

*Л.Г.РОЗЕНФЕЛЬД, И.Н.ДИКАН, Н.Н.КОЛОТИЛОВ,
Г.Т.БОЖКО, М.Б.ПИОНТКОВСКАЯ*

СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ

*Рентгенрадиологический отд. (зав. – акад. АМН Украины, чл.-кор. НАН Украины, проф. Л.Г. Розенфельд) ГУ «Ин-т отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко АМН Украины» (дир. – чл.-кор. АМН Украины, проф. Д.И. Заболотный);
Научно-практический центр лучевой диагностики АМН Украины
(дир. – д-р. мед. наук, проф. И.Н. Дикан)*

Успех лучевой терапии на 50% зависит от радиочувствительности опухоли, на 25% – от технического оснащения, на 25% – от плана облучения и точности воспроизведения его от сеанса к сеансу [3].

Радиочувствительность новообразования – чувствительность злокачественной опухоли к повреждающему действию ионизирующего излучения. По мнению И.В. Касьяненко и соавторов [7], радиочувствительность следует понимать как синоним радиопоражаемости. Радиопоражаемость злокачественной опухоли прямо пропорциональна митотической активности (максимальное поражение клеток в зоне G₂-M) и обратно пропорциональна степени дифференцировки составляющих ее клеток. Радиопоражаемость также определяется кровоснабжением, степенью гипоксии клеток опухоли (особенно в центральных ее участках), размером новообразования и фракцией радиорезистентных клеток [7]. Успех лучевой терапии при раке в каждом конкретном случае зависит от особенностей течения самого патологического процесса и реактивности организма [7]: одни и те же опухоли одинакового гистологического строения, размера и локализации, подвергнутые совершенно идентичному облучению, у разных больных регрессируют с разной скоростью.

Даже новообразования одного гистогенеза и локализации существенно различаются исходной радиочувствительностью, оцени-

ваемой по наклону начального участка кривой доза-эффект в области доз около 2 Гр, наиболее часто применяемых в лучевой терапии [5, 8]. В связи с гетерогенностью злокачественной опухоли по радиочувствительности **стратегия лучевой терапии должна быть в принципе индивидуальной** в зависимости от составляющих ее параметров (скорость роста, гипоксическая фракция, реоксигенация, репарация сублетальных повреждений и др.): в одной ситуации наиболее эффективным может быть гиперфракционирование, в другой – рутинный курс лучевой терапии по 2 Гр ежедневно [8]. Лучевая терапия не является этиологическим и патогенетическим средством лечения при раке, и исход облучения относительно индивидуального прогноза остается неопределенным [5].

Клиническое суждение о степени радиочувствительности новообразования может быть обоснованно вынесено только по времени появления рецидива после лучевой терапии [3, 4]. Прогнозирование эффективности лечения при злокачественных опухолях крайне актуально и для классической рутинной лучевой терапии, и для вариантов ее применения с лекарственными средствами для радиомодификации. Факторы прогноза выживаемости больных без рецидивирования и метастазирования после лучевой терапии и факторы радиочувствительности злокачественных новообразований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы прогноза выживаемости больных

Клинические	Морфологические
Факторы выживаемости	
Стадия Масса опухоли Форма роста Скорость роста, время удвоения Локализация Состояние больного Адекватность лечения Скорость регрессии опухоли	Гистологическая структура Степень дифференцировки опухолевых клеток Лимфоплазмноклеточная инфильтрация Степень патоморфоза
Факторы радиочувствительности	
Масса опухоли Характер роста Скорость роста, время удвоения Локализация Состояние окружающих тканей Сопутствующие заболевания Регрессия в начале лучевой терапии Пол пациента	Гистологическая структура Степень дифференцировки Плотность сосудистой сети Наличие очагов некроза Скорость кровотока Пролиферативная активность

Злокачественные опухоли человека являются чрезвычайно гетерогенными по кровоснабжению и по уровню напряжения кислорода. По этим признакам различаются новообразования не только разного гистогенеза, но и одинакового гистологического строения. Важное значение васкуляризации

в радиочувствительности опухолей подчеркивалось неоднократно [1, 3, 4].

В работе С.Б. Балмуханова и соавторов [1] показано, что васкуляризация рака шейки матки и рака гортани может являться прогностическим фактором при проведении лучевой терапии (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость частоты полной регрессии и выживаемости от степени васкуляризации рака гортани

Степень васкуляризации	Количество больных	Полная регрессия		5-летняя выживаемость	
		число пациентов			
		абс.	%	абс.	%
Слабая (до 5 сосудов в поле)	31	15	48,4	10	32,3
Средняя (5-10)	39	21	53,8	13	33,3
Высокая (>10)	9	9	100	6	66,7

Примечание: степень васкуляризации оценивали путем просмотра до 5 полей зрения при увеличении в 80 раз; изучали 5-6 гистологических срезов.

Гистологическое исследование биопсийного материала, использованное в указанных работах, не дает полного представления о васкуляризации опухоли во всем ее объеме. Ограничением при этом является необходимость взятия большого количества биопсий. Это обстоятельство обусловило поиск других методов качественного определения степени васкуляризации и радиочувствительности опухолевой ткани. Основной информативной технологией планирования лучевой терапии больных раком верхнечелюстной пазухи является КТ [3-5]. При КТ исследованиях используется рентгеноконтрастирование новообразований путем болюсного введения неионных контрастных средств для улучшения визуализации патологического очага. При этом его плотность увеличивается или уменьшается относительно окружающих тканей благодаря наличию градиента концентрации контрастного соединения между ними из-за отличий васкуляризации или динамики кровотока [12].

Цель статьи – изложить опыт апробации способа оценки васкуляризации и радиочувствительности злокачественных опухолей верхнечелюстной пазухи путем гистографического анализа нативной и рентгеноконтрастированной структуры КТ изображений новообразований.

Материалы и методы

Диагностические КТ исследования у 29 лиц в возрасте от 36 до 57 лет с плоскоклеточным неороговевающим раком T₂N₀M₀ верхнечелюстной пазухи проведены до взятия биопсии и патогистологического исследования биоптата.

Анализ диагностических КТ изображений, полученных до и после рентгеноконтрастирования, выполнялся по следующим правилам: использование функции «Evaluate ROI»; анализ не менее 3 томограмм, выполненных в аксиальной плоскости, проходящей через максимальный диаметр новообразования; выбор относительно однородной зоны для анализа в центре опухоли; мануальные вычерчивания зоны интереса квадратной формы площадью $0,5 \text{ см}^2 \pm 5\%$; выполнение измерений минимальной, среднеарифметической и максимальной

рентгеновской плотности (Пмин, Пса, Пмакс) не менее 3 раз; повторение предыдущих этапов для анализа томограмм после рентгеноконтрастирования.

Использование для оценки степени васкуляризации гистографического анализа КТ изображения новообразования более адекватно, чем точечного денситометрического анализа при помощи функции «Pixel Values»: статистическая оценка рентгеновской плотности 250-350 пикселей в зоне интереса площадью $0,5 \text{ см}^2$ дает более достоверную характеристику степени васкуляризации по сравнению с определением рентгеновской плотности 1, 4, 8 или даже 16 пикселей.

Результаты

Основным признаком опухолевого поражения на КТ изображениях является наличие в просвете верхнечелюстной пазухи мягкотканного новообразования со следующими денситометрическими характеристиками:

$$\text{Пмин} = (28 \pm 0,3) \text{ ед.Х}; \text{ Пса} = (45,1 \pm 3,8) \text{ ед.Х};$$

$$\text{Пмакс} = (56 \pm 0,4) \text{ ед.Х}$$

По характеру изменения рентгеновской плотности опухоли после введения рентгеноконтрастного средства больные ретроспективно были подразделены на 2 группы: 1-я – 15 обследуемых с достоверным повышением рентгеновской плотности на 20 ед.Х и более на всех томограммах (высокая степень васкуляризации новообразования); 2-я – 14 лиц с отсутствием изменений рентгеновской плотности или ее незначительным повышением не более чем на 5-15 ед.Х (слабая степень васкуляризации новообразования).

Пример гистографического анализа раковой опухоли с высокой степенью васкуляризации представлен на рис. 1 и 2, со слабой степенью васкуляризации – на рис. 3 и 4. После взятия биопсии и проведения патогистологической диагностики больные прошли расщепленный курс лучевой терапии.

Непосредственные и отдаленные результаты лучевой терапии пациентов представлены в табл. 3. Без рецидивов и метастазов 1-й год прожило 12 обследуемых (80% наблюдений) 1-й группы и 8 (57% на-

блюдений) – из 2-й группы, 2-й год – 9 (60%) и 5 (35,7%), соответственно, 3-й год – 7 (46,7%) и 4 (28,6%), соответственно.

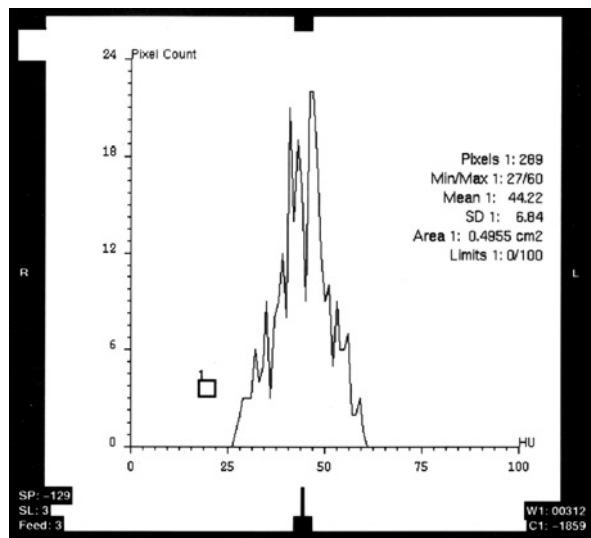


Рис. 1. Больной Щ., 47 лет. Плоскоклеточный неороговевающий рак $T_2N_0M_0$ правой верхнечелюстной пазухи. КТ. Гистограмма зоны интереса площадью $0,4955 \text{ cm}^2$ (289 пикселей): $P_{\text{мин}}=+27 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{са}}=+44,22 \text{ ед.Х}$; $CO=6,84 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{макс}}=+60 \text{ ед.Х}$.

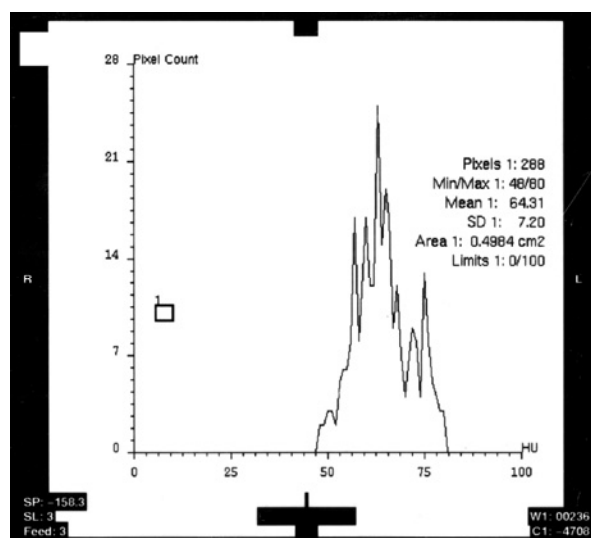


Рис. 2. Тот же больной. Гистограмма зоны интереса площадью $0,4984 \text{ cm}^2$ (288 пикселей): $P_{\text{мин}}=+48 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{са}}=+64,31 \text{ ед.Х}$, $CO=7,20 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{макс}}=+80 \text{ ед.Х}$.

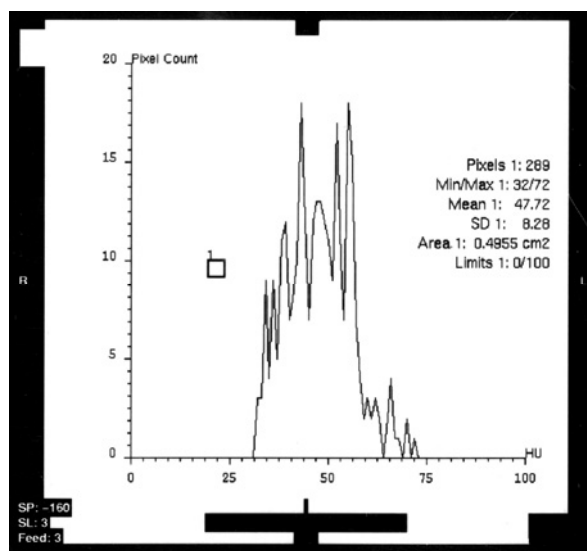


Рис. 3. Больной Г., 43 года. Плоскоклеточный неороговевающий рак $T_2N_0M_0$ левой верхнечелюстной пазухи. КТ. Гистограмма зоны интереса площадью $0,4955 \text{ cm}^2$ (289 пикселей): $P_{\text{мин}}=+32 \text{ ед.Х}$; $P_{\text{са}}=47,72 \text{ ед.Х}$, $CO=8,28 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{макс}}=+72 \text{ ед.Х}$.

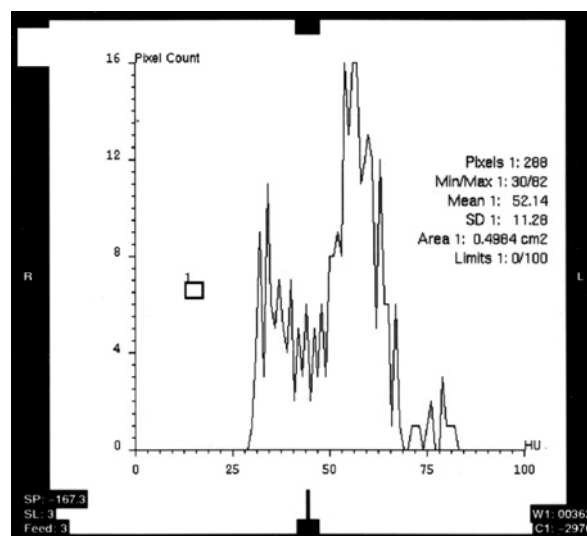


Рис. 4. Тот же больной. Гистограмма зоны интереса площадью $0,4984 \text{ cm}^2$ (288 пикселей): $P_{\text{мин}}=+30 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{са}}=+52,14 \text{ ед.Х}$, $CO=11,28 \text{ ед.Х}$, $P_{\text{макс}}=+82 \text{ ед.Х}$.

5 пациентов 1-й группы прожили без рецидивов и метастазов более 4 лет. У всех 4 больных 2-й группы на протяжении 4-го года наблюдалось рецидивирование и метастазирование.

На основе ретроспективно верифицированных диагностических заключений (табл. 4) определены показатели диагностической эффективности способа прогнозиро-

вания результата лучевой терапии больных раком верхнечелюстной пазухи: чувствительность – 80%; специфичность – 78,6%; прогностичность – 80%.

Таблица 3

Непосредственные и отдаленные результаты лучевой терапии больных раком верхнечелюстной пазухи

Группа	Непосредственные результаты		Отдаленные результаты			
	регрессия опухоли	количество больных	годы			
			1	2	3	4
1-я (n=15)	полная	13	$\frac{12}{80,0}$	$\frac{9}{60,0}$	$\frac{7}{46,7}$	$\frac{5}{33,3}$
	частичная	2	-	-	-	-
2-я (n=14)	полная	9	$\frac{8}{57,0}$	$\frac{5}{35,7}$	$\frac{4}{28,6}$	-
	частичная	5	-	-	-	-

Примечание: в числителе – абсолютное количество больных; в знаменателе – в процентах.

Таблица 4

Диагностическая эффективность способа

Заключение	Содержание	Количество больных
ИП	Определена высокая степень васкуляризации; перспективно: высокая радиочувствительность и выживаемость; ретроспективно: то же	12
ИО	Определена слабая степень васкуляризации; перспективно: низкая радиочувствительность и выживаемость; ретроспективно: то же	11
ЛП	Определена высокая степень васкуляризации; перспективно: высокая радиочувствительность и выживаемость; ретроспективно: низкая радиочувствительность и выживаемость;	3
ЛО	Определена слабая степень васкуляризации; перспективно: низкая радиочувствительность и выживаемость; ретроспективно: высокая радиочувствительность и выживаемость;	3

Обсуждение полученных результатов

Проводимые в радиоонкологии и радиобиологии исследования можно подразделить на «объясняющие» и «прагматические» [10]. Цель первых состоит в изучении молекулярных и клеточных процессов, происходящих при облучении, и в выявлении факторов резистентности опухолей, которые затем могут быть элиминированы при лечении, а вторые должны непосредственно способствовать усовершенствованию лучевой терапии.

Радиочувствительность злокачественных новообразований и выживаемость

больных после лучевой терапии суть результирующие многих, порой разнонаправленных процессов (табл. 1), среди которых васкуляризации и перфузии принадлежит важная (в определенной мере подтвержденная результатами наших исследований), но далеко не во всех случаях ведущая роль.

По мнению Beatrice и соавторов [9], Oleaga и соавторов [14], проводивших оценку скорости кровотока и васкуляризации путем радиоизотопного исследования, в прогнозировании радиочувствительности скорость кровотока и степень васкуляризации злокачественных лимфом более информативны, чем объем опухоли.

Известна работа Hermans и соавторов [11] по прогнозированию радиочувствительности злокачественных новообразований головы и шеи на основании величины их перфузии: опухоли с перфузией менее 80 мл /мин/100 г ткани оказались радиорезистентными, а с перфузией более этой величины – радиочувствительными. В то же время радиочувствительными оказались опухоли относительно небольшие по размеру. Перфузия определялась путем болюсного рентгеноконтрастирования при динамической КТ.

При изучении взаимосвязи степени васкуляризации рака гортани с длительностью безрецидивного периода после лучевой терапии установлено [9], что у больных с опухолями, характеризующимися наличием более 130 микрососудов на 1 мм² гистологического препарата и менее 110 микрососудов на 1мм², отмечена длительность полной ремиссии 5-7 лет и 3-4 года, соответственно.

В растущей опухоли образование сосудистой сети идет непрерывно: любому увеличению опухолевой популяции должно предшествовать подрастание капиллярной сети. Зависимость роста опухолевых клеток от наличия и развития полноценных микрососудов демонстрируют данные Beatrice и соавторов [9]: в различных новообразованиях 1 эндотелиоцит, секретировав фактор роста эндотелия сосудов и, следовательно, поддерживая развитие сосудов, обеспечивает существование 5-50 опухолевых клеток. Опухоль индуцирует и формирует микрососудистую матрицу по своей периферии [15].

По мнению Reinmuth и соавторов [15], все злокачественные новообразования имеют хорошо васкуляризованную периферию и плохую, вплоть до полного отсутствия, васкуляризацию в центральном субобъеме. Гипоксическая популяция клеток (которая тем больше, чем хуже кровоснабжение) в разных субобъемах новообразования определяет его радиорезистентность, гипероксическая – радиочувствительность (Stadler et al, 1999). К

гипероксической популяции относятся клетки периферии опухоли и прилежащие к нормально функционирующим сосудам, к гипоксической – клетки, удаленные от сосудов и клетки центральных и некротических субобъемов опухоли.

На основе анализа данных литературы [9, 11, 12, 16] и собственных исследований, по-видимому, можно согласовать в определенной мере размер и степень васкуляризации опухоли, если их подразделить на 3 группы:

1-я – относительно небольшого размера с хорошо васкуляризованными периферией и центральным субобъемом;

2-я – среднего размера с относительно хорошо васкуляризованной периферией и относительно слабо васкуляризованным центральным субобъемом с наличием некротических зон;

3-я – относительно больших размеров опухоли с хорошо васкуляризованной периферией, полным отсутствием васкуляризации в центральном субобъеме и обширными зонами некрозов.

Именно для новообразований 1-й группы наиболее адекватно применение разработанного способа прогнозирования результата лучевой терапии больных раком T₂N₀M₀ верхнечелюстной пазухи: повышение рентгеновской плотности центральных субобъемов опухоли после болюсного рентгеноконтрастирования на 20 ед.Х и более свидетельствует об относительно высокой степени васкуляризации, наличие которой позволяет предполагать полный регресс новообразования после лучевой терапии и относительно большую продолжительность выживаемости пациентов без рецидивирования и метастазирования.

Отрицательный результат исследования может являться показанием для выполнения лучевой терапии с радиосенсибилизаторами гипоксических клеток.

Вывод.

Разработан способ прогнозирования радиочувствительности рака верхнечелюстной пазухи.

1. Балмуханов С.Б., Шарапова М.А., Борисевич Н.В. Васкуляризация – прогностический показатель радиочувствительности рака гортани // Мед. радиология. – 1986. – №12. – С.19-22.
2. Белоусова А.О., Озинковський В.В. Характеристика радіочутливості пухлин ЛОР-органів // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №1. – С.42-44.
3. Важенин А.В. Очерки радиационной онкологии. – Челябинск: Б.и., 1997. – 76 с.
4. Важенин А.В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития. – М.: Изд. РАМН, 2003. – 236 с.
5. Власова М.М. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. – СПб.: Норма, 2003. – 463 с.
6. Декларацийний патент 58010 України, МКИ А61В 5/055, А61В 8/08. Спосіб визначення радіочутливості раку верхньощелепної пазухи. Л.Г. Розенфельд, Рогожин В.О., Колотилов М.М., Піонтковська М.Б., Науково-діагностичний центр АМН України „Здоров'я літніх людей”. - Заявл. 09.07.2002; опубл. 15.07.2003. – 2 с.
7. Онкология. Словарь-справочник/ И.В. Касьяненко, В.Г. Пинчук, Д.В. Мясоєдов и др. – К.: Наук. думка, 1992. – 264 с.
8. Ярмоненко С.П. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина, 1992. – 316 с.
9. Beatrice E., Cammarota R., Giordano C. et al. Angiogenesis: prognostic significance in laryngeal cancer//Anticancer Res.-1998.-v.18.-P.4727-4740.
10. Fowler J.F. Conference summary comments and conclusions from experimental studies // Br. J. Cancer. – 1980. – V.41, Suppl. IV. – P.315-322.
11. Hermans R., Lambin P., Bogast W. et al. Non-invasive perfusion measurements of head neck tumors dynamic CT // Abst. 10th Eur. Congress Radiology. – Vienna, Austria, March 2-7, 1997. – Amsterdam, 1997. – P.9-21.
12. Hermans R., Van den Bogaert W., Baert A.L. Predicting the local outcome of glottic squamous cell carcinoma after definitive radiation therapy: Value of CT determined tumor parameters // Radiotherapy and Oncology. – 1999. – № 1. – P.39-46.
13. Miyamoto A., Shibanoto Y., Shinohara H. Development of water-soluble contrast media // Eur. Radiology. – 2005. - V.15., suppl. 1. – P.333.
14. Oleaga L., Grande A., Ereno C., Grande D. CT and MRI evaluation of tumor volume in laryngeal neoplasms, comparison with histopathologic stage // Eur. Radiology. – 1999. –V.9., suppl. № 1. – P.S468.
15. Reinmuth N., Parikh A., Takeda A. Biology of angiogenesis in tumor // Microsc. Res. and Techn. – 2003. – № 2. – P.199-207.
16. Stadler P., Becker A., Fektmann H. Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer // Int. J. Radiat., Oncol. Biol., Phys. – 1999. – V.44, № 4. – P.749-754.

Поступила в редакцію 24.04.08.

© Л.Г.Розенфельд, И.Н. Дикан, Н.Н.Колотилов, Г.Т.Божко, М.Б.Пионтковская, 2008

СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ ПАЗУХИ

*Розенфельд Л.Г., Дикан І.М., Колотілов М.М.,
Божко Г.Т., Піонтковська М.Б. (Київ)*

Резюме

Викладено досвід апробації способу оцінки васкуляризації та радіочутливості злоякісних пухлин верхньощелепної пазухи шляхом гістографічного аналізу нативної й рентгеноконтрастованої структури КТ-зображень новоутворень. Спосіб дозволяє прогнозувати результати променевої терапії хворих на рак верхньощелепної пазухи: чутливість – 80%; специфічність – 78,6%; прогностичність – 80%.

THE METHOD OF THE RADIOTHERAPY EFFICACY IMPROVEMENT IN THE PATIENTS WITH MAXILLARY SINUS CANCER

*Rosenfeld L.G., Dikan I.M., Kolotilov M.M.,
Bozsko G.T., Piontkovskaya M.B. (Kiev)*

Summary

The authors have presented the approbation skill of the vascularization and radiosensitivity evaluation in malignant tumors of the maxillary sinuses by the way of hystographic analysis of native and contrasted X-ray CT-images of neoplasms. The method let to predict the radiotherapy results in the patients with maxillary sinus cancer: sensitivity – 80%, specificity – 78,6 %, prognostic value – 80 %.