

## Статті/Статьи

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

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ (продовження)

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

Також в кровопостачанні органів ший бере участь підключична артерія і її гілки. В кровопостачанні гортані, тільки частково її підкладкового відділу, бере участь нижня гортанна артерія, що є гілкою нижньої щитоподібної артерії щитошийного стволу. Щитошийний ствол має довжину до 1,5 см. Відійшовши від підключичної артерії, він відразу ж віддає всі гілки (рис. 6).



Рис. 6. КТ-ангіографія. Візуалізація щитошийного стволу

Зазначені анатомічні особливості роблять неможливим селективне підведення катетеру до пухлини гортані. Тимчасова емболізація в цій ділянці заборонена, а введення хіміопрепаратів широким полем не має сенсу. Отже ми прийшли до практичного висновку, що селективна катетеризація пухлин гортані для проведення внутрішньо-артеріальної терапії можлива тільки шляхом катетеризації верхньої гортанної або верхньої щитоподібної артерії на стороні ураження.

Під час дослідження нами проведено вимірювання розмірів верхньої гортанної та верхньої щитоподібної артерії для підбору оптимального катетеру (табл. 1, рис. 7)

Таблиця 1

### Розміри верхньої гортанної та верхньої щитоподібної артерії

Артерія	Ø мм (M±m)	Катетер
Верхня щитоподібна	2,9±0,5	6F, 5F
Верхня гортана	1,5±0,3	5F, 4F



Рис. 7. КТ-ангіографія. Вимірювання розмірів верхньої гортанної та верхньої щитоподібної артерії

Оптимальними для катетеризації були катетери розміром 4F — 6F типа Cordis® Headhunter I. Розмір катетерів 4F-6F, довжина 100 см, внутрішній діаметр (0,001-0,035). Однак ускладнювало процес вимірювання судин та визначення ступеня васкуляризації утворення "депо" контрастної речовини у вигляді лакун (рис. 8).

При проведенні КТ-ангіографії, використовуючи графічний комп'ютерний аналізатор, з урахуванням визначеної локалізації пухлини і структури судинного русла пухлини, проводили моніторинг циркуляції контрастної речовини, визначали насичення судинної мережі контраст-



Рис. 8. КТ-ангіографія. Утворення "депо" контрастної речовини у вигляді лакун.

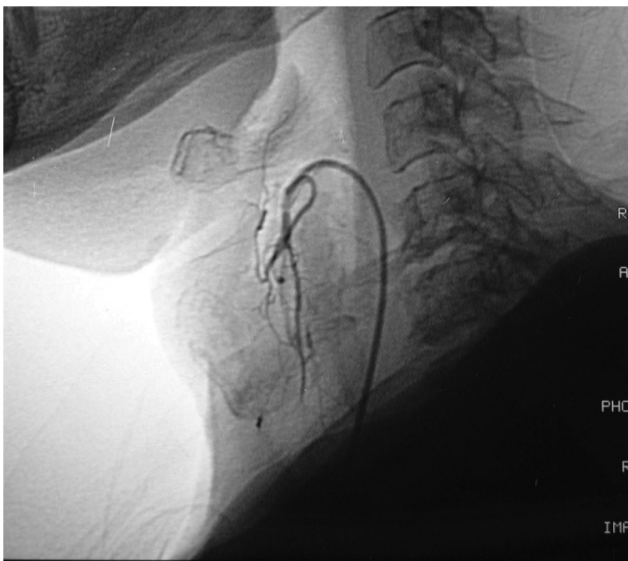


Рис. 9. КТ-ангіографія. Гіповаскуляризація пухлини (насичення <20%)



Рис. 11. КТ-ангіографія. Гіперваскуляризація пухлини (насичення >50%).



Рис. 10. КТ-ангіографія. Помірна васкуляризація пухлини (насичення 20-50%).

ною речовиною і кваліфікували інтенсивність васкуляризації пухлини по ангіографічному зображенню. При цьому діагностують гіповаскуляризацію пухлини, якщо насичення судинної ме-

Таблиця 2  
Розподіл хворих ПРГ по групах залежно від ступеня васкуляризації пухлини

Показники	Всього (n)	Ступінь васкуляризації		
		0 – 20%	21 – 50%	> 50%
Абс. (n)	234	19	138	77
M±m (%)		8,1±1,8%	59,0±3,2%	32,9±3,1%

режі пухлини складає менше 20% (рис. 9), помірну васкуляризацію — при насиченні від 20-50% (рис. 10), гіперваскуляризацію, якщо її насичення перевищувало 50% (рис. 11).

При візуалізації помірної та гіперваскуляризації можливо побічно визначати розміри пухлини. (рис. 12).

Розподіл хворих за ступенем васкуляризації пухлин гортані представлено в таблиці 2 (рис 13). Гіповаскуляризація спостерігалася в 8,1%, помірна в 59,0% і гіперваскуляризація пухлини в 32,9% хворих.

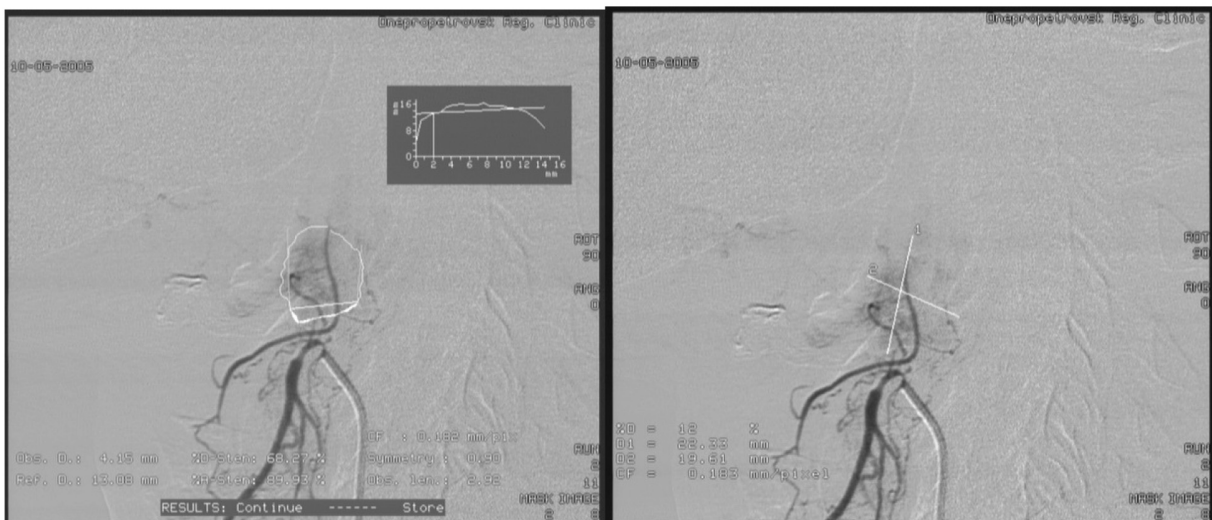


Рис. 12. КТ-ангіографія. Визначення розмірів пухлини. Васкуляризація помірна.

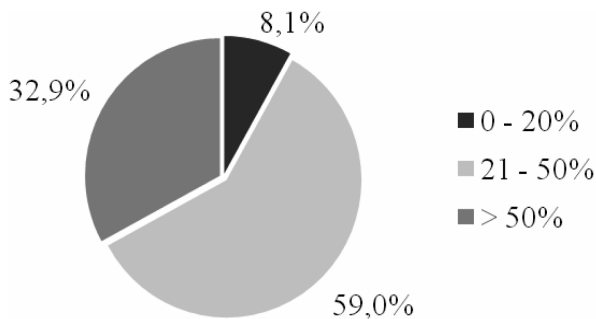


Рис. 13. Розподіл хворих ПРГ по групах залежно від ступеня васкуляризації пухлини.

При аналізі васкуляризації пухлин з різним клінічним перебігом також були визначені істотні відмінності. Серед ПРГ з наявністю метастазів відсоток пухлин з гіповаскуляризацією був достовірно ( $p < 0,05$ ) менше, ніж при пухлинах без метастазів (табл. 3, рис. 14).

ПРГ ( $r = +0,17$ ;  $p < 0,05$ ) при помірній васкуляризації пухлини. При цьому ймовірність метастазування при помірній васкуляризації в 1,67 рази вища, ніж при гіпо- і гіперваскуляризації разом ( $ВШ = 1,67$ ; 95% ДІ — 1,00-2,67;  $p = 0,05$ ) і в 3,11 рази вища, ніж при васкуляризації до 20% ( $ВШ = 3,11$ ; 95% ДІ — 1,15-8,42;  $p < 0,05$ ).

Відповідно до завдань дослідження був проведений порівняльний аналіз ступеня васкуляризації в групах ПРГ, в яких протягом першого року розвинулися рецидиви і пухлин з безрецидивним перебігом (табл. 4, рис. 15).

Дані таблиці 4 переконливо демонструють відмінності у ступені 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 ( $p < 0,001$ ). Новоутворення з епізодом рецидивування характеризувалися

Таблиця 3

### Показники васкуляризації пухлини у хворих ПРГ залежно від наявності регіонарних метастазів

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Ступінь васкуляризації		
			1. Гіпо 0 – 20%	2. Помірний 21 – 50%	3. Гіпер > 50%
ПРГ з метастазами (N1-3)	абс. (n)	139	7	89	43
	$M \pm m$ (%)	$59,4 \pm 3,2$	$5,0 \pm 1,9^{2,3}$	$64,0 \pm 4,1^{1,3}$	$30,9 \pm 3,9^{1,2}$
ПРГ без метастазів (N0)	абс. (n)	95	12	49	34
	$M \pm m$ (%)	$40,6 \pm 3,2$	$12,6 \pm 3,4^{2,3}$	$51,6 \pm 5,1^{1,3}$	$35,8 \pm 4,9^{1,2}$
P (N1-3) — (N0)		$< 0,001$	$= 0,037$	$= 0,05$	$= 0,438$
Всього	абс. (n)	234	19	138	77
	$M \pm m$ (%)		$8,1 \pm 1,8^{2,3}$	$59,0 \pm 3,2^{1,3}$	$32,9 \pm 3,1^{1,2}$

Примітка. 1,2,3 —  $p < 0,05-0,001$  при порівнянні показників відповідних груп 1 (гіповаскуляризація), 2 (помірна васкуляризація), 3 (гіперваскуляризація)

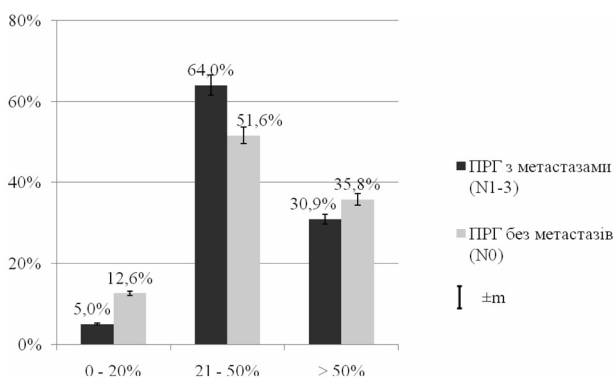


Рис. 14. Порівняння показників васкуляризації пухлини у хворих ПРГ залежно від наявності регіонарних метастазів.

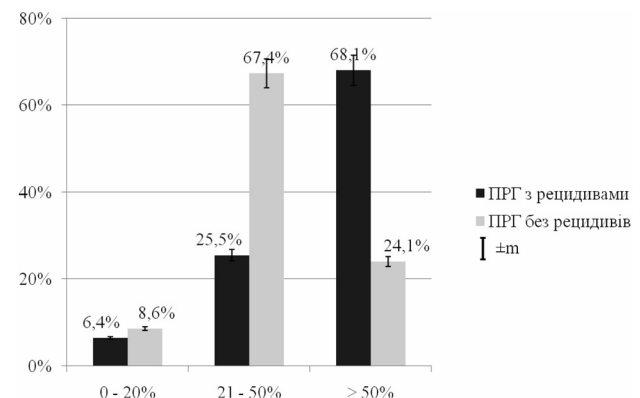


Рис. 15. Порівняння показників васкуляризації пухлини у хворих ПРГ залежно від розвитку рецидивів захворювання

Майже третина хворих як з наявністю метастазів (30,9%), так й без них (35,8%), демонструвала високий ступінь васкуляризації пухлини ( $p > 0,05$ ). Кількість помірноваскуляризованих пухлин серед ПРГ з метастазами на 12,4% перевищувала такі ж показники в групі пухлин без метастазів ( $p = 0,05$ ).

Встановлений прямий кореляційний зв'язок ступеня васкуляризації з наявністю метастазів в

гіперваскуляризацією, більшою кількістю пухлин з високими показниками васкуляризації, на 35,2% більше ніж серед всіх хворих і на 44,0%, порівняно з групою хворих без рецидивів ( $p < 0,001$ ). Ми встановили існування прямого кореляційного зв'язку між ступенем васкуляризації і раннім розвитком рецидивів в ПРГ ( $r = +0,24$ ;  $p < 0,001$ ) в групі з гіперваскуляризацією (>50%).



Таблиця 4

**Показники васкуляризації пухлини у хворих ПРГ  
залежно від розвитку рецидивів захворювання**

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Ступінь васкуляризації		
			1. Гіпо 0 – 20%	2. Помірний 21 – 50%	3. Гіпер > 50%
ПРГ з рецидивами (Rec+)	абс. (n)	47	3	12	32
	M±m (%)	20,1±2,6	6,4±3,6 <sup>2,3</sup>	25,5±6,4 <sup>1,3</sup>	68,1±6,8 <sup>1,2</sup>
ПРГ без рецидивів (Rec-)	абс. (n)	187	16	126	45
	M±m (%)	79,9±2,6	8,6±2,0 <sup>2,3</sup>	67,4±3,4 <sup>1,3</sup>	24,1±3,1 <sup>1,2</sup>
P (Rec+) — (Rec-)		<0,001	=0,626	<0,001	<0,001
Всього	абс. (n)	234	19	138	77
	M±m (%)		8,1±1,8 <sup>2,3</sup>	59,0±3,2 <sup>1,3</sup>	32,9±3,1 <sup>1,2</sup>

Примітка. 1,2,3 —  $p < 0,05-0,001$  при порівнянні показників відповідних груп 1 (гіповаскуляризація), 2 (помірна васкуляризація), 3 (гіперваскуляризація)

Ймовірність рецидиву при гіперваскуляризації в 6,73 рази вища, ніж при гіпо- і помірній васкуляризації разом (ВШ= 6,73; 95% ДІ — 3,35-13,54;  $p < 0,001$ ); в 3,79 рази вища, ніж при васкуляризації до 20% (ВШ= 3,79; 95% ДІ — 1,02-14,11;  $p < 0,05$ ) і в 7,47 рази вища, ніж при васкуляризації від 21 до 50% (ВШ= 7,47; 95% ДІ — 3,54-15,74;  $p < 0,001$ ).

Серед 234 хворих на рак гортані, відібраних для даного дослідження, 164 пацієнтам був проведений неоад'ювантний курс поліхіміотерапії та 70 пацієнтам курс променевої терапії. Чутливість до хіміотерапії встановлено у 144 (87,8%) пацієнтів, до променевої терапії у 38 (54,3%).

Дані частоти різного ступеня васкуляризації, що мали різний ефект від неоад'ювантного лікування, представлені в табл. 5 та рис. 16.

Досить цікавим представляється аналіз рівня ступеня васкуляризації ПРГ залежно від прове-

деного лікування і досягнутого ефекту. Так, при порівнянні груп хворих, яким проводилась поліхіміотерапія, встановлено пряму кореляцію ступеня васкуляризації з чутливістю ПРГ до хіміотерапії ( $r = +0,72$ ;  $p < 0,001$ ). В усіх 100% ви-

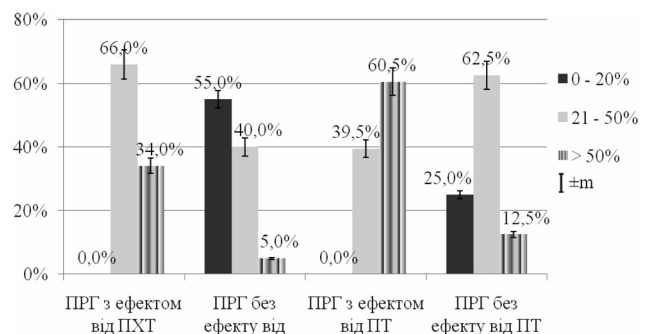


Рис. 16. Порівняння показників васкуляризації пухлини у хворих ПРГ залежно від ефекту проведеного лікування

Таблиця 5

**Показники васкуляризації пухлини у хворих ПРГ  
залежно від ефекту проведеного лікування**

Гістологічний діагноз		Всього (n)	Ступінь васкуляризації		
			1. Гіпо 0 – 20%	2. Помірний 21 – 50%	3. Гіпер > 50%
ПРГ з ефектом від ПХТ	абс. (n)	144	0	95	49
	M±m (%)	87,8±2,6	0,0±0,3 <sup>2,3</sup>	66,0±3,9 <sup>1,3</sup>	34,0±3,9 <sup>1,2</sup>
ПРГ без ефекту від ПХТ	абс. (n)	20	11	8	1
	M±m (%)	12,2±2,6	55,0±11,1 <sup>3</sup>	40,0±11,0 <sup>3</sup>	5,0±4,9 <sup>1,2</sup>
P (з ефектом — без ефекту)			<0,001	=0,024	=0,008
ПРГ з ефектом від променевої терапії	абс. (n)	38	0	15	23
	M±m (%)	54,3±5,9	0,0±1,3 <sup>2,3</sup>	39,5±7,9 <sup>1</sup>	60,5±7,9 <sup>1</sup>
ПРГ без ефекту від променевої терапії	абс. (n)	32	8	20	4
	M±m (%)	45,7±5,9	25,0±7,7 <sup>2</sup>	62,5±8,6 <sup>1,3</sup>	12,5±5,8 <sup>2</sup>
P (з ефектом — без ефекту)			=0,005	=0,005	<0,001
Всього	абс. (n)	234	19	138	77
	M±m (%)		8,1±1,8 <sup>2,3</sup>	59,0±3,2 <sup>1,3</sup>	32,9±3,1 <sup>1,2</sup>

Примітка. 1,2,3 —  $p < 0,05-0,001$  при порівнянні показників відповідних груп 1 (гіповаскуляризація), 2 (помірна васкуляризація), 3 (гіперваскуляризація)

падків ПРГ, чутливих до ПХТ, визначався помірний (66,0%) або високий (34,0%) ступінь васкуляризації, в той час як в групі хворих без ефекту від ПХТ переважали пухлини з гіповаскуляризацією (55,0%) і помірним ступенем (40,0%). Відмінності між групами хворих з ефектом і без ефекту від ПХТ залежно від ступеня васкуляризації пухлини достовірні з  $p < 0,05-0,001$ . Згідно з отриманими даними, ймовірність достатнього ефекту від ПХТ в пухлинах з гіперваскуляризацією пухлини в 6,74 рази вища (ВШ= 6,74; 95% ДІ — 1,24-36,73;  $p < 0,01$ ), а при ПРГ з помірним ступенем васкуляризації — в 2,91 рази вища (ВШ= 2,91; 95% ДІ — 1,11-7,59;  $p < 0,05$ ), ніж серед решти пухлин. Шанс отримати достатній ефект від ПХТ при пухлинах з гіповаскуляризацією майже у 350 разів менше, ніж при пухлинах з васкуляризацією  $> 20\%$  (ВШ= 349,8; 95% ДІ — 1,91-6400;  $p < 0,001$ ).

Майже аналогічні закономірності визначено і при порівнянні груп хворих, яким проводилась променева терапія. Коефіцієнт кореляції між ступенем васкуляризації і чутливістю ПРГ до променевої терапії був позитивним ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,001$ ). В 60,5% випадків ПРГ, чутливих до променевої терапії, визначався високий ступінь васкуляризації, в інших 39,5% пухлин — помірний ступінь, в той час як в групі хворих без ефекту переважали пухлини з помірним ступенем (62,5%) і гіповаскуляризацією (25,0%). При ПРГ з гіпо- і гіперваскуляризацією відмінності між групами хворих з ефектом і без ефекту від променевої терапії достовірні з  $p < 0,01-0,001$ . При помірній васкуляризації відмінності між групами мають характер тенденції ( $p = 0,055$ ). Оцінюючи шанси отримання достатнього ефекту від променевої терапії в пухлинах з різним ступенем васкуляризації, слід вказати на високий шанс ефекту при пухлинах з гіперваскуляризацією (ВШ= 10,73; 95% ДІ — 3,13-36,8;  $p < 0,001$ ). Шанс отримати достатній ефект від променевої терапії при пухлинах з помірною васкуляризацією у 2,56 рази менше, ніж при пухлинах з васкуляризацією до 20% і більше 50% (ВШ= 2,56; 95% ДІ — 0,97-6,72;  $p = 0,055$ ). При гіповаскуляризації чутливість до променевої терапії ще менше — ВШ= 26,71; 95% ДІ — 1,47-484;  $p < 0,001$ ).

#### Висновки.

1. Оцінка поширеності пухлини при ангиографії дає можливість визначення розповсюдження 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 ПРГ до хіміопроменевої терапії. Отримані дані свідчать, що відмінності ступеня як прогностичний відносно розвитку рецидивів, та як передбачувальний відносно ефективності хіміопроменевої терапії при ступені васкуляризації  $> 50\%$ .

Перспективи подальших досліджень. Таким чином 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 №10. — Київ: 2009. — 105с.
2. Заболотный Д.И. Злокачественные опухоли глотки// Справочник по онкологии/ Под. ред. С.А.Шалимова, Ю.А.Гриневича, Д.В.Мясоедова. — К.: Здоров'я, 2000. — С. 294 — 300., — 560 с.
3. Чиссов В.И. Онкология / В.И.Чиссов, С.Л. Дарьялова. — М.:2007. — 560с.
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, N2, Suppl. — P.37-39.
5. Forastiere A.A. Head and neck cancer: overview of recent developments and future directions // *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, N2. — P.469-476.
7. Kyzas P. Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies / P.Kyzas, R.Loizou, J.Ioannidis // *Journal 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.Coltretra, J.H.Karen // *Clinical Oncology, 8th ed.* / Ed. Rubin Ph. — Philadelphia: W.B. Saunders compani, 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. — 352p.

**РЕЗЮМЕ.** Проведено клиническое исследование 234 больных плоскоклеточным раком гортани, получавших комплексное лечение с применением различных видов химиотерапии, которым проводилось на первом этапе определение степени васкуляризации опухоли. Все пациенты имели местнораспространенный характер опухолевого процесса и 2-ю клиническую группу. Проанализированы непосредственные результаты исследования, статистически достоверно 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.

**SUMMARY.** A group of 234 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.