

**РАК ПЕЧЕНИ**

УДК: 616.36-006.6-004-089

**Н.А.Шаназаров<sup>1</sup>, Мантас Тракимас<sup>3</sup>, Т.У. Туганбеков<sup>1</sup>, Н.Б.Малаев<sup>2</sup>, И.Н.Нурсеитов<sup>4</sup>**<sup>1</sup> «Медицинский Университет Астана РК.<sup>2</sup> «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» Астана,<sup>3</sup> «Вильнюсский онкологический центр» Вильнюс, Литва.<sup>4</sup> «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»**Морфометрия ангиоархитектоники метастатических новообразований печени и ее влияние на выбор микросфер для химиоэмболизации**

**Аннотация.** Статья посвящена изучению ангиоархитектоники метастатических новообразований в печень. Рассмотрены морфометрические варианты ангиоархитектоники метастазов в печень и ее влияние на возможность выбора диаметра микросфер для химиоэмболизации.

**Ключевые слова:** морфометрия, химиоэмболизация (TACE), ангиоархитектоника, микросферы, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы.

**Актуальность.** Лечение злокачественных опухолей является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины: онкологические заболевания занимают второе место по частоте после патологии сердечно – сосудистой системы. В большинстве случаев единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости при новообразованиях различной локализации, является хирургическая операция. Однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5-15% больных, а остальные пациенты подлежат паллиативному лечению в виде системной химиолучевой терапии, которое, к сожалению, часто бывает мало результативным [1-4].

Первичные злокачественные опухоли печени занимают шестое место по распространенности и третье место по смертности среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) печени. Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее частой злокачественной опухолью печени, составляя 85 – 95% от всех форм первичного рака, остальная часть приходится на холангиоцеллюлярный рак и более редкие новообразования. В Республике рак печени занимает 9 место, что составляет 4,2% в структуре смертности от ЗНО [5-9]. В Казахстане отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями, в том числе и печени. Смертность от онкологических заболеваний в Казахстане занимает второе место в структуре смертности населения. Ежегодно от рака умирает порядка 17000 человек, из которых 42% – лица трудоспособного возраста. Большинство пациентов на момент выявления злокачественного процесса признаются неоперабельными. Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей печени остается оперативное вмешательство, позволяющее добиться длительной выживаемости при первичном и метастатическом раке печени. Однако, неудовлетворительная функция печени (>75% пациентов имеют

хроническое заболевание печени), билобарное распространение процесса, внепеченочное метастазирование при гепатоцеллюлярном раке, позволяют провести радикальное лечение лишь в 10-30% случаев [8,16].

Метастазы в печень по данным различных авторов наблюдаются у 20-70% онкологических больных. Из которых колоректального рака 61-66%, карциноида 6-11%, рака желудка 6-9%, рака молочной железы 4-8% и другие 16% [3-8]. Наиболее частым источником метастатического поражения печени является рак ободочной и прямой кишки [1-4]. Проблема лечения злокачественных опухолей печени остается актуальной и сегодня. Во всем мире наблюдается общая тенденция к увеличению доли рака печени в структуре онкологических заболеваний [10-16]. При вторичном опухолевом поражении печени оперативное лечение возможно не более чем у 10 – 20% больных и то только при наличии солитарных или единичных очагов. Чаще всего это наблюдается при метастазировании в печень колоректального рака. Метастатическое поражение печени при первичных опухолях других локализаций, как правило, имеет множественный характер и обнаруживается в обеих долях. При нерезектабельном опухолевом поражении печени прогноз крайне неблагоприятный, выживаемость составляет всего несколько месяцев [1,10-13]. Вместе с тем более чем у 80% пациентов после радикальной резекции в течение 5 лет развивается рецидив заболевания. Известно, что злокачественные первичные опухоли печени характеризуются значительной степенью васкуляризации, что предполагает возможность достижения более высокой (по сравнению с непораженной опухолью тканью печени) концентрации цитостатика в опухоли. Длительная экспозиция препарата за счет внутриаартериальных инфузий или создание депо препарата при химиоэмболизации артерий, питающих опухоль, может реализоваться в повышении непосредственной эффективности лечения [8, 16-22]. Показано, что наилучшие результаты химиоэмболизации были получены у больных со злокачественными опухолями печени, имевших высокую степень васкуляризации (гепатоцеллюлярный рак, карциноид), а также и у больных с метастазами в печени рака молочной железы [23-27]. Достаточно давно была замечена связь между опухолевым ростом и повышенной плотностью микрокапилляров в опухоли. В ряде случаев, в частности, при морфологической оценке степени злокачественности глиом

именно показатель сосудистой плотности наряду с другими признаками является одним из основным диагностических критериев для определения степени злокачественности опухоли. В норме почти все функционирующие клетки находятся в пределах 30 мкм от кровеносного капилляра. Такое оптимальное расстояние необходимо для адекватной перфузии кислорода и питательных веществ, так же как и для отведения продуктов метаболизма из клетки в общий кровоток. В опухолях же функционирующие клетки могут находиться и на значительно более удаленных участках: расстояние до кровеносного капилляра может достигать 110 мкм [50-53].

Определенную роль в результатах химиоэмболизации играют типы кровоснабжения первичных и метастатических опухолей печени, что оказывает влияние на эффективность и результаты лечения. Эффективность и прогноз процедуры зависит от анатомических особенностей кровоснабжения печени и непосредственно опухолевого узла. Нормальная паренхима печени имеет двойное кровоснабжение, которое она получает из воротной вены 60%-70% и из печеночной артерии 20%-30%. [2,28-36]. Кровоснабжение же опухолевых узлов в основной массе осуществляется из ветвей печеночной артерии, а также получают коллатеральное кровоснабжение из близлежащих сосудистых бассейнов [40]. Учитывая, что основное питание опухоли артериальное, позволяет нам селективно вводить химиопрепарат с микросферами непосредственно в очаг, тем самым уменьшая его токсическое воздействие на здоровые клетки печени. Результатом селективного введения химиопрепаратов в область поражения, может служить, снижение системного токсического эффекта, длительного сохранения высокой концентрации препарата непосредственно в очаге опухоли за счет воздействия химиопрепарата, выделяемого из эмболов, а также повреждения опухоли и развития в ней очагов ишемического некроза. Ангиографическая картина при гепатоцеллюлярном раке зависит от типа роста опухоли. При узловом варианте, как правило определяются один или несколько дочерних узлов-округлых гиперваскулярных очагов с большим количеством хаотично расположенных, гистологически измененных сосудов с множеством артериовенозных шунтов, имеющих капсулу, с наличием опухолевых сосудов (симптом «озер» и «лужиц») и в паренхиматозной фазе опухолевого пятна [2]. При массивном типе роста форма новообразования чаще неправильная. При диффузном типе опухоль нередко имеет пониженную или смешанную васкуляризацию. Ангиографическая картина рака цирроза складывается как из симптомов гепатоцеллюлярного рака, так и цирротического процесса в виде деформации и обеднения артериального рисунка. При холангиокарциноме васкуляризация пониженная или смешанная со смещением и деформацией артериальных ветвей [37-39]. Ангиографическая картина метастазов в печень зависит от объема поражения. К гиперваскулярным метастазам по данным различных авторов относят: злокачественный карциноид и другие гормонпродуцирующие опухоли, меланомы, рак почки, поджелудочной железы, яичников. К гиповаскулярным относят метастазы рака легкого, молочной железы, желудка. Метастазы колоректального рака, как правило имеют смешанную или пониженную васкуляризацию [40-43]. При ограниченных поражениях печени следует стремиться к селективности воздействия с целью наименьшего повреждения неизменной

паренхимы. Однако в работе Takayasu K.[50] показано, что даже при макроскопически полном некрозе опухолевого узла в его периферии сохраняются жизнеспособные опухолевые клетки. Это объясняется тем, что периферические отделы опухоли получают дополнительное коллатеральное кровоснабжение за счет других бассейнов, питающих прилежащие к опухоли участки печеночной паренхимы, а также внутриорганные коллатерали из соседних органов. Поэтому селективное воздействие должно захватывать несколько больший объем, чем тот, который оценивается ангиографически. Вместе с тем селективность воздействия путем использования наименьших размеров микросфер позволяет получить удовлетворительные результаты лечения, выражающиеся в ишемическом некрозе опухоли и уменьшении постэмболизационного синдрома [44-49]. Шпак С.А. отметил в своих исследованиях, что при гиперваскулярном типе ГЦР преобладает артериальный тип кровоснабжения [17]. Метастазы в печень имеют как гиперваскулярное так и гиповаскулярное кровоснабжение, как отмечают авторы кровоснабжение метастатических опухолей более 3 мм диаметром на 95% является артериальным [16,51]. Определение васкуляризации так же имеет практическое значение. При гиперваскулярном поражении большего эффекта следует ожидать от химиоэмболизации, тогда как при гиповаскулярном артериальное окклюзирование может оказаться менее эффективным. Еще одним важным моментом, который необходимо учитывать при проведении химиоэмболизации, является выявление крупных внутрипеченочных артериопортальных, артериовенозных, а так же печеночно-легочных шунтов. При их наличии следует иметь ввиду риск попадания цитостатиков и эмболов в воротную вену, легочную артерию или системную циркуляцию во время лечебных процедур с вытекающей отсюда клинической картиной [42,44,52]. Применение микросфер меньшего диаметра основано на том; что они способны проникать в более мелкие артериальные сосуды и вызывать эмболизацию дистального русла, тем самым вызывая более сильный ишемический и терапевтический эффекты.

**Цель** – Повысить эффективность химиоэмболизации путем морфометрического изучения ангиоархитектоники новообразований у больных с метастатическим поражением печени.

**Материал и методы.** Нами был изучен секционный биопсийный материал 62 пациентов с метастазами в печень колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы в возрасте от 45 до 72 лет, из которых 44 (70%) мужчины и 18 (30%) женщин; из них 16 (26%) пациентам было проведено 38 курсов химиоэмболизации печеночной артерии. Остальным 46 (74%) пациентам была проведена хирургическая резекция печени.

**В основу работы** положены результаты клинко-морфологического исследования секционного материала пациентов с метастазами рака поджелудочной железы, желудка и колоректального рака в печень. Пациенты находились в ГККП «Онкологический диспансер», г. Астана и в АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана с 2012 по 2015 годы.

Все больные в зависимости от нозологической формы первичного процесса были распределены на 3 группы:

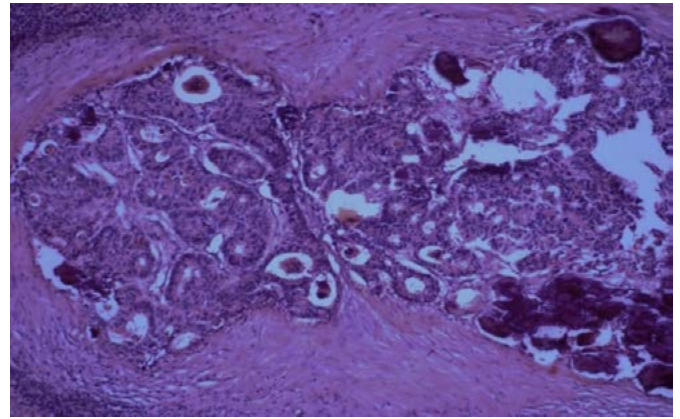
1. Пациенты с метастазами рака поджелудочной железы (n=18)
2. Пациенты с метастазами колоректального рака в печень (n=25)
3. Пациенты с метастазами рака желудка в печень (n=19)

Во всех сформированных группах диагностику и лечение осуществляли исходя из принятых в настоящее время протоколов диагностики и лечения. Полученный после резекции операционный материал подвергали комплексному макро – и микроскопическому исследованию. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Степень гистологической дифференцировки определяли согласно рекомендациям ВОЗ по Международной гистологической классификации опухолей печени [73]. Для гистологических исследований ткань фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, а затем заливали в парафин по общепринятой методике. С парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм. Окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические исследования проводили с использованием микроскопа Axioskop 40 FL, на увеличении x100, x200, x400. Морфометрические исследования проводили с использованием микроскопа Axioskop 40 FL с помощью программы «Морфометрия 5.0». Для статистической обработки и анализа результатов исследований были применены специализированные программные пакеты STATISTICA 6.1 for Windows и IBM SPSS версии 18.0 для Microsoft Windows. В работе использовались следующие статистические методы и подходы:

- описательная статистика – средние значения, стандартные отклонения, размахи, медиана наблюдаемых величин;
- частотный анализ распределения исследуемых показателей;
- дисперсионный метод статистического сравнения изучаемых групп (классов) – t-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости различий при межгрупповом сравнении был принят  $p < 0,05$ .

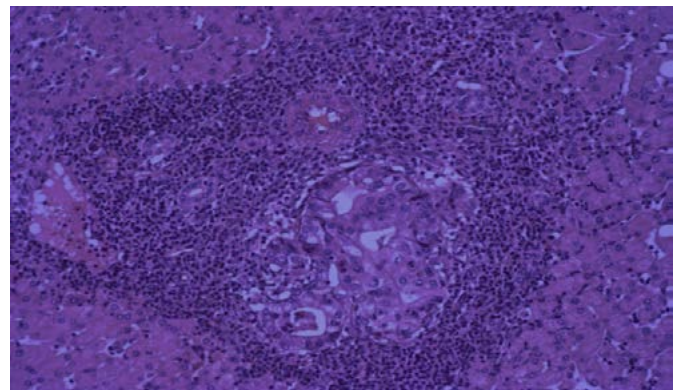
### Результаты гистологического и морфометрического исследования

**Метастазы колоректального рака в печень.** В тканях печени окрашенных гематоксилином (рисунок 1) и эозином участки опухолевого роста, были представленные скоплением желез разнообразной величины и формы с выстилкой из многоядерного атипичного эпителия с гиперхромией ядер и патологическими митозами, расположенными в фиброзной строме. Выявляются участки гидропической дистрофии гепатоцитов, встречаются двуядерные клетки, очаги фиброза. Синусоиды сдавлены, портальные вены с расширенным пустым просветом. В других участках обширные комплексы опухолевых желез, разделенных соединительно тканными прослойками.



**Рисунок 1** – Метастаз умеренно-дифференцированной аденокарциномы (G2) в печень. Окраска гематоксилином и эозином, x 200

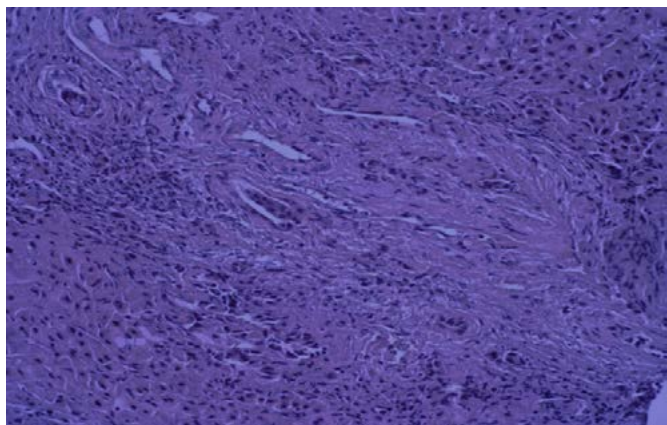
**Метастазы рака желудка в печень.** В исследуемом гистологическом препарате (рисунок 2) определяются фрагменты ткани печени с опухолевым ростом. Представленный железистыми структурами, образованными полиморфными клетками с крупными, гиперхромными ядрами, патологическими митозами, расположенными в фиброзной строме. Перифокально в ткани печени отмечается очаговая лимфоидная инфильтрация.



**Рисунок 2** – Метастаз высоко-дифференцированной аденокарциномы желудка в печень. Окраска гематоксилином и эозином, x 200

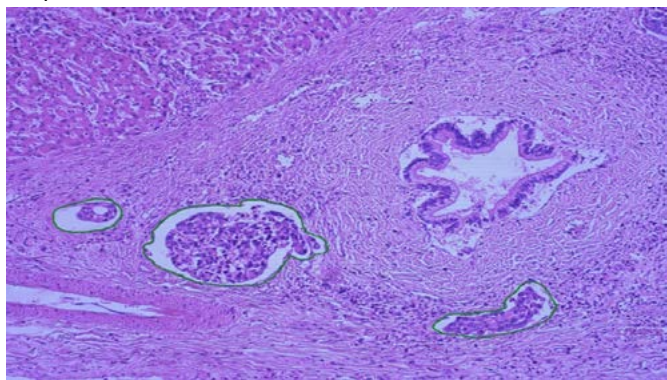
**Метастазы рака поджелудочной железы в печень.** В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином в толще жировой ткани с широкими тяжами и в мелких фрагментах ткани печени определяется опухолевая ткань, представленная множественными, частично кистозно расширенными, протоковыми структурами, выстланными атипичным эпителием с участками активной пролиферации эпителия. Эпителий с признаками ядерного и клеточного полиморфизма, с митозами. Местами пролиферирующий эпителий формирует истинные и ложные сосочковые разрастания, местами криброзные структуры. Встречаются так же комплексы мелких атипичных тубулярных железистоподобных структур. Строма опухоли – отечная, местами склерозирована, с полнокровными сосудами и лимфоцитарной инфильтрацией





**Рисунок 3** – Метастаз светлоклеточной умеренно-дифференцированной аденокарциномы поджелудочной железы в печень. Окраска гематоксилином и эозином, х 200

**Морфометрическое исследование.** Для проведения морфометрического исследования все сосуды были поделены на классы в зависимости от диаметра сосудов: 1 класс – сосуды с наименьшим диаметром, 2 класс – сосуды с наибольшим диаметром.



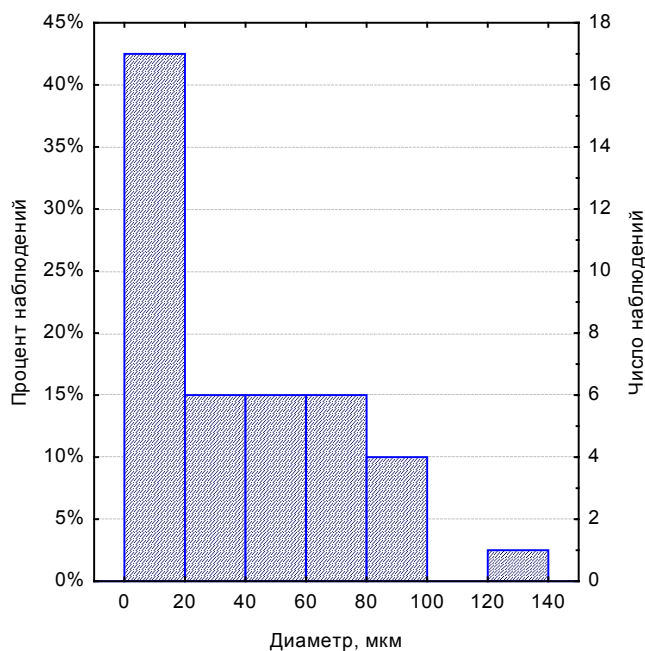
**Рисунок 4** – Морфометрическое измерение диаметров сосудов

**Метастазы колоректального рака в печень.**

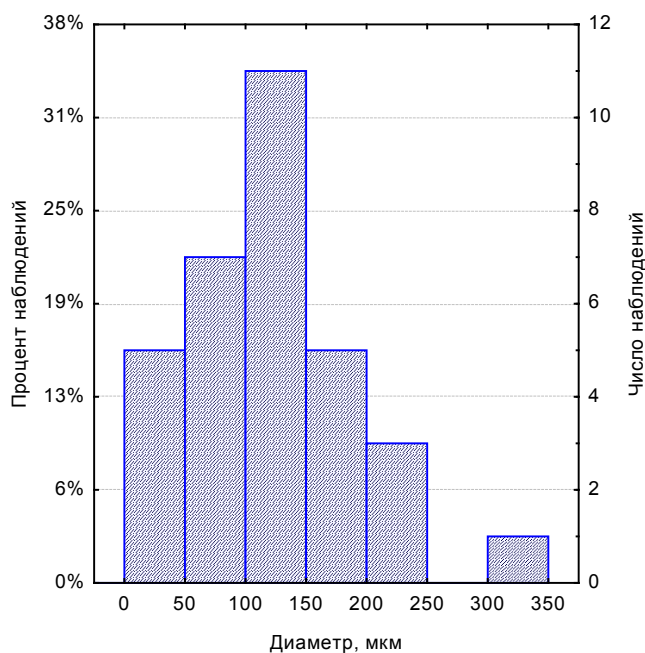
**Таблица 1** – Диаметры сосудов при метастазах колоректального рака в печень

Показатель	1 класс	2 класс	Все
Количество наблюдений	40	32	72
Среднее, мкм	39,716	120,905	75,800
Ст. ошибка среднего, мкм	5,1977	11,5153	7,5432
Стандартное отклонение	32,8730	65,1403	64,0060
Минимум, мкм	0,906	28,568	0,906
Максимум, мкм	134,157	314,769	314,769

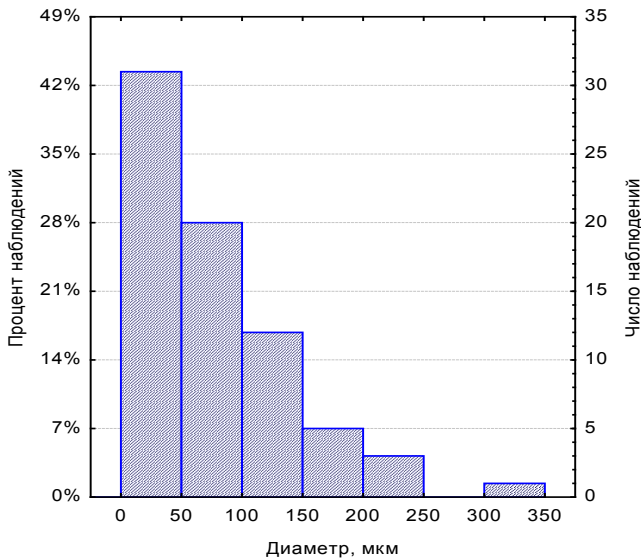
В исследуемом материале общее количество наблюдений составило 72 гистологических препарата. В свою очередь по диаметрам сосудов они были поделены на классы: 1 класс – сосуды с наименьшим диаметром и 2 класс – сосуды с наибольшим диаметром. Колебание диаметров сосудов в 1 классе составило 0,906-134,157 мкм, во 2 классе 28,568-314,769 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса -34,296 мкм, 2 класса-108,181 мкм.



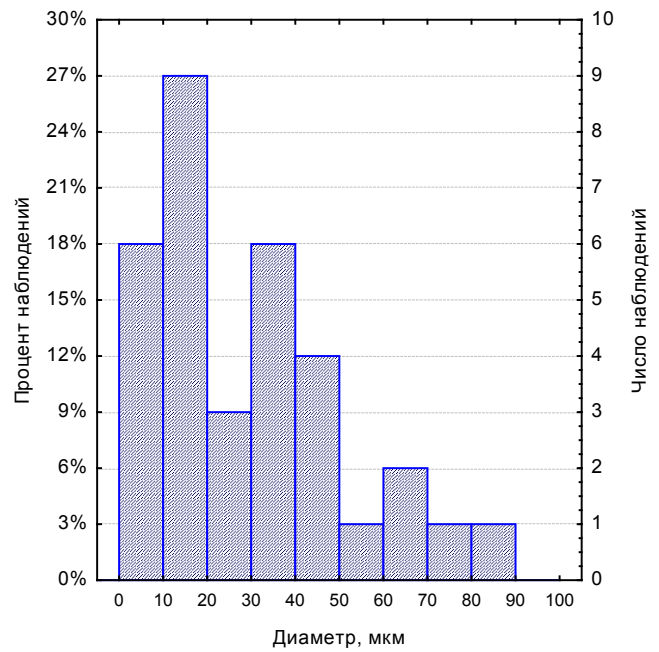
**Гистограмма 1** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах колоректального рака в печень для первого класса



**Гистограмма 2** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах колоректального рака в печень для второго класса сосудов



**Гистограмма 3** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах колоректального рака в печень по всем класса



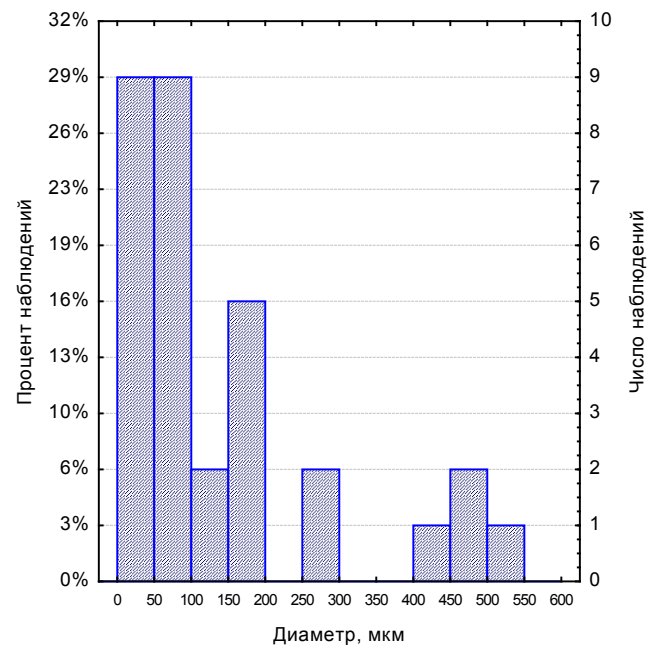
**Гистограмма 4** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака желудка в печень для первого класса

**Метастазы рака желудка в печень.**

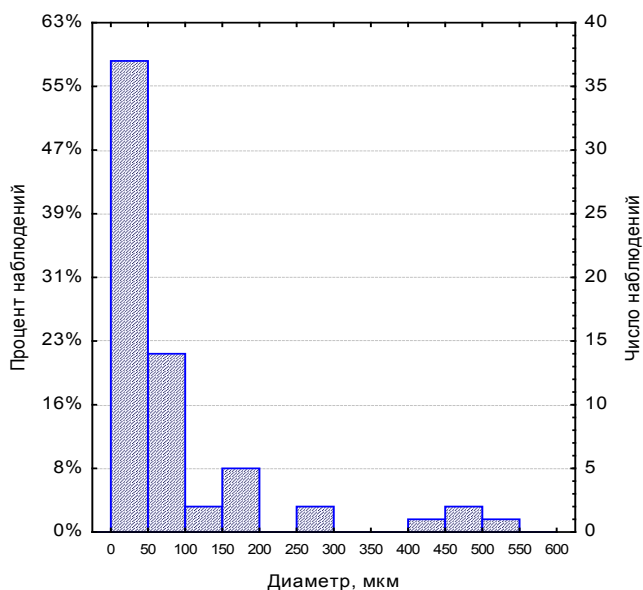
**Таблица 2** – Диаметры сосудов при метастазах рака желудка в печень

Показатель	1 класс	2 класс	ВСЕ
Количество наблюдений	33	33	64
Среднее, мкм	29,673	151,802	88,829
Ст. ошибка среднего, мкм	3,831	25,865	14,740
Стандартное отклонение	22,007	144,009	117,923
Минимум, мкм	1,885	24,275	1,885
Максимум, мкм	87,609	524,314	524,314
Медиана, мкм	23,653	91,305	46,564

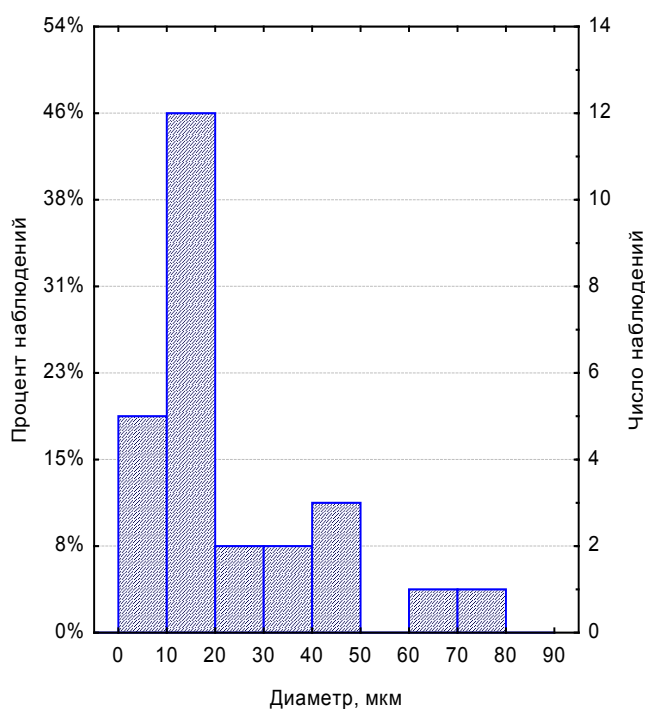
В исследуемом материале общее количество наблюдений составило 64 гистологических препарата. В свою очередь по диаметрам сосудов они были поделены на классы: 1 класс сосуды с наименьшим диаметром и 2 класс сосуды с наибольшим диаметром. Колебание диаметров сосудов в 1 классе составило 1,885-87,609 мкм, во 2 классе 24,275-524,314 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса - 23,653 мкм, 2 класса - 91,305 мкм.



**Гистограмма 5** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака желудка в печень для второго класса



**Гистограмма 6** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака желудка в печень по всем классам



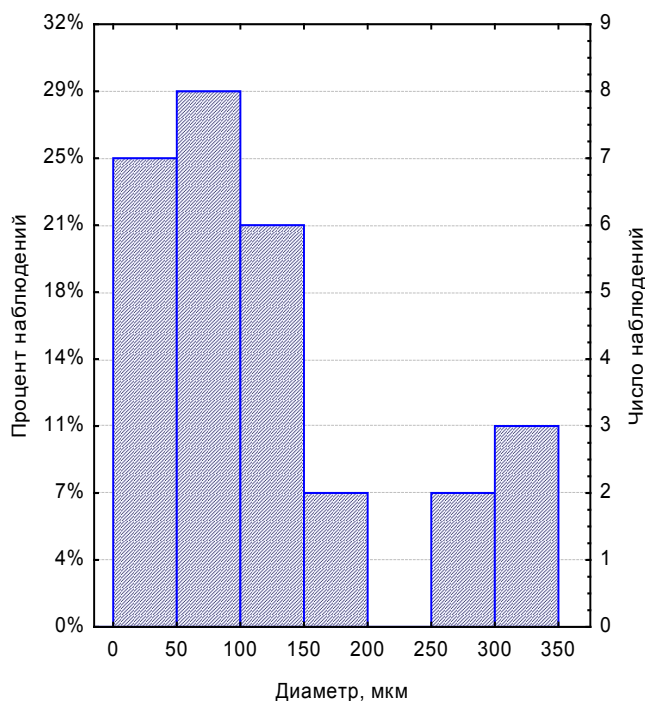
**Гистограмма 7** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах РПЖ в печень для первого класса

**Метастазы рака поджелудочной железы в печень.**

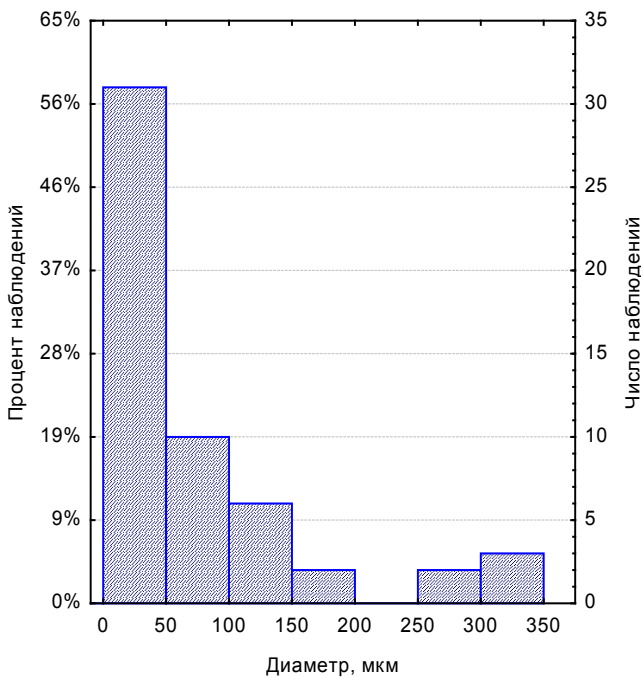
**Таблица 3** – Диаметры сосудов при метастазах РПЖ в печень

Показатель	1 класс	2 класс	Все
Количество наблюдений	26	28	54
Среднее, мкм	23,125	120,466	73,598
Ст. ошибка среднего, мкм	3,526	17,961	11,518
Стандартное отклонение	17,980	95,040	84,642
Минимум, мкм	2,717	23,127	2,717
Максимум, мкм	77,528	317,731	317,731
Медиана, мкм	16,040	85,823	37,857

В исследуемом материале общее количество наблюдений составило 54 гистологических препарата. В свою очередь по диаметрам сосудов они были поделены на классы: 1 класс сосуды с наименьшим диаметром и 2 класс сосуды с наибольшим диаметром. Колебание диаметров сосудов в 1 классе составило 1,885-87,609 мкм, во 2 классе 24,275-524,314 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса - 23,653 мкм, 2 класса - 91,305 мкм.



**Гистограмма 8** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах РПЖ в печень для второго класса



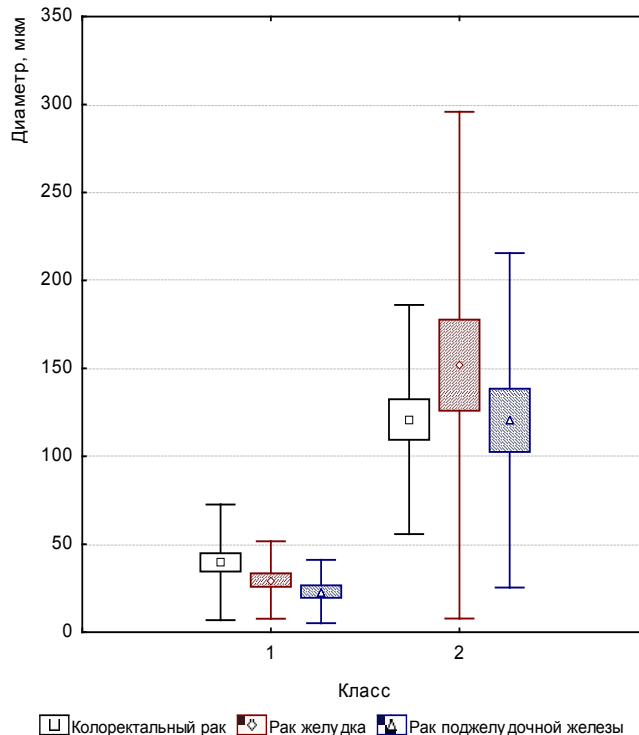
**Гистограмма 9** – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах РПЖ в печень по всем классам

**Таблица 4** – Общая описательная статистика по результатам морфометрии для диаметров артерий при метастазах рака поджелудочной железы, желудка и поджелудочной железы в печень

Объект морфометрии	Количество наблюдений	Среднее ± стандартная ошибка, мкм	Минимум, мкм	Максимум, мкм	Медиана, мкм
<b>Колоректальный рак</b>					
1 класс	40	39,716±5,1977	0,906	134,157	34,296
2 класс	32	120,905±11,5153	28,568	314,769	108,181
Все	72	75,800±7,5432	0,906	314,769	61,868
<b>Рак желудка</b>					
1 класс	33	29,673±3,831	1,885	87,609	23,653
2 класс	31	151,802±25,865	24,275	524,314	91,305
Все	64	88,829±14,740	1,885	524,314	46,564
<b>Рак поджелудочной железы</b>					
1 класс	26	23,125±3,526	2,717	77,528	16,040
2 класс	28	120,466±17,961	23,127	317,731	85,823
Все	54	73,598±11,518	2,717	317,731	37,857

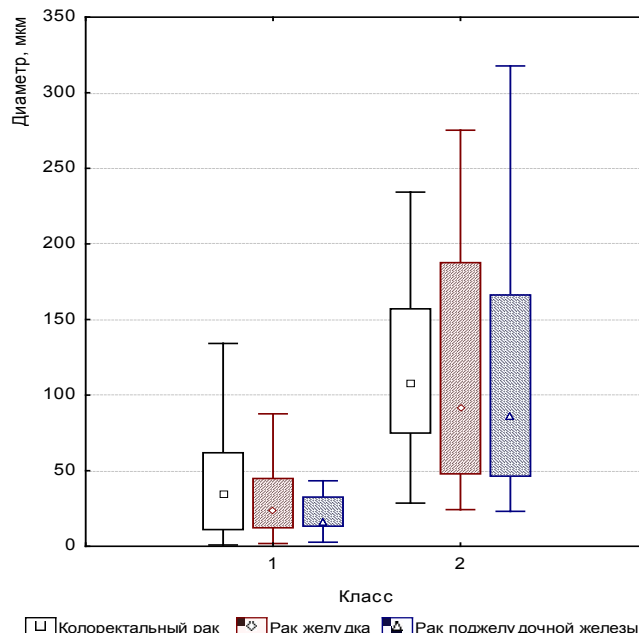
Данная таблица описывает общую статистику, а именно: средней ± стандартная ошибка среднего, минимум максимум и т.п. – в разрезе морфологических классов и типов образцов тканей. По результатам морфометрических исследований было проведено статистическое сравнение независимых групп методом Стьюдента (t-критерий Стьюдента). В результате определено, что группы «1 класс» и «2 класс» статистически отличаются, т.е. эти классы имеют статистически значимые различия по

их средним диаметрам и стандартным отклонениям (p<0,05). И это наблюдается по всем типам исследуемых тканей.



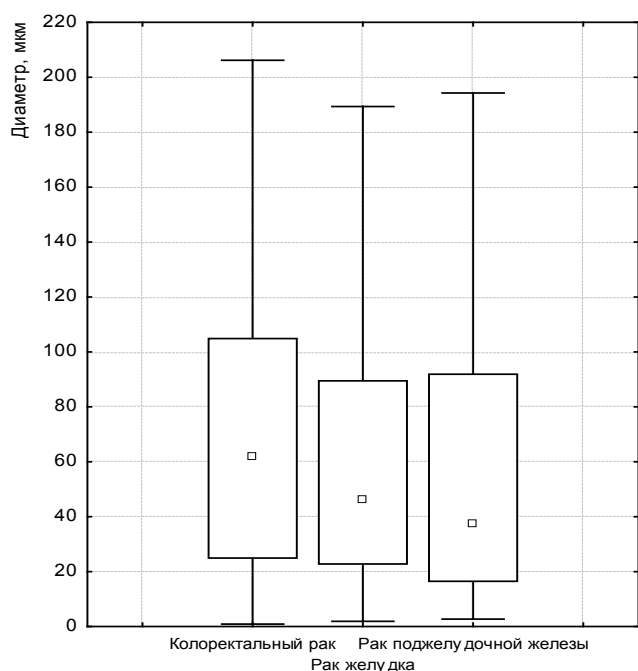
**Диаграмма 1** – Размах средних значений диаметров артерий по типам органной патологии в разрезе классов

Наглядное представление средних значений диаметров артерий и их среднеквадратических отклонений представлены на диаграмме 1, где отчетливо видно различие между классами.



**Диаграмма 2** – Диаграмма размахов медиан диаметров артерий по типам органной патологии в разрезе классов

Из данной диаграммы для первого класса диаметров сосудов мы видим, что больше 50% сосудов имеют диаметр меньше 50 мкм. Для второго класса более 50% сосудов имеют диаметр около 110 мкм независимо от органной принадлежности.



**Диаграмма 3** – Диаграмма размахов медиан диаметров артерий по типам органной патологии (без группировки по классам)

На диаграмме представлена обобщённая схема размахов медиан диаметров сосудов, которая показывает, что для метастазов колоректального рака основная доля диаметров артерий лежит в диапазоне 100 микрон, для метастазов рака желудка и поджелудочной железы – менее 80 микрон.

**Заключение.** В связи с прогрессивным развитием в последнее десятилетие малоинвазивных высокотехнологичных методик лечения злокачественных новообразований печени и их широкое внедрение в клиническую практику достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных новообразований печени. Появление новых методик лечения позволяют улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Одним из таких методов является химиоэмболизация насыщенными микросферами. Знание диаметров артерий метастазов в печень явилось предпосылкой для применения калиброванных микросфер и открыло новые возможности в интервенционном лечении злокачественных новообразований печени.

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности химиоэмболизации путем морфометрического изучения ангиоархитектоники новообразований у больных с метастатическим поражением печени. Для этого нами был изучен секционный биопсийный материал 62 пациентов с метастазами в печень колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы в возрасте от 45 до 72 лет методом морфометрии. Артерии, кровоснабжающие опухолевое образование были разделены на 2 класса: 1 класс – артерии с наименьшим диаметром, 2 класс – артерии с наибольшим диаметром. При колоректальном раке колебание диаметров сосудов в 1 классе составило 0,906-134,157 мкм, во 2 классе 28,568-314,769 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса -34,296 мкм, 2 класса-108,181 мкм. При раке желудка колебание диаметров сосудов в 1 классе составило 1,885-87,609 мкм, во 2 классе 24,275-524,314 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса -23,653 мкм, 2 класса- 91,305 мкм. При раке под-

желудочной железы колебание диаметров сосудов в 1 классе составило 1,885-87,609 мкм, во 2 классе 24,275-524,314 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса -23,653 мкм, 2 класса- 91,305 мкм.

Таким образом, полученные нами результаты морфометрического исследования метастатических образований печени дают нам основание полагать, что качество химиоэмболизации напрямую зависит от варианта ангиоархитектоники новообразований печени. Знание вариантов артериальной анатомии печени, а также вариантов ангиоархитектоники самого образования, является необходимым для всех практикующих хирургов и интервенционных радиологов, выполняющих вмешательства на печени.

Подводя итог, следует отметить, что полученные нами результаты морфометрического исследования можно рекомендовать к использованию в практическом здравоохранении. С учетом полученного нами диаметра артерий, кровоснабжающих метастатическое образование рекомендуется использовать микросферы с наименьшим диаметром от 40 мкм. В заключение следует отметить, что химиоэмболизация является наиболее перспективным направлением в интервенционной онкологии и занимает достойное место среди лечебных процедур, используемых в лечении злокачественных новообразований печени.

### Выводы:

Изучение сосудистой архитектоники злокачественных новообразований печени имеет важное прогностическое значение. Метод морфологического (гистологического и морфометрического) исследования позволил нам определить диаметры артерий кровоснабжающих метастатические новообразования печени. Нами выявлено, что размах средних значений диаметров артерий метастазов колоректального рака  $75,800 \pm 7,5432$  мкм, метастазов рака желудка  $88,829 \pm 14,740$  мкм и поджелудочной железы  $-73,598 \pm 11,518$  мкм.

Полученные нами диаметры артерий метастатических новообразований печени, позволяют рекомендовать химиоэмболизацию калиброванными микросферами наименьшего диаметра, с обязательным использованием селективной микрокатетерной техники. Только при данной технике введения создается высокая концентрация химиопрепарата в самой опухоли, вследствие глубокого проникновения микросфер в новообразование.

Результаты морфометрического исследования диаметров артерий метастатических новообразований печени являются основанием рекомендовать: при метастазах в печень рака желудка использовать калиброванные микросферы диаметром 75-100 мкм, при метастазах в печень рака поджелудочной железы и колоректального рака – 40-75 мкм, насыщенных химиопрепаратом.



### Список литературы

- Базин И.С. Гепатоцеллюлярный рак – современное состояние проблемы // Практическая онкология.- 2008.-Т.9,№ 4.- С.216-228.
- Гранов А.М., Давыдова М.И. Интервенционная радиология в онкологии. Пути развития и технологии.- СПб: Фолиант, 2013.- 342 с.
- Кузин Н.М., Егоров А.В., Гранов Д.А. и др. Лечение злокачественных нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства // Анн. хирургич. гепатол.- 2003.- Т.8, №1.- С.118-124.
- Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практик. онкол.- 2001.- Т. 3, №7. – С.3-8.
- Долгушин Б.И., Виршке Э.Р. и др. Рентгенэндоваскулярное лечение больных с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком //Анналы хирургической гепатологии.- 2010.-Т.14,№4.- С.18-23.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году //Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина.- М., 2014.-226 с.
- Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году /Статистический сборник.-Астана.- 2014.- 355 с.
- Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012г. /Статистический сборник.-Астана,2014.- С.251-254.
- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология.- 2005.- Т5, №4.- С. 202-205.
- Мерабишвили В.М, Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал.- 2015.- № 2.-С. 5–14.
- Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д. М. Показатели онкологической службы РК за 2013 год //Статистический сборник.-Алматы, 2014.- 125с.
- Серегин А.А. Рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии-современный метод регионарной химиотерапии злокачественных поражений печени //Практическая онкология.-2014.-Т. 6, №2.- С.110-126.
- Серегин А.А., Зайцев А.И., Шарабрин Е.Г. и др. Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии при очаговых поражениях печени //Украинский хирургический журнал.-2013.-Т.22, №3.- С-25-31.
- Таразов П.Г. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени // Практическая онкология.-2008.- Т. 9, № 4.- С.209-215
- Таразов П.Г., Поликарпов А.А. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени //Альманах инст. хирургии им А.В. Вишневого.- 2010.- Т.5, №2.- С-7-15.
- Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Гранов Д.А. Артериальная химиоэмболизация в лечении больных с метастазами злокачественного карциноида в печени //Анналы хирургической гепатологии.-2010.- Т.15, №3.
- Шпак С.А., Момот Н.В., Танасичук-Гажиева Н.В. и др. Особенности мультисрезовой компьютерной томографии в дифференциальной диагностике первичных злокачественных опухолей печени // Новообразование. -2010.-Т.6, № 2. -С. 98-105.
- de Baere T.X., Zhang B., Aubert et al. Quantification of tumor uptake of iodized oils and emulsions of iodized oils: experimental study // Radiology.- 2013, № 3.-С.731-735.
- Tanaka T., Nishiofuku H. et al. Pharmacokinetics and Antitumor Efficacy of Chemoembolization Using 40 µm Irinotecan-Loaded Microspheres in a Rabbit Liver Tumor Model //J. Vasc. Interv. Radiol.- 2014.-Vol.25, N 7.-P.1037-1044.
- She H.L. et al. In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40-µm Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma // CardioVascular and Interventional Radiology.- 2016.- Vol. 39, N 1.-P. 137-140.
- Aoife N. Keeling, Jim A. Reekers, Michael J. Lee. The Clinical Practice of Interventional Radiology: A European Perspective // Cardiovasc. InterventRadiol. – 2009.- Vol. 32. – P. 406–411.
- Bastian P., Bartkowski R., Köhler H. et al. Chemoembolization of experimental liver metastases. Part I: distribution of biodegradable microspheres of different sizes in an animal model for the locoregional therapy // Eur.J. Pharm. Biopharm.- 1998.-Vol.46.-P.243-54.
- Bilbao J.I., de Luis E., García de Jalón J.A. et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation // J. Vasc Interv Radiol.- 2008.-Vol.19.-P. 1625-38.
- Bonomo G., Pedicini V., Monfardini L. et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly sized calibrated antiinflammatory microparticles: first clinical experience and 1 year follow up // Cardio- vasc Intervent Radio.- 2010.-Vol.I 33.-P.522–529.
- Bonomo G., Pedicini V., Monfardini L. et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, antiinflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up// Cardiovasc Intervent Radiol.- 2010.-Vol.33.-P.552–9.
- Cruz J.E., Saksena R., Jabbour S.K. et al. The power of genes: a case of unusually severe systemic toxicity after localized hepatic chemoembolization with irinotecan-eluted microspheres for metastatic colon cancer // Ann.Pharmacother.- 2014.-Vol. 48, N 12.
- Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60 µm. Safety and Efficacy Study Katerina M. Maria P. Hippokratris M.// Cardiovasc Intervent Radiol.-2014.-Vol. 37.-P.165–175.
- Cohen A.D., Kemeny N.E. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer // Oncologist.-2003.-Vol.8, N 6.-P.553–566.
- Cristina S., Guidi P., Pietro Q. Mario R., Serum Pharmacokinetics in Patients Treated with Transarterial Chemoembolization (TACE) Using Two Types of Epirubicin-loaded Microspheres //Anticancer Research.- 2012.-Vol.32.-P.1769-1774.
- Daniel M. Gnutzmann, M.D., Anne S. et al. Evaluation of the Plasmatic and Parenchymal Elution Kinetics of Two Different Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Embolics in a Pig Model // J. Vasc. Interv Radiol.- 2015.
- Dinca H., Pelage J.P., Baylatry M.T. et al. Why do small size doxorubicin-eluting microspheres induce more tissue necrosis than larger ones? A comparative study in healthy pig liver (oral communication 2206-2) // CIRSE Annual meeting, Lisbon, 2012.
- EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol.- 2012.- Vol 56, №4.-P.908-43.
- Gadaleta C.D., Ranieri G. Transarterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions

- for combination with angiogenesis inhibitors Gadalet // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*- 2011.- Vol. 80, № 1.- P. 40-53.
34. Greenblatt M., Shubi P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by transparent chamber technique // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1968 - Vol. 41. - P. 111-124.
35. Gonzalez M.V., Tang Y., Phillips G.J. et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro: in-vivo correlation // *J. Mater. Sci Mater Med.*-2008.- Vol.19.-P.767-75.
36. Grosso M., Vignali C., Quaretti P. et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study // *Cardiovasc Intervent Radiol.*-2008.- Vol.31.-P.1141-9.
37. Gonzales V.M., Tang Y., Phillips G.J. et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro: in-vivo correlation // *J. Mater. Sci. Mater. Med.*-2008.- Vol. 19.-P.767-75.
38. Jacques Blümmel, Sven Reinhardt, Markus Schäfer et al. Drug-eluting Beads in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Cancer Metastases to the Liver // *European Oncology & Haematology*-2012.-Vol.8, № 3.-P.162-6.
39. Jacques B.L., Sven R., Markus S., Carl G., Lee S. Drug-eluting Beads in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Cancer Metastases to the Liver // *European Oncology & Haematology*-2012.- Vol. 8, N 3.-P.162-6.
40. Jordan O., Denys A., De Baere T. et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan // *J. Vasc. Interv. Radiol.*- 2010.- Vol.21.-P.1084-90.
41. Jordan O, Denys A, De Baere T, et al., Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan // *J Vasc Interv Radiol*, 2010; Vol 21:1084-90.
42. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial
43. Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Drag
44. Eluting Beads: Results of an Open-Label Study of 62 Patients // *Cardiovasc Intervent Radiol.*- 2008.- Vol. 31.-C.269-280.
46. Mao Y.M., Luo Z.Y., Li B., et al. Prospective study on the survival of HCC patients treated with transcatheter arterial lipiodol chemoembolization // *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; Vol 13(3): 1039-1042
47. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichael K. et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC Bead // *Abdom. Imaging*-2008.- Vol. 33, N 5.-P.512-519.
48. Martin R., Irurzun J., Munchart J. et al. Optimal technique and response of doxorubicin beads in hepatocellular cancer: bead size and dose // *Korean J. Hepatol.*- 2011.- Vol. 17.-P.51-60.
49. Ni J.Y., Xu L.F., Wang W.D. et al. Conventional transarterial chemoembolization as microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis // *World. J. Gastroenterol.*- 2014.- Vol.20, N 45.
50. Namur J., Wassef M., Millot J.M. et al. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model // *J. Vasc. Interv. Radiol.*- 2010.-Vol.2.-P.259-67.
51. Nikfarjam M., Muralidharan V., Malcontenti-Wilson C., Christophi C. Scanning electron microscopy study of the blood supply of human colorectal liver metastases // *Eur. J. Surg. Oncol.* -2003.-Vol. 29, N 10.-P.856-61.
52. Padia S.A., Shivaram G., Bastawrous S. et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small- versus medium-size particles // *J. asc. Interv. Radiol.*-2013.- Vol. 24, N 3.-P.301-306.
53. Takayasu K., Shima Y., Muramatsu Y. et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents // *Radiology*-1987.- Vol. 163.-P.345-351.
54. Sergio A., Cristofori C., Cardin R. et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness // *Am. J. Gastroenterol.*- 2008.- Vol.103, N 4.-P.914-21.
55. She H.L., Burgmans M.C., Coenraadm M, Saraqueta A.F. In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40-µm Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma // *Cardiovasc. Intervent Radiol.* -2015.-Vol.18.
56. Theise N., Curado M., Franceschi S. et al. (Eds.) WHO classification of tumours of the digestive system. - Lyon: IARC, 2010. - P. 205-216.

## ТҰЖЫРЫМ

Н.А. Шаназаров<sup>1</sup>, Мантас Тракимас<sup>3</sup>, Т.У. Тұранбеков<sup>1</sup>, Н.Б. Малаев<sup>2</sup>, И.Е. Нұрсейітов

<sup>1</sup> Астана Медицина Университеті, ҚР.

<sup>2</sup> Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы. Астана,

<sup>3</sup> Вильнюс онкология орталығы. Вильнюс, Литва.

Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты

## Бауырдағы метастаздық жаңа өспелердің ангиоархитектоника морфометриясы (құрылысы) және оның химиэмболизация үшін микросфераларды таңдауға әсері

Мақала бауырдағы метастаздық жаңа өспелердің ангиоархитектоникасын (құрылысын) зерттеуге арналған. Бауырдағы метастаздар ангиоархитектоникасының (құрылысының) морфологиялық нұсқасы және оның химиэмболизация үшін микросфералар диаметрін таңдау мүмкіндігіне әсері қарастырылған.

**Түйінді сөздер:** морфометрия, химиэмболизация (TACE), ангиоархитектоника, микросферы, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы.

## SUMMARY

N.A. Shanazarov<sup>1</sup>, Mantas Trakymas<sup>3</sup>, T.U. Tuganbekov<sup>1</sup>, N.B. Malaev<sup>2</sup>, I.S. Nurseitov

<sup>1</sup> Astana Medical University, Kazakhstan

<sup>2</sup> National Scientific Center of Oncology and Transplantation. Astana.

<sup>3</sup> National Cancer Institute. Vilnius, Lithuania.

The Kazakh institute of oncology and radiology.

## Morphometry of angioarchitecture of the metastatic liver neoplasm and its influence on the choice of microspheres for chemoembolization

The paper studies angioarchitecture of metastatic tumors in the liver. Morphometric options of the liver metastases angioarchitecture and its influence on the choice of the diameter of the microspheres for chemoembolization (TACE)

**Keywords:** morphometry, chemoembolization (TACE), angioarchitectonics, microspheres, colorectal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer.