/22>.
11. Sleeman J. P., Christoforic G., Fodded R. et al. // Sem. Cancer Biol. Doi: 10.1016/j.semcancer.2012.02.007.
12. Ковалев А. А. // Здоровье Украины. 2011. Т. 4 , № 17. P. 26–28.
13. Осинский С. П. // Здоровье Украины. 2012. № 12. P. 34–36.
14. Cairns R. A., Kalliomaki T., Hill R. P. // Cancer Res. 2001. Vol. 61. P. 8903–8908.
15. Cairns R. A., Hill R. P. // Cancer Res. 2004. Vol. 64. P. 2054–2061.
16. Brizel D. M., Scully S. P., Harrelson J. M. et al. // Cancer. Res. 1996. Vol. 56. P. 941–943.
17. Sadri N., Zhang P. J. // Cancers. 2013. Vol. 5. P. 320–333.
18. Ганцес III. X. // Креативная хирургия и онкология. 2010. № 4. С. 5–11.
19. Patterson D. M., Shohet J. M., Kim E. S. // Curr. Protoc. Pharmacol. 2011. Ch. 14: Unit 14.17. doi: 10.1002/0471141755.ph1417s52.
20. Teitz T., Stanke J. J., Federico S. et al. // PLoS ONE.2011. 6(4): e19133. doi:10.1371/journal.pone.0019133.
21. Nishihira H., Toyoda Y., Tanaka Y. et al. // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18, N 16 . P. 3012–3017.
22. Gao X., Alvo M., Chen J. et al. // JSPI. 2008. Vol. 138. P. 2574–2591.
23. Friberg S., Mattson S. // J. Surg. Oncol. 1997. Vol. 65, N 4 . P. 284–297.
24. Laird A. K. // Br. J. of Cancer. 1964. Vol. 18. P. 490–502.

25. *Seber G. A. F., Wild C. J.* Nonlinear Regression. Wiley, 1989.
26. *Bates D. M. and Chambers J. M.* Nonlinear models. Ch. 10 of Statistical Models in S / eds. J. M. Chambers and T. J. Hastie. 1992.
27. *R. Core Team* (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
28. *Isaacs H. Jr.* // J. Pediatr. Surg. 2007. Vol. 42, N 11. P. 1797–1803.
29. *Isaacs H. Jr.* // J. Pediatr. Surg. 2008. Vol. 43, N 9. P. 1587–1595.
30. *Dhir S., Wheeler K.* // Early Hum Dev. 2010. Vol. 86, N 10. P. 601–605.
31. *Einhorn L.* // Oncodevelopmental. Biology and Medicine. 1983. Vol. 4. P. 219–229.
32. *Gerlee P.* // Cancer Res. 2013. Feb 7. [Epub ahead of print].
33. *Choyke P. L., Siegel M. J., Craft A. W.* et al. // Med. Pediatr. Oncol. 1999. Vol. 32. P. 196–200.
34. *Scott R. H., Walker L., Olsen Ø. E.* et al. // Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. P. 995–999.
35. *Бегун И. В.* // Детская онкология. 2010. № 4. С. 17–23.
36. *Панферова Т. Р., Алексеева О. А., Валентей Л. В.* // Педиатрия. 1999. № 3. P. 119–121.
37. *Schilling F., Spix C., Berthold F.* et al. // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 1047–1053.
38. *Kerbl R., Urban C., Ambros I.* et al. // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 4228–4234.
39. *Hiyama E.* // Ann. Acad. Med. (Singapore.) 2008. Vol. 37. Suppl. 3. P. 88–91.

I. V. BEGUN, O. V. KRASKO, O. V. ALEYNIKOVA

APPLIED ASPECTS OF THE MATHEMATICAL MODELLING OF THE GROWTH OF EMBRYONIC TUMORS IN CHILDREN DURING THE FIRST YEAR OF LIFE

Summary

Volumetric and kinetic characteristics of embryonic tumors were studied following an initial ultrasound diagnosis of malignant neoplasms (MN) of 109 children of both sexes at the age of 1–366 days. Analysis was made of the data for children with morphologically confirmed diagnosis of the nephroblastoma ($n = 31$), retroperitoneal neuroblastoma, neuroblastoma adrenal ($n = 58$), and hepatoblastoma ($n = 20$). Nonlinear models were built using the Gompertz function and the exponential functions describing the tumor growth. The comparative analysis showed that the data are more exactly approximated by the S-shaped relationship. According to the results of statistical calculations and mathematical modeling, the patient age and the time of realizing the tumor metastatic potential were synchronized. The estimated age period suggests the possibility of early visualization of MN in the first four months of life in much smaller quantities that are actually diagnosed.