

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ

Хворостенко М.І., Ковтуненко О.В., Тимчук С.М., Мірошніченко А.Ю., Чередниченко Ю.В., Шпортько Б.В.
Державний заклад "Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я",
м. Дніпропетровськ, Україна

Рак гортані займає перше місце серед злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів — 65-70%. У наукових роботах останніх років описані клінічні, морфологічні і імунологічні особливості раку гортані, які впливають на ефективність лікування і прогноз захворювання, але недостатньо визначена їх інформативність і взаємозв'язок для планування індивідуального лікування. Різний клінічний перебіг пухлин даної локалізації змушує детальніше вивчати всілякі чинники, відповідальні за гетерогенність пухлин, вирішуючи не лише питання прогнозування можливого розвитку захворювання, але і призначення адекватної терапії, виходячи з властивостей самої пухлини. Серед цих чинників важливе значення має ступінь васкуляризації пухлини, будучи одним з вагомих прогностичних чинників у визначенні агресивності онкологічного процесу і відповіді на різні види лікування [1, 2, 3, 8].

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 подальшого зростання пухлинного вузлика, що досяг в діаметрі 2-4 мм [9]. Механізми індукції ангиогенезу пухлинами значною мірою вивчені: більшість пухлин виділяють один або більше так званих ангиогенних чинників. Більшість з них дифундує у напрямі довколишніх кровоносних судин, і, зв'язуючись з рецепторами клітин ендотелію, викликає послідовність процесів, що призводять зрештою до формування нових мікрокапілярів [6, 10].

Клінічна значущість визначення кількості судин в пухлині показана для пухлин різних типів: чим вище щільність судин, тим гірше 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 в пухлинній тканині, імуногістохімічні — визначення маркерів ангиогенезу та топічні: ехотомоскопія, доплерографія, КТ-реконструкція 3D 4D, КТ-ангіографія [4, 5, 7, 8].

Як метод прижиттєвого вивчення кровоносної системи ангиографія отримала поширення в останні 30 років. Існує ряд розділів клінічної медицини, де з успіхом застосовується даний метод. Це ангиокардіографія, ангиографія судин голов-

ного мозку, при захворюваннях щитоподібної залози. Що стосується патології гортані, то в даному розділі метод ангиографії не знайшов гідного місця. Пояснюється це відсутністю єдиної точки зору на методики контрастування, у ряді випадків заважає загальний важкий стан хворих і можливість судинних ускладнень у вертебро-базиллярній системі. Від варіантів кровопостачання і васкуляризації органу і пухлини багато в чому залежить ефективність радикального лікування.

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 в діагностиці злоякісних пухлин. КТ-ангіографія дозволяє оцінити одночасно: напрям, швидкість і характер кровотоку. Через високу роздільну здатність вживаної в даний час апаратури можлива візуалізація і ідентифікація найдрібніших судин аж до системи мікроциркуляторного русла. Система васкуляризації пухлини, як правило, представлена безліччю дрібних, дуже тонких, аномальних за формою і розташуванням судин, хаотично розкиданих в межах пухлинних тканин. Кровоток в цих судинах характеризується вкрай низьким судинним опором, високою швидкістю і всіляким напрямом. Ці особливості кровотоку обумовлені наявністю великої кількості артеріовенозних анастомозів серед новоутворених судин, які забезпечують високу кінетичну енергію кровотоку і пояснюють широку варіабельність цього напрямку [2, 7, 8].

Детальному вивченню судинної системи ший, різних її відділів присвячена значна кількість класичних анатомічних робіт. Проте прижиттєве дослідження регіонарного кровотоку, гортані у хворих на рак не знайшло широкого застосування.

Мета дослідження: визначення різних варіантів кровопостачання неопластичних процесів гортані при проведенні комп'ютерно-томографічної ангиографії судин голови і ший і порівняння отриманих даних з клінічними даними для з'ясування прогностичної значимості.

Матеріали і методи. Дослідження проводилося в період 2001-2008 рр. в ЛОР-онкологічному відділенні Обласної клінічної лікарні ім. І.І.Мечникова м. Дніпропетровська. Для проведення даного клінічного дослідження була взята група з 234 хворих на 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 місцеворозповсюджений рак гортані III — IV стадій (T3-4N0-3M0) та II-ою клінічною групою. Морфологічно у всіх хворих захворювання було плоскоклітинним раком гортані (ПРГ), 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 гістологічна верифікація пухлини, для об'єктивізації клінічного регресу пухлини проводилося дослідження лікувального патоморфоза.

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

Проведення внутрішньоартеріальної інфузії цитостатиків за допомогою дозатора за схемами: PBMF, TRF. Променева терапія проводилася у вигляді передопераційного і післяопераційного або післяопераційного курсу дистанційної гамма терапії, яку проводили на гамма-терапевтичних апаратах типу "Агат-С" і "Рокус-М" в статичному режимі з 2-х полів, які протилежать, розмірами 6x8 і 8x10 см., ритм опромінення 5 фракцій в

тиждень по 2 Гр. щодня до сумарної осередкової дози (СОД) 40 Гр. Після проведених неоад'ювантних методів хворим проводилося радикальне оперативне лікування з дотриманням всіх принципів онкологічної хірургії — тотальна або розширена ларингектомія і радикальне видалення лімфатичних вузлів шиї.

Клінічний ефект лікування оцінювався на 14 день після закінчення неоад'ювантного лікування (два курси поліхіміотерапії за схемою PBMF) та 1/2 лікувального курсу променевої терапії (СОД=40Гр.) за критеріями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.0 (2000) при врахуванні візуального (за даними орофарингоскопії, цифрової відеоендоскопії глотки з масштабною фотографією пухлини та регіонарних метастазів в лімфатичні вузли) та топічного (за даними КТ, УЗД) регресу пухлини в комплексі зі шкалою лікувального патоморфозу пухлини та регіонарних метастазів в лімфатичні вузли (визначення ОДЖОП). Позитивний ефект від лікування визначався при клінічних ознаках наявності "часткового", "позитивного" або "повного" візуального та топічного регресу пухлини в поєднанні з наявністю 2-6 ступеня морфологічного лікувального патоморфозу (ОДЖОП \leq 75%). Для отримання достовірних даних дослідження, групи хворих ідентичні за основними параметрами.

Для статистичного аналізу використовувалися сучасні математично-статистичні методи. Обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакетів ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний №AJAR909E415822FA), Microsoft® Office Excel® 2007 (12.0.6514.5000) SP2 MSO (12.0.6425.1000), (США, ліцензійний №89409-707-9902422-65234) і "Биостатистика" (Москва, 1998).

Результати дослідження та їх обговорення

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 основному пов'язана з вивченням зростання пухлини в крупні судини, а також змінами збільшених в результаті метастатичного процесу лімфовузлів. Самі лімфовузли також інколи візуалізуються як гіперваскулярні утворення (рис. 1).

Розповсюдження 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 патогномонічною 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 ар-



Рис. 1. КТ-ангіографія. Візуалізація лімфовузів як гіперваскулярних утворень.

терії, "обрив" артеріальних судин за рахунок їх інфільтрації пухлиною, зміни просвіту артерій (розширення або звуження), швидкий венозний відтік через множинні артеріо-венозні шунти (рис. 2), зміни орієнтирів біфуркації зовнішньої сонної артерії.

На підставі аналізу 234 ангиограм уточнено анатомо-топографічні особливості розташування магістральних судин шиї, передніх відділів грудної області, які впливають на вибір тактики лікування хворого.

Зовнішня сонна артерія є передньою шийною гілкою загальної сонної артерії. Діаметр її надзвичайно варіабельний. Артерії належить основна роль в кровопостачанні гортані і шиї. На бічних ангиограмах в артеріальній фазі ретельно визначали гілки зовнішньої сонної артерії для вироблення тактики селективного підведення катетера. Також необхідно відзначити, що в наших дослідженнях ми зіткнулися з великою індивідуальною варіабельністю будови басейну зовнішньої сонної артерії, а за даними багаточисельних досліджень басейн зовнішньої сонної артерії має велику кількість анастомозів з сусідніми артеріями, контралатеральним басейном зовнішньої сонної артерії і басейном внутрішньої сонної артерії.

Нами виявлена низка особливостей загальної сонної артерії, що стали протипоказаннями для проведення внутрішньоартеріальних методів лікування хворих: стеноз загальної сонної артерії на стороні ураження >30% в 2 (0,8%) хворих (рис. 3), наявність атеросклеротичних бляшок, звужуючих отвір >30% в біфуркації сонної артерії в каротидному синусі або гирлі внутрішньої сонної артерії, з нерівними краями, неоднорідної консистенції, які не визначалися на доплерографії в 5 (2,1%) хворих (рис. 4). Даним пацієнтам проведені системні курси ПХТ.

Таким чином проведення неoad'ювантних інтервенційних ендovasкулярних методів лікування у хворих на рак гортані за даними КТ-

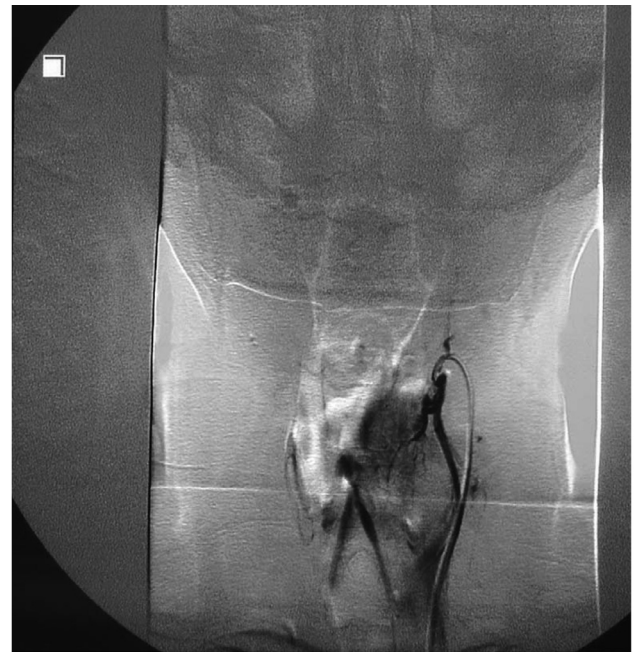


Рис. 2. КТ-ангіографія. Множинні артеріо-венозні шунти.



Рис. 3. КТ-ангіографія. Стеноз загальної сонної артерії на стороні ураження.



Рис. 4. КТ-ангіографія. Наявність атеросклеротичних бляшок звужуючих отвір >30% в біфуркації сонної артерії.

ангіографії показано при відсутності стенозу та атеросклеротичних бляшок загальної сонної артерії та її біфуркації на стороні ураження звужуючих отвір $>30\%$, відсутності звивистості сонних артерій та аневризм ($p < 0,05$).

Для селективного підведення катетера нами візуалізувалися артерії гортані: верхня та нижня гортанна артерії. Верхня гортанна артерія є першою гілкою верхньої щитоподібної артерії та кровопостачає надскладковий та складковий відділи гортані. Відходження верхньої щитоподібної артерії від ствола загальної сонної артерії або описаного атипового розташування верхньої гортанної артерії (відходження від язичної, лицьової, висхідної глоткової, загальної сонної артерій) ми не спостерігали. Верхня гортанна артерія частіше відходила від верхньої щитоподібної, але у 20 (8,5%) відходила самостійно від ЗСА (рис. 5).

Гілками верхньогортанної артерії є передня і задня низхідні гілки. Передня гілка бере участь у кровопостачанні передніх відділів вестибулярного і складкового відділів гортані. Задня гілка забезпечує кров'ю задні фрагменти складкового відділу, міжчерпакувату область, черпакуваті хрящі і м'язи, що прикріплюються до них, а також перстнеподібний хрящ і передньобічну стінку глотки. Низхідна гілка верхньої гортанної артерії васкуляризує голосовий м'яз, слизову оболонку бічних стінок гортані, м'язи. Також у кровопостачанні гортані бере участь перстнещитоподібна гілка верхньої щитоподібної артерії, що йде між щитоподібним і перстнеподібним хрящами наперед від конічної зв'язки. Вона забезпечує



Рис. 5. КТ-ангіографія. Відходження верхньої гортанної артерії самостійно від ЗСА.

кров'ю дану область, зовнішню поверхню щитовидного хряща, передні м'язи шиї, щитоподібну і область перешийка, передньобічні відділи підскладкового відділу гортані. Тобто ці гілки є основними в кровопостачанні пухлин гортані будь-яких локалізацій та до них повинен бути селективно підведений катетер. У випадках коли неможливо селективно підійти до цих гілок, катетер встановлювався у верхню щитоподібну артерію з тимчасовим (14-днів) виключенням гілок, які не беруть участь у кровопостачанні пухлини гортані: підпід'язикової та грудинно-ключично-соскоподібної.

(Продовження статті читайте в наступному номері журналу)