

УДК 616.327.3-006.61:615.032.13:611.133.2]-07-085.277.3

*О.В.Ковтуненко***ДІАГНОСТИКА СТАНУ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ПУХЛИНИ
У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ**Кафедра оториноларингології (зав. – проф. В.В.Березнюк)
Дніпропетровської державної медичної академії

Резюме. Обстежено 164 хворих на плоскоклітинний рак гортані, що отримували комплексне лікування із застосуванням різної хіміотерапії, яким проводилося на першому етапі визначення ступеня васкуляризації пухлини. Всі пацієнти мали місцево розповсюджений характер пухлинного процесу і 2-у клінічну групу. Встановлений прямий кореляційний зв'язок ступеня васкуляризації з метастазуванням, рецидивами пухлини

і чутливістю до хіміопроменевого лікування. Отримані дані свідчать, що відмінності ступеня васкуляризації пухлин дозволяють використовувати цей параметр, як передбачуваний відносно можливої ефективності хіміопротерапевтичної терапії у хворих на місцевопоширений рак гортані.

Ключові слова: рак гортані, васкуляризація.

Вступ. Рак гортані посідає перше місце серед злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів – 65-70 %. У наукових роботах останніх років описані клінічні, морфологічні і імунологічні особливості різних форм раку гортані, які впливають на ефективність лікування і прогноз захворювання, але недостатньо визначена їх інформативність і взаємозв'язок для планування індивідуального лікування.

Дані, накопичені за останнє десятиліття, переконливо показують необхідність ангиогенезу для розвитку переважної більшості злоякісних пухлин. Формування мережі капілярів з ендотеліальних клітин, що вистилають дрібні венули, – необхідна умова для пухлинного вузлика, що досяг у діаметрі 2-4 мм [9]. Механізми індукції ангиогенезу пухлинами значною мірою вивчені: більшість пухлин виділяють один або більш так званих ангиогенних чинників. Більшість із них дифундує в напрямі кровоносних судин, і, зв'язуючись з рецепторами клітин ендотелію, викликає послідовність процесів, що спричиняють формування нових мікрокапілярів [6, 10].

Клінічна значущість визначення кількості судин у пухлині показана для пухлин різних типів: чим вище щільність судин, тим гірший прогноз для пацієнта. Але використання пухлинного ангиогенезу як прогностичного і терапевтичного маркера обмежено вживаними в даний час методами ідентифікації і підрахунку капілярів. Методи визначення можна розділити на тканинні: метод підрахунку мікросудин у пухлинній тканині, описаний у роботі Вейнднера і співав. [11], імуногістохімічні – визначення маркерів ангиогенезу та топічні: ехотомоскопія, доплерографія, КТ-реконструкція 3D 4D, КТ-ангіографія [4, 5, 7, 8].

Перевага методу КТ-ангіографії полягає в можливості візуалізації всіх рухомих рідин організму в режимі реального часу і проведенні аналізу їх руху. Дослідження кровотоку в судинах новоутворень, які мають свої характерні особливості, дозволяє вважати цей метод важливим у діагностиці і злоякісних пухлин. КТ-ангіографія дозволяє оцінити одночасно: напрям, швидкість і характер кровотоку. Через високу роздільну здат-

ність вживаної в даний час апаратури можлива візуалізація і ідентифікація найдрібніших судин аж до системи мікроциркуляторного русла. Система васкуляризації пухлини, як правило, представлена дрібними, дуже тонкими, аномальної форми і розташування судинами, хаотично розкиданих у межах пухлинних тканин. Кровотік у цих судинах характеризується низьким судинним опором, високою швидкістю і різним напрямом. Ці особливості кровотоку зумовлені наявністю великої кількості артеріовенозних анастомозів серед новоутворених судин, які забезпечують високу кінетичну енергію кровотоку і широку варіабельність його напрямку [2, 7, 8].

Мета дослідження. Визначити різні варіанти кровопостачання неопластичних процесів гортані при проведенні комп'ютерно-томографічної ангіографії судин голови і шиї та порівняти отримані дані з клінічними даними.

Матеріал і методи. Дослідження проводилося в 2001-2008 роках у ЛОР-онкологічному відділенні Обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова м. Дніпропетровська. Для проведення клінічного дослідження взята група з 164 хворих на місцевопоширений плоскоклітинний рак гортані, що отримували комплексне лікування із застосуванням різних видів хіміотерапії, яким проводилася на першому етапі визначення ступеня васкуляризації пухлини при проведенні КТ-ангіографії. Всі пацієнти мали місцевопоширений рак гортані III-IV стадій (T3-4N0-3M0) другої клінічної групи. Морфологічно у всіх хворих захворювання було без віддалених метастазів. Аналіз даних свідчить, що досліджувані групи хворих ідентичні за основними параметрами, які впливають на виживання і прогноз ефективності лікування, і прийнятні для статистично достовірного аналізу ефективності різних методів лікування. Всім хворим до і після лікування проводилися стандартні дослідження загального аналізу крові і сечі, біохімічних показників нирково-печінкового комплексу. Ультразвукове дослідження шиї і органів черевної порожнини, термографія голови і шиї, спіральна комп'ютерна томографія. Всім хворим проводилася біопсія і гісто-

логічна верифікація пухлини, для об'єктивізації клінічного регресу пухлини проводилося дослідження лікувального патоморфозу.

Пацієнтам лікування починали з курсу неоад'ювантної селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (ПХТ). При неоад'ювантній модифікованій внутрішньоартеріальній селективній поліхіміотерапії виконували трансфеморальну (за методом Сельдінгера), високоселективну катетеризацію гілок зовнішньої сонної артерії (ЗСА) першого і другого порядку, а за необхідності з емболізацією гілок, що не беруть участі в живленні пухлини, під контролем ангіографічного комплексу Philips Integris V3000, який дає можливість візуалізації і документування об'ємних новоутворень у ділянці голови і шиї. При проведенні КТ-ангіографії, використовуючи графічний комп'ютерний аналізатор, визначеної по локалізації пухлини і структури судинного русла пухлини, проводиться моніторинг циркуляції контрастної речовини, визначають насичення судинної мережі контрастною речовиною і кваліфікують інтенсивність васкуляризації пухлини за ангіографічним зображенням, діагностують гіповаскуляризацію пухлини, якщо насичення судинної мережі пухлини становить менше 20 % (рис. 1), або помірну васкуляризацію, якщо насичення цієї мережі становить 20-50 % (рис. 2), або гіперваскуляризацію, якщо її насичення досягає понад 50 % (рис. 3).

Після внутрішньоартеріальної інфузії цитостатиків за допомогою дозатора за схемами: РВ-МФ, ТР виконували радикальне оперативне лікування з дотриманням всіх принципів онкологічної хірургії – тотальна або розширена ларингектомія і радикальне видалення лімфатичних вузлів шиї. Променева терапія проводилася у вигляді передопераційного і післяопераційного або післяопераційного курсу дистанційної гама-терапії, яку проводили на гамма-терапевтичних апаратах «Агат-С» і «Рокус-М» у статичному режимі з двох полів, які протилежать, розмірами 6x8 і 8x10 см, ритм опромінення 5 фракцій на тиждень по 2 Гр щодня до сумарної осередкової дози (СОД) 40 Гр.

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням варіаційних статистичних методів. Визначення достовірності відмінностей ознак проводили за допомогою параметричних методів (t-критеріїв Стьюдента). Показники розраховували за допомогою електронних таблиць, оброблених програмою «Microsoft Office Excel» версія 2007.

Результати дослідження та їх обговорення. Провівши оцінку ступеня васкуляризації пухлин гортані, ми отримали дані по розподілу хворих, які представлені в таблиці 1. Гіповаскуляризація спостерігалася в 12,8 %, помірною в 56,7 % і гіперваскуляризація пухлини в 30,4 % хворих.

Надзвичайно важливо, що цифрова серія містить велику кількість кадрів і перегляд всієї серії, збільшення зображень дозволяє максимально детально вивчити структуру утворень. Оцінка поширеності пухлини при ангіографії в основно-

му пов'язана з проростанням пухлини у великі судини, а також змінами збільшених у результаті метастатичного процесу лімфовузлів. Самі лімфовузлі також інколи візуалізуються як гіперваскулярні утворення. Поширення пухлини на магістральні судини багато в чому визначає тактику хірургічного лікування. Можна виявити безпосередню інвазію, а також здавлення і девіацію судин. При ангіографічних дослідженнях басейну зовнішньої сонної артерії основною патогномічною ознакою ураження пухлиною була васкуляризація в ділянці пухлинного процесу, за рахунок гіпертрофії капілярної сітки пухлини. В індивідуальних одиничних випадках ми також реєстрували такі ознаки, як девіація однієї з гілок зовнішньої сонної артерії, “обрив” артеріальних судин за рахунок їх інфільтрації пухлиною, зміни просвіту артерій (розширення або звуження), утворення “депо” контрастної речовини у вигляді лакун, швидкий венозний відтік через множинні артеріо-венозні шунти, зміну орієнтирів біфуркації зовнішньої сонної артерії.

У наших дослідженнях ми зіткнулися з великою індивідуальною варіабельністю будови басейну зовнішньої сонної артерії, а за даними чисельних досліджень басейн зовнішньої сонної артерії має велику кількість анастомозів із сусідніми артеріями, контралатеральним басейном зовнішньої та внутрішньої сонних артерій.

При аналізі васкуляризації пухлин із різним клінічним перебігом визначені істотні відмінності. Серед ПРГ із наявністю метастазів васкуляризація достовірно вища, ніж у пухлинах без метастазів у підгрупах з гіповаскуляризацією і гіперваскуляризацією (табл. 2).

У хворих з наявністю метастазів виявлена висока васкуляризація пухлин, тоді як у пухлинах без метастазів, навпаки, гіпо- або помірною васкуляризація. Кількість гіперваскуляризованих пухлин серед ПРГ із метастазами переважала, показники васкуляризації в порівнянні з пухлинами без метастазів 4,3 раза ($p < 0,001$). Встановлений прямий кореляційний зв'язок ступеня васкуляризації з наявністю метастазів у ПРГ ($r = +0,47$) при гіперваскуляризації пухлини. Серед пухлин із помірним ступенем васкуляризації достовірних відмінностей між групами не відмічено.

Проведено порівняльний аналіз ступеня васкуляризації в групах ПРГ, в яких протягом першого року розвинулися рецидиви і пухлин з безрецидивним перебігом (табл. 3).

Дані таблиці 3 переконливо демонструють відмінності в мірі васкуляризації ПРГ з різним клінічним перебігом відносно розвитку рецидивів. Середні значення ступеня васкуляризації в групах з рецидивами і без склали $67,4 \pm 6,0$ % і $31,2 \pm 3,4$ % відповідно. Новоутворення з епізодом рецидивування характеризувалися гіперваскуляризацією, більшою часткою пухлин із високими показниками васкуляризації, на 38,1 % більш ніж серед всіх пухлин і на 48,4 % у групі без рецидивів ($p < 0,001$). Ми встановили існування прямого

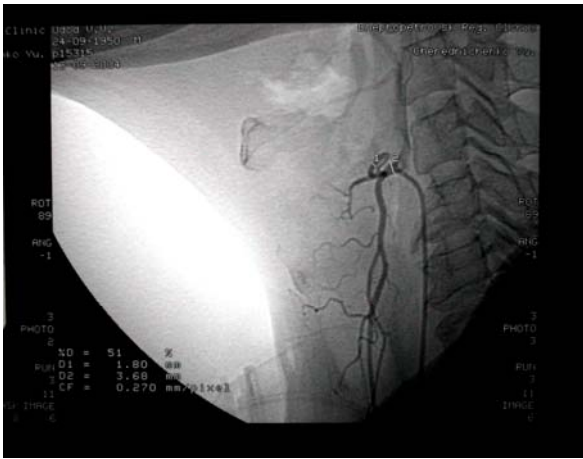


Рис. 1. Гіповаскуляризація пухлини (насичення <20 %)



Рис. 2. Помірна васкуляризація пухлини (насичення 20-50 %)



Рис. 3. Гіперваскуляризація пухлини (насичення >50 %)

Таблиця 1

Розподіл хворих на плоскоклітинний рак гортані по групах залежно від ступеня васкуляризації пухлини

Васкуляризація	Всього (n)	0-20 %	21-50 %	>50 %
Абс.	164	21	93	50
M±m (%)		12,8±2,6	56,7±3,9	30,5±3,6

Таблиця 2

Показники васкуляризації пухлини у хворих на плоскоклітинний рак гортані залежно від наявності регіонарних метастазів

Васкуляризація	Всього (n)	0-20 %	21-50 %	>50 %
1. ПРГ з метастазами	90	1	47	42
M±m (%)		1,1±1,1	52,2±5,3	46,7±5,3**
2. ПРГ без метастазів	74	20	46	8
M±m (%)		27,0±5,2*	62,2±5,6	10,8±3,6*/**
Всього	164	21	93	50
M±m (%)		12,8±2,6	56,7±3,9	30,5±3,6

Примітка. * p<0,001 при порівнянні показників у групах 1 та 2; ** p<0,05 при порівнянні показників у групі (<21 % - >50 %)

Таблиця 3

**Показники васкуляризації пухлини у хворих на плоскоклітинний рак гортані
залежно від розвитку рецидивів захворювання**

Васкуляризація	Всього (n)	0-20 %	21-50 %	>50 %
1. ПРГ з рецидивами	35	5	6	24
M±m (%)		14,3±5,9	17,1±6,4	68,6±7,8**
2. ПРГ без рецидивів	129	16	87	26
M±m (%)		12,4±2,9	67,4±4,1*	20,2±3,5*
Всього	164	21	93	50
M±m (%)		12,8±2,6	56,7±3,9	30,5±3,6

Примітка. * p<0,001 при порівнянні показників у групах 1 та 2; ** p<0,001 при порівнянні показників в групі (<21 %>50 %)

Таблиця 4

**Показники васкуляризації пухлини у хворих на плоскоклітинний рак гортані
залежно від ефекту лікування**

Васкуляризація	Всього (n)	0-20 %	21-50 %	>50 %
1.1. ПРГ з ефектом від ПХТ	134	0	85	49
M±m (%)		0,0±0,0	63,4±4,2	36,6±4,2**
1.2. ПРГ без ефекту від ПХТ	30	21	8	1
M±m (%)		70,0±8,4*	26,7±8,1*	3,3±3,3*/**
2.1. ПРГ з ефектом від променевої терапії	15	0	7	8
M±m (%)		0,0±0,0	46,7±12,9	53,3±12,9**
2.2. ПРГ без ефекту від променевої терапії	16	5	9	2
M±m (%)		31,3±11,6	56,3±12,4	12,5±8,3*

Примітка. * p<0,05 при порівнянні показників у групах 1 та 2; ** p<0,001 при порівнянні показників в групі (<21 %>50 %)

кореляційного зв'язку між ступенем васкуляризації і раннім розвитком рецидивів у ПРГ (r=+0,39) при ступені васкуляризації >20 %.

Нами проведений аналіз показників експресії ступеня васкуляризації в ПРГ, які мали різний ефект від неоад'ювантного лікування. Позитивний ефект від лікування визначався за наявності візуального регресу пухлини і 2-6 ступенях морфологічного лікувального патоморфозу пухлини. Всім пацієнтам проведено курс поліхіміотерапії і 31 пацієнтові – передопераційний курс променевої терапії. Чутливість до хіміотерапії встановлена в 134 (81,7 %) пацієнтів, до променевої терапії – у 15 (48,4 %) (табл. 4).

При аналізі показників ступеня васкуляризації відмічені достовірні відмінності в групі осіб з гіперваскуляризацією пухлини. Не визначено значних відмінностей між ПРГ із різним ефектом від променевої терапії в групі пухлин із помірно васкуляризацією (p>0,05). Виявлено прямий кореляційний зв'язок ступеня васкуляризації з чутливістю ПРГ до хіміопроменевої терапії

(r=+0,56) при васкуляризації пухлини >50 %. Отримані дані свідчать що відмінності ступеня васкуляризації пухлин та дозволяють використовувати цей параметр як передбачувальний відносно можливої ефективності хіміопроменевої терапії при ПРГ.

Висновки

1. Оцінка поширеності пухлини при ангиографії дає можливість визначення поширення пухлини на магістральні судини (безпосередню інвазію, стискування і девіацію судин), що визначає тактику хірургічного лікування.

2. Встановлений прямий кореляційний зв'язок ступеня васкуляризації з метастазуванням, рецидивами пухлини і чутливістю плоско клітинного раку гортані до хіміопроменевої терапії. Отримані дані свідчать що відмінності ступеня васкуляризації пухлин дозволяють використовувати цей параметр, як передбачувальний відносно можливої ефективності хіміопроменевої терапії при плоскоклітинному раку гортані.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження підтверджує значну наукову і практичну цінність використання комп'ютерно-томографічної ангиографії при обстеженні і лікуванні онкологічних хворих, і зумовлює необхідність подальшої розробки і вивчення складної проблеми лікування хворих на рак гортані. Перспективи подальших розробок пов'язані з вивченням додаткових чинників, які відображають властивості васкуляризації плоскоклітинного раку гортані.

Література

1. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Видання № 9. – К.: 2008. – 100 с.
2. Заболотный Д.И. Злокачественные опухоли глотки / Д.И.Заболотный // Справочник по онкологии; под. ред. С.А.Шалимова, Ю.А.Гриневича, Д.В.Мясоедова. – К.: Здоров'я, 2000. – С. 294-300.
3. Чиссов В.И. Онкология / В.И.Чиссов, С.Л.Дарьялова. – М., 2007. – 560 с.
4. Adelstein D.J. Concurrent chemoradiotherapy in the management of squamous cell cancer of the oropharynx: current standards and future directions / D.J.Adelstein // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol. 69, № 2. – P. 37-39.
5. Forastiere A.A. Head and neck cancer: overview of recent developments and future directions / A.A.Forastiere // Semin. Oncol. – 2000. – Vol. 27 (suppl. 8). – P. 1-4.
6. Garden Two-field versus three-field irradiation technique in the postoperative treatment of head-and-neck cancer / S.Yom, W.Morrison, K.Ang [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 469-476.
7. Kyzas P. Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies / P.Kyzas, R.Loizou, J.Ioannidis // J. of the National Cancer Institute. – 2005. – Vol. 97, № 14. – P. 1043-1054.
8. Laramore G.E. Tumors of Head and Neck / G.E.Laramore, M.D.Coltrera, J.H.Karen // Clinical Oncology.-8th ed. / Ed. Rubin Ph. – Philadelphia: W.B. Saunders company, 2001. – P. 405-461.
9. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer / J.L.Lefebvre, E.Lartigau, A.Kara [et. al.] // Prognostic Factors in Cancer 2 ed./ Ed. Gospodarowicz M. K. et al. – New York: A. John Wiley and sons, 2001. – P. 151-166.
10. World Cancer Report. – Lyon: J.A.R.C. Press, 2003. – 352 p.

ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

А.В.Ковтуненко

Резюме. Проведено клиническое исследование 164 больных плоскоклеточным раком гортани, получавших комплексное лечение с применением различных видов химиотерапии, которым проводилась на первом этапе определение степени васкуляризации опухоли. Все пациенты имели местнораспространенный характер опухолевого процесса и 2-ю клиническую группу. Установлена прямая корреляционная связь степени васкуляризации с метастазированием, рецидивами опухоли и чувствительностью к химиолучевому лечению. Полученные данные свидетельствуют, что отличия степени васкуляризации опухолей позволяют использовать этот параметр, как предсказательный относительно возможной эффективности химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком гортани.

Ключевые слова: рак гортани, васкуляризация.

DIAGNOSTICS OF THE STATE OF VASCULARIZATION OF THE TUMOUR IN PATIENTS WITH CANCER OF THE LARYNX

A.V.Kovtunencko

Abstract. A group of 164 patients with squamous cell carcinoma of the larynx, undergoing holiatry, using diverse chemotherapy has been examined, the degree of tumor vascularization being carried out during the first stage. All the patients had a locally spread character of the tumoral process and the 2nd clinical group. A direct correlation of the degree of vascularization with the metastatic spread, tumor relapses and sensitivity to chemoradiation therapy has been established. The obtained findings are indicative that distinctions of the degree of vascularization of tumors enable to use this parameter as a foreseeing one in relation to possible efficacy of chemoradiation therapy in patients with locally spread laryngeal carcinoma.

Key words: laryngeal carcinoma, vascularization.

State Medical Academy (Dnipropetrovs'k)

Рецензент – проф. Р.В.Сенютович

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 1 (53). – P. 37-41

Надійшла до редакції 6.10.2009 року