

УЛЬТРАЗВУКОВА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ПІДВИЩЕННЯ ВНУТРІШНЬОПУХЛИННОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ЛОКАЛЬНОЇ РАДІОЧАСТОТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ

Орел В.Е.¹, Головка Т.С.², Смоланка І.І.³, Крахмальова А.С.², Ніколов М.О.^{1,4}

1 – науково-дослідна лабораторія медичної фізики та біоінженерії Національного інституту раку, м. Київ, Україна;

2 – науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку, м. Київ, Україна;

3 – науково-дослідне відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку, м. Київ, Україна

4 – кафедра фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України "КПІ", м. Київ, Україна

Для злоякісних пухлин є типовою наявність патологічних змін у кров'яних судинах, яким притаманні різкі вигини, чергування звужень та розширень поперекового перерізу й зменшення внутрішньопухлинної мікроциркуляції. Кровотік через такі хаотичні капілярні сітки є повільним, внаслідок чого у злоякісних пухлинах суттєво знижений інтерстиціальний тиск рідин, перфузія, та існує гетерогенна гіпоксія.

На основі експериментальних та клінічних даних було показано, що аномальний внутрішньопухлинний кровотік, інкорпорований з нормальними тканинами, помітно змінюється при дії зовнішніх фізичних факторів [1-3]. Так, у хворих на рак грудної залози (РГЗ), яким проводили променевою терапією з використанням гіпертермії до 42°C, реєстрували за допомогою доплерівського картування збільшення шкірної мікроциркуляції. Таке явище пов'язують з особливостями реакції ендотелія судин шкіри на теплове подразнення [4]. У численних дослідженнях показано, що при температурах 38-42 °C підвищується мікроциркуляція біологічних рідин, як в нормальних тканинах, так і в злоякісних пухлинах [5]. В загальному випадку відмічається, що в нормальних тканинах кровотік під впливом підвищення температури до 42 °C змінюється більш суттєво, ніж в злоякісних пухлинах. Крім того, зазначають, що при гіпертермії від 42 °C й вище в пухлинних тканинах слід очікувати зменшення швидкості кровотоку [6].

Одним з методів підвищення мікроциркуляції крові у онкологічних хворих є метод локальної радіочастотної гіпертермії (РГ). Суть РГ полягає в нагріванні пухлини та утриманні цієї температури на протязі 10-60 хвилин за допомогою радіочастотних хвиль високої частоти. Це підвищує мікроциркуляцію крові, інтерстиціальний тиск рідин та ініціює ефект оксигенації в злоякісних пухлинах, і, таким чином, стимулюється чутливість пухлинних

клітин до хіміо- та радіаційної терапії [7]. Так, наприклад, при температурі 38,4 °C у тварин з карциномою Герена під впливом РГ, методом ультразвукової доплерографії, раніше було зареєстровано підвищення внутрішньопухлинного кровотоку. При цьому суттєво підвищилась ефективність дії хіміотерапевтичного препарату [8].

В доклінічних і клінічних дослідженнях інших авторів також раніше було продемонстровано, що помірна гіпертермія (<42 °C) призводить до підвищення перфузії, оксигенації пухлини й подальшої ефективності результатів радіо- і хіміотерапії злоякісних пухлин [9].

Взявши до уваги вище наведені особливості температурного впливу РГ на злоякісні пухлини та методичні можливості сучасної ультразвукової доплерографії, можливо припустити імовірну діагностичну значимість кількісної оцінки медичного зображення при підвищенні внутрішньопухлинного кровотоку під впливом локальної РГ. Це в перспективі може підвищити ефективність комбінованого лікування хворих на РГЗ.

Мета роботи: дослідити кількісні зміни нелінійної динаміки внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на РГЗ під впливом РГ на основі ультразвукових досліджень.

Матеріали та методи. Було обстежено 20 хворих РГЗ ІІА -ІІІБ стадій, віком 47 – 68 років, середній вік – (52±2) роки. Для локальної РГ пухлин грудної залози використовували промисловий зразок вітчизняного апарату для короткохвильової магнітотермії "МАНГІТЕРМ" (Радмір, Україна). Виміри температури на поверхні зони РГ проводили електронним термометром С195 (Medisana AG, Nieden, Німеччина). РГ проводили на протязі 30 хв при вихідній потужності електромагнітного випромінювання 50 Вт з одночасним проведенням внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної хіміотерапії. Ультразвукове дослідження грудної

залози проводили на цифровому доплерівському ультразвуковому діагностичному комплексі "ULTI-MA" (Радмір, Україна) в масштабі реального часу (В, ВС та доплер режимах). Хворих обстежували в чотири етапи. Перший етап обстеження включав ультразвукове дослідження грудної залози до початку проведення РГ, другий – ультразвукового обстеження — проводився через 15 хвилин після початку комплексної терапії з використанням РГ; третій – одразу після закінчення РГ; четвертий – після закінчення хіміотерапевтичного сеансу (через 30 хв після закінчення РГ).

Вимірювали параметри кровотоку – максимальну систолічну (S) і мінімальну діастолічну (D) швидкість. Розраховували індекс резистентності RI = (S-D)/S (Pourcelot index – індекс Пурсело). Зміна показників кровотоку визначалась як відношення відповідних показників:

$$\Delta S = \frac{S}{S_0}, \quad (1)$$

$$\Delta D = \frac{D}{D_0}, \quad (2)$$

$$\Delta RI = \frac{RI}{RI_0}, \quad (3)$$

де S_0 – амплітуда швидкості систолічного кровотоку до проведення РГ; S – амплітуда швидкості систолічного кровотоку після проведення РГ; D_0 – амплітуда швидкості діастолічного кровотоку до проведення РГ; D – амплітуда швидкості діастолічного кровотоку після проведення РГ; RI_0 – індекс резистентності до проведення РГ; RI – індекс резистентності після проведення РГ.

Крім того оцінювали зміну гетерогенності пухлини молочної залози за методикою викладеною в [10]. Розрахунок гетерогенності G проводився за допомогою отриманих ультразвукових даних зображення пухлини в ВС- режимі з кольоровим картуванням. Зміна гетерогенності пухлини розраховувалась аналогічно наведеним вище показникам:

$$\Delta G = \frac{G}{G_0}, \quad (4)$$

де G – гетерогенність пухлини після проведення РГ; G_0 – гетерогенність пухлини до проведення РГ.

Результати та їх обговорення. В табл.1 наведені зміни кількісних характеристик внутрішньопухлинного кровотоку після проведення РГ.

На рис. 1 наведені типові зміни температури на поверхні шкіри зони опромінення хворих на РГЗ в процесі РГ. З нелінійної динаміки росту температури видно, що її максимальна величина не перевищувала 38 °С.

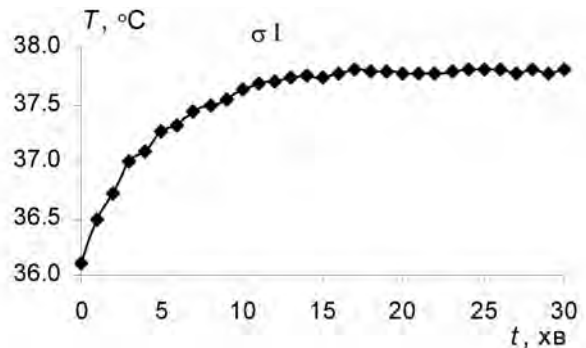


Рис. 1. Типові зміни температури на поверхні зони опромінення в процесі РГ хворих на РГЗ

Аналіз отриманих даних свідчить, що через 15 хв після початку РГ максимальна систолічна швидкість внутрішньопухлинного кровотоку у відносно невеликих патернах ВС-ультразвукового зображення збільшувалась в середньому на 37 %, через 30 хв – на 94 %, а через 30 хв після закінчення РГ – на 96 %. Середня діастолічна швидкість також мала тенденцію до збільшення через 30 хв після закінчення РГ – до 42%. Індекс Пурсело зростає до 13%. Що до зміни гетерогенності пухлини в ВС-режимі, то відмічається її зниження майже на 40 % після закінчення процедури РГ.

У п'ятьох пацієнтів, де в пухлині спостерігались відносно великі кольорові патерни кровотоку, збільшення максимальної швидкості систоли та мінімальної діастоли перевищувало 70 разів. При цьому проведення РГ не приводило до появи значної кількості відносно малих патернів кровотоку. У чотирьох хворих зміни внутрішньопухлинного кровотоку були вкрай невиразними, статистично недостовірними, враховуючи неможливість абсолютно точного повторювання ультразвукового зображення на різних етапах дослідження. У інших одинадцяти пацієнток зміни гемодинаміки були більш виразними, але максимальна зміна швидкості току крові під час систоли

Таблиця 1

Зміна кількісних характеристик внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на РГЗ під впливом РГ

Час дослідження	Допплерографічні показники (M ± m)			
	S/S ₀ , відн. од.	D/D ₀ , відн. од.	RI/RI ₀ , відн. од.	G/G ₀ , відн. од.
Через 15 хв після початку РГ (другий етап)	1,37 ± 0,17*	1,28 ± 0,27*	1,12 ± 0,10*	0,81 ± 0,04*
Через 30 хв після початку РГ (третій етап)	1,94 ± 0,35*	1,38 ± 0,39*	1,14 ± 0,19	0,73 ± 0,08*
Через 30 хв після закінчення РГ (четвертий етап)	1,96 ± 0,44	1,42 ± 0,35	1,13 ± 0,20	0,71 ± 0,07

* – статистично значуща різниця по відношенню до попереднього етапу дослідження

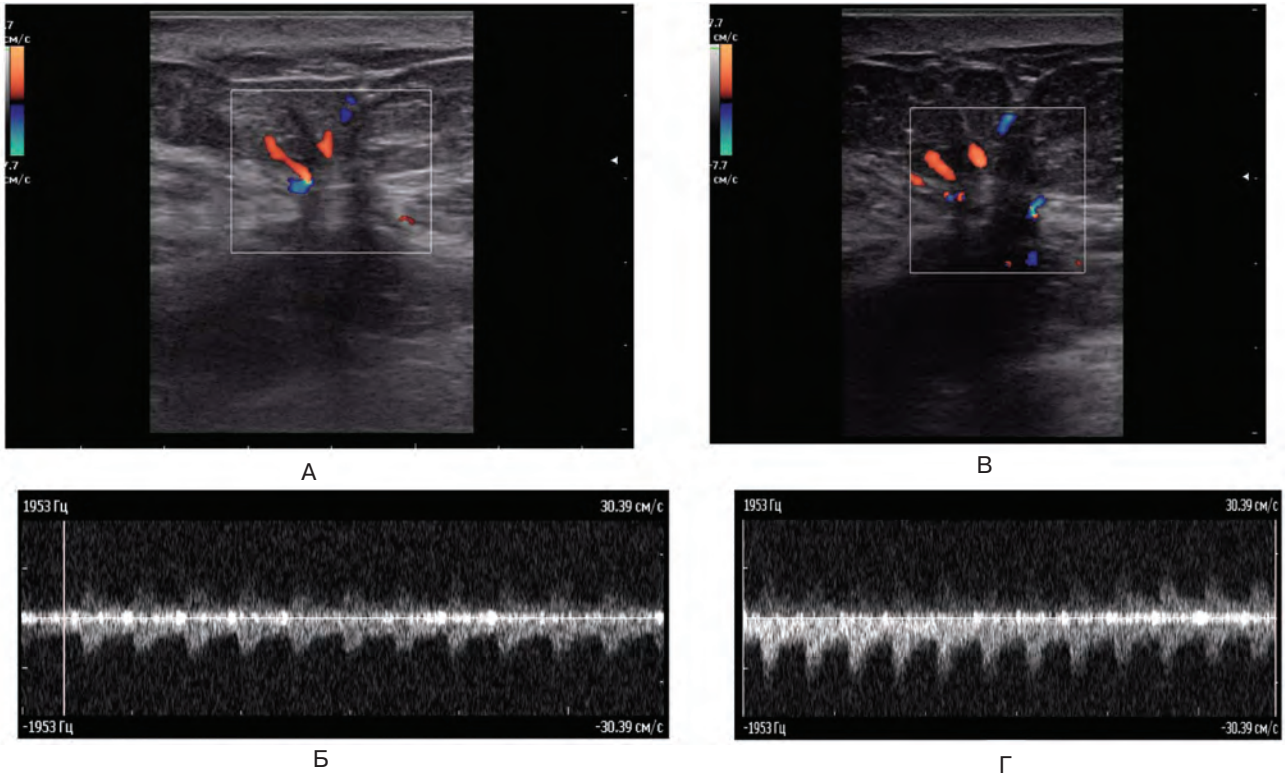


Рис. 2. Типові помірні зміни внутрішньопухлинного кровотоку хворої на РГЗ стадії IIIA З-б Д.В., первинна історія хвороби № 5462 від 23.03.2011р. після проведення РГ. **А, В** – ультразвукове зображення пухлини в ВС режимі до та після РГ; **В, Г** – доплерограма кровотоку до та після проведення сеансу РГ. $S/S_0 = 1,35$ відн. од., $D/D_0 = 1,88$ відн. од., $G/G_0 = 0,57$ відн. од.

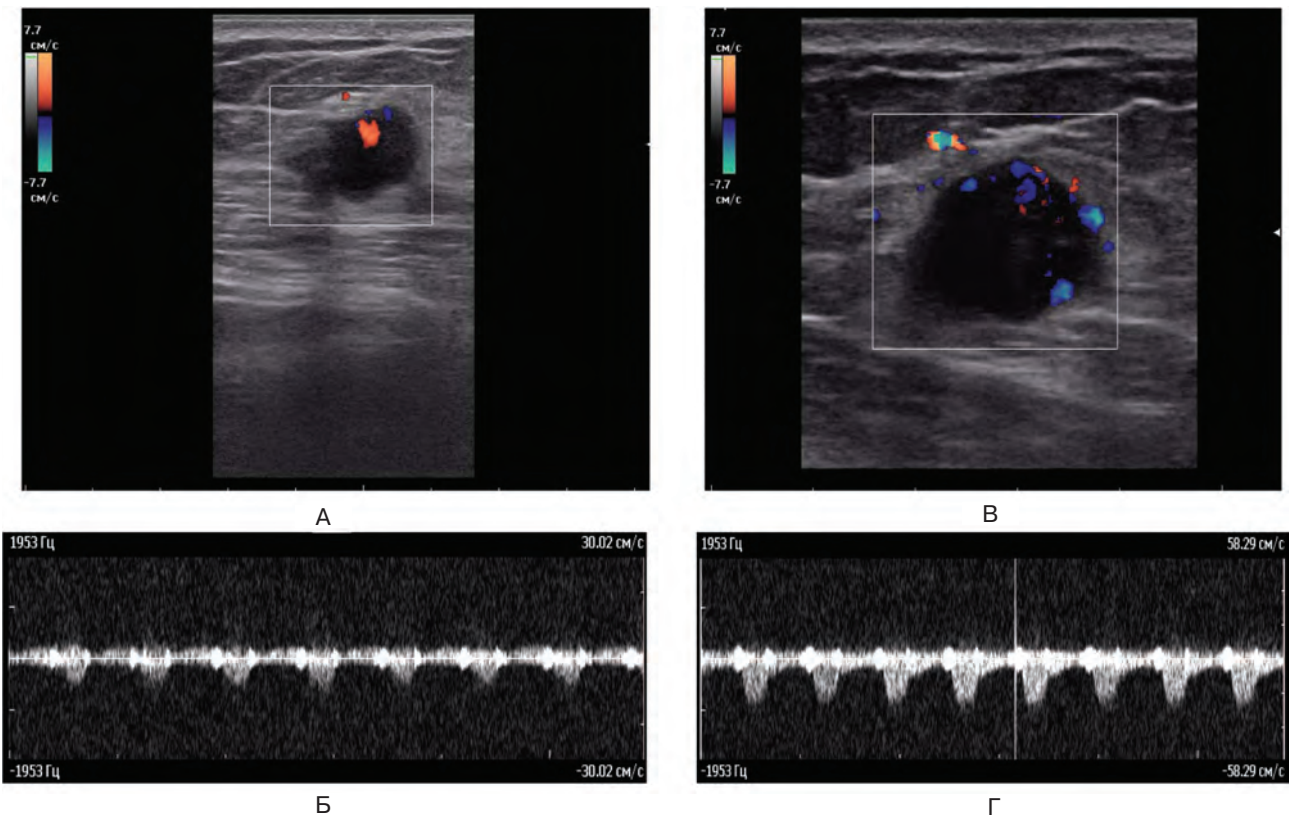


Рис. 3. Типові середні зміни внутрішньопухлинного кровотоку хворої на РГЗ стадії IIIA П-ко В.К., первинна історія хвороби № 3234 від 21.02.2011р. після проведення РГ. **А, В** – ультразвукове зображення пухлини в В режимі з кольоровим картуванням до та після РГ; **В, Г** – доплерограма кровотоку до та після проведення сеансу РГ. $S/S_0 = 3,5$ відн. од., $D/D_0 = 1,45$ відн. од., $G/G_0 = 0,42$ відн. од.

та діастолі не перевищували 2-4 разів. В загальному випадку можна констатувати достатньо великий діапазон можливої зміни внутрішньо пухлинного кровотоку, що підтверджує [6].

На рис. 2-4 наведені типові зміни доплерограм хворих на РГЗ стадії IIA-Ш після проведення лікування, на яких відображено реактивність судин відносно чутливості до дії РГ. Зміни кровотоку після РГ були поділені згідно умовної шкали на помірні, середні та виражені. Помірні зміни відповідали незначному підвищенню кровотоку при $S/S_0 \max$, $D/D_0 \max \leq 2$ та появи малої кількості кольорових патернів з $G/G_0 \geq 0,8$. Середні зміни відповідали збільшенню кровотоку $S/S_0 \max$, $D/D_0 \max \geq 2$ та появи великої кількості нових кольорових патернів з $G/G_0 \leq 0,8$. Виразні зміни спостерігали при суттєвому збільшенні $S/S_0 \max$, $D/D_0 \max \geq 40$ та необов'язковому збільшенні кольорових патернів.

Вплив. Відмітимо, що така інерційність може бути обумовлена не тільки властивостями пухлинних тканин, а і нормальних тканин. Отже зміна кровотоку в пухлині неодмінно пов'язана в деякій мірі і з відповідними змінами у нормальних тканинах, зокрема в артеріальних судинах.

Оцінка внутрішньопухлинного кровотоку з використанням кольорової ультразвукової доплерографії дозволяє отримати корисну інформацію і може сприяти визначенню прогнозу ефективності подальшого лікування хворих на рак грудної залози [11]. Але, зазначимо, що вищенаведена умовна шкала змін гемодинаміки в пухлині потребує подальшого уточнення за допомогою порівняння з результатами комбінованого лікування злоякісних пухлин у хворих на рак РГЗ.

Таким чином, можливо зазначити що під впливом помірної локальної гіпертермії, ініційованої

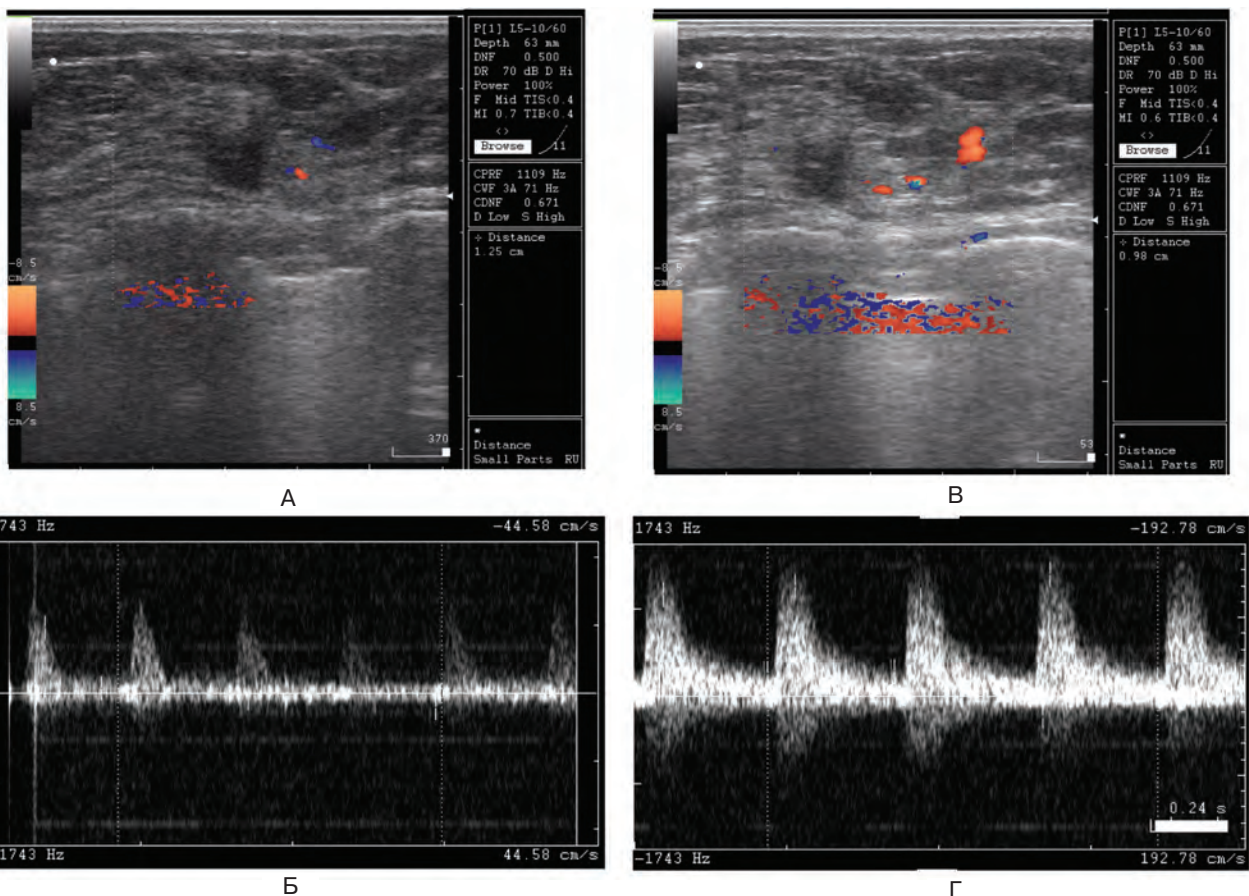


Рис. 4. Типові виразні зміни внутрішньопухлинного кровотоку хворої на РГЗ стадії IIA Ш-ої Н.П., первинна історія хвороби № 3225 від 16.04.2007р. після проведення РГ. **А, В** – ультразвукове зображення пухлини в В режимі з кольоровим картуванням до та після РГ; **В, Г** – доплерограма кровотоку до та після проведення сеансу РГ. $S/S_0 = 73,9$ відн. од., $D/D_0 = 74,5$ відн. од., $G/G_0 = 0,78$ відн. од.

Крім того необхідно констатувати, що підвищення гемодинаміки пухлини після проведення РГ залишається на протязі достатньо великого часу 30-60 хв. Відносно невеликі зміни кровотоку через 15 хв після початку РГ ймовірно можна пояснити особливостями та інерційністю динаміки реакції ендотелія кровоносних судин та реологічних властивостей крові на електромагнітний та тепловий

апаратом "МАГНІТЕРМ" (Радмір, Україна), спостерігається збільшення нелінійної динаміки внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на РГЗ. Виходячи з того, що РГ використовується при комбінованому лікуванні хворих на РГЗ [12,13], доплерівське ультразвукове дослідження доцільно застосовувати для об'єктивізації результатів впливу РГ при комбінованому лікуванні [14].

Висновки

1. Під впливом локальної радіочастотної помірної гіпертермії спостерігається збільшення нелінійної динаміки внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на рак грудної залози.
2. Допплеровське ультразвукове дослідження доцільно застосовувати для об'єктивізації результатів впливу радіочастотної гіпертермії при лікуванні хворих на рак грудної залози.

Література

1. Ellegala D.B., Leong-Poi H., Carpenter J.E. at al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to V3 // *Circulation. J. of the American Heart Association.* – 2003. – P. 336-341.
2. Jain R.K. Transport of molecules, particles, and cells in solid tumors. // *Annual Rev. Biomed. Eng.* – 1999. – Vol. 1. – P. 241-263.
3. Baish J.W., Stylianopoulos T., Lanning R.M. at al. Scaling rules for diffusive drug delivery in tumor and normal tissues // *Proc National Acad Sciences USA.* – 2011 – Vol. 108, No. 5. – P. 1799-1803.
4. Delanian S., Lefaix J.L. Evaluation of late radiation-induced changes in superficial microcirculation. I. Clinical benefit of the cutaneous Doppler laser // *Cancer Radiother.* – 2000. – Vol. 4, No. 6. – P. 408-414.
5. Song C.W., Park H.J., Lee C.K., Griffin R. Implications of increased tumor flow and oxygenation caused by mild temperature hyperthermia in tumor treatment // *Int. J. Hyperthermia.* – 2005. – Vol. 21, No. 8. – P. 761-767.
6. Kelleher D.K., Vaupel P. Vascular Meets of Localized Hyperthermia // *Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer*, edited by G.F. Baronzio. – 2006. – P. 99-109.
7. Issels R.D., Lindner L.H., Verweij J. at al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, No. 6. – P. 561-570.
8. Orel V.E., Dzyatkovskaya N.N., Romanov A.V., Kozarenko T.M. The effect of electromagnetic field and local inductive hyperthermia on nonlinear dynamics of the growth of transplanted animal tumors // *Experimental Oncology.* – 2007. – Vol. 29, No. 2. – P. 156-158.

9. Sun X., Xing L., Ling C.C., Li G.C. The effect of mild temperature hyperthermia on tumour hypoxia and blood perfusion: relevance for radiotherapy, vascular targeting and imaging. // *Int. J. Hyperthermia.* – 2010. – Vol. 26, No. 3. – P. 224-231.
10. Orel V., Kozarenko T., Galachin K. at al. Nonlinear analysis of digital images and doppler measurements for trophoblastic tumor // *Nonlinear Dynamics, Psychology and Life Science.* – 2007. – Vol. 11, №3. – P. 309-331.
11. Osanai T., Wakita T., Gomi N., S. Takenaka, Kakimoto M., Sugihara K. Correlation among intratumoral blood flow in breast cancer, clinicopathological findings and nottingham prognostic index // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 33, No. 1. – P. 14-16.
12. Смоланка І.І., Досенко І.В., Орел В.Е., Дзятковська Н.М. Результати та перспективи комбінованого лікування хворих на рак молочної залози за допомогою апарата "Магнітерм" // *Онкологія.* – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 81-85.
13. Бондарь Г.В., Седаков І.Е., Кульков С.К., Старушко Р.В. Локальная гипертермия как сенситизатор регионарной химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком молочной железы // *Клиническая онкология* – 2011. – Спец. выпуск II, – С. 182.
14. Пат. 29004. Україна. 7МПК А61В5/00. Спосіб біодозиметрії для оцінки поглинутої дози неіонізуючого електромагнітного опромінення пацієнта / Орел В.Е., Смоланка І.І., Ніколов М.О. та ін. – Бюл. № 21, 25.12.2007.

РЕЗЮМЕ. Под влиянием локальной радиочастотной умеренной гипертермии наблюдается увеличение нелинейной динамики внутриопухолевого кровотока у больных раком грудной железы. Допплеровское ультразвуковое исследование целесообразно применять для объективизации результатов воздействия радиочастотной гипертермии при лечении больных раком грудной железы.

Ключевые слова: доплеровское ультразвуковое исследование, радиочастотная гипертермия, рак грудной железы

SUMMARY. Under the influence of local radiofrequency moderate hyperthermia observed increase in nonlinear dynamics intratumoral blood flow in patients with breast cancer. Doppler ultrasonography should be used to influence the results of objectification radiofrequency hyperthermia during the treatment of patients with breast cancer.

Key words: Doppler ultrasound, radiofrequency hyperthermia, breast cancer.