

УДК 616.36-006.6-004-089

**Н.Б. МАЛАЕВ¹, Н.А. ШАНАЗАРОВ², МАНТАС ТРАКИМАС³, Т.У. ТУГАНБЕКОВ²,
В.П. ГРИГОРЕВСКИЙ²**¹Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, РК,
ОЮЛ «Евразийская медицинская ассоциация»,²«Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан,³Вильнюсский онкологический центр, Литва.

МОРФОМЕТРИЯ АНГИОАРХИТЕКТониКИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР МИКРОСФЕР ДЛЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ

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.

Цель исследования. 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. Все больные в зависимости от нозологической формы первичного процесса были распределены на 3 группы: пациенты с метастазами рака поджелудочной железы – n=18 (29%), с метастазами колоректального рака в печень n=25 (38%), пациенты с метастазами рака желудка в печень – n=19 (33%). Полученный после резекции операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому исследованию.

Результаты и обсуждение. Гистологическое и морфометрическое исследования диаметров артерий метастатических новообразований печени 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.

Вывод. Результаты 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.

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

Лечение злокачественных новообразований (ЗНО) печени 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 малорезультативным [1, 2]. 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.

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% [4-8]. Наиболее частым источником метастатического поражения печени является рак ободочной и прямой кишок. 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 метастатическом поражении печени прогноз крайне неблагоприятный, выживаемость составляет всего несколько месяцев. Вместе с тем более чем у 80% пациентов после радикальной резекции в течение 5 лет развивается рецидив заболевания [9-13].

В республике рак печени занимает 9 место, что составляет 4,2% в структуре смертности от ЗНО. В Казахстане отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости

Контакты: Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра хирургических болезней АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана. Тел.: + 7 701 732 1113, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Contacts: Nasrulla Abdullaevich Shanazarov, Doctor of Medical Sciences, Professor, department of surgical diseases «Astana Medical University», Astana c. Ph.: + 7 701 732 1113, e-mail: nasrulla@inbox.ru

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 [3, 5].

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. Ангиографическая картина метастазов в печень зависит от объема поражения. Метастазы в печень имеют как гиперваскулярное, так и гиповаскулярное кровоснабжение. 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 [1, 14-17]. Достаточно давно была замечена связь между опухолевым ростом и повышенной плотностью микрокапилляров в опухоли. В ряде случаев, в частности, при морфологической оценке, 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 [18-23]. Определение васкуляризации и выбор микросфер имеют важное практическое значение. При гиперваскулярном поражении большего эффекта следует ожидать от химиоэмболизации, тогда как при гиповаскулярном артериальное окклюзирование может оказаться менее эффективным. Малоизученным и недостаточно освещенным в литературе остается вопрос ангиоархитектоники метастазов в печень, диаметров артерий кровоснабжающих опухоль, что послужило поводом для морфометрического изучения метастатических новообразований в печень.

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты клинкоморфологического исследования секционного материала пациентов с метастазами рака поджелудочной железы, желудка и колоректального рака в печень. 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. Весь материал в зависимости от нозологической формы первичного процесса был распределен на 3 группы: метастазы рака поджелудоч-

ной железы – 18 (29%), метастазы колоректального рака в печень – 25 (38%) и метастазы рака желудка в печень – 19 (33%). Полученный после резекции 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 [24]. 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 ИССЛЕДОВАНИЙ Метастазы колоректального рака в печень

В тканях печени, окрашенных гематоксилином (рис. 1) и эозином, участки опухолевого роста были представлены скоплением желез разнообразной величины и формы с выстилкой из многоядного атипичного эпителия с гиперхромией ядер и патологическими митозами, расположенными в фиброзной строме. Выявляются участки гидропической дистрофии гепатоцитов, встречаются двухъядерные клетки, очаги фиброза. Синусоиды сдавлены, портальные вены с расширенным пустым просветом. В других участках обширные комплексы опухолевых желез, разделенных соединительнотканью прослойками.

Метастазы рака желудка в печень

В исследуемом гистологическом препарате (рис. 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.

Метастазы рака поджелудочной железы в печень

В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в толще жировой ткани

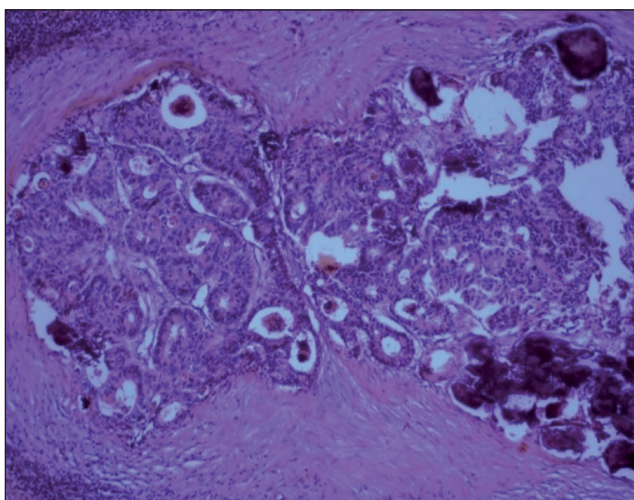


Рисунок 1 – Метастаз умеренно-дифференцированной аденокарциномы (G2) в печень.
Окраска гематоксилином и эозином, x200

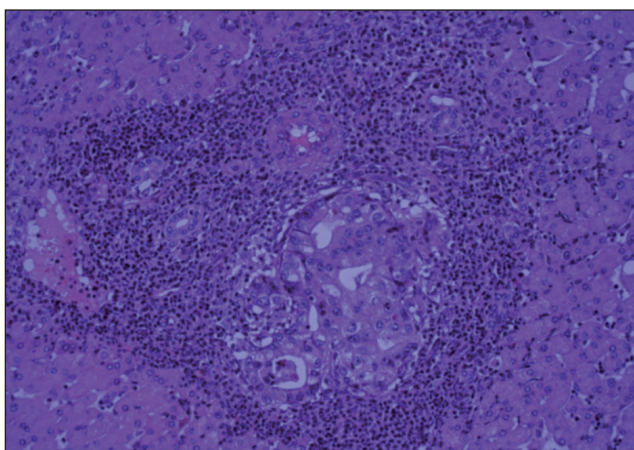


Рисунок 2 – Метастаз высокодифференцированной аденокарциномы желудка в печень.
Окраска гематоксилином и эозином, x200

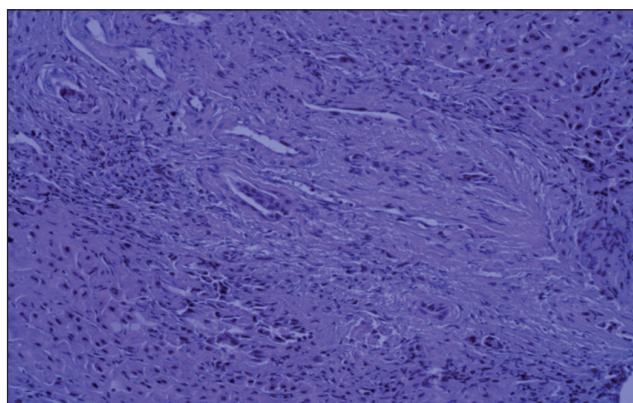


Рисунок 3 – Метастаз светлоклеточной умеренно-дифференцированной аденокарциномы поджелудочной железы в печень.
Окраска гематоксилином и эозином, x200

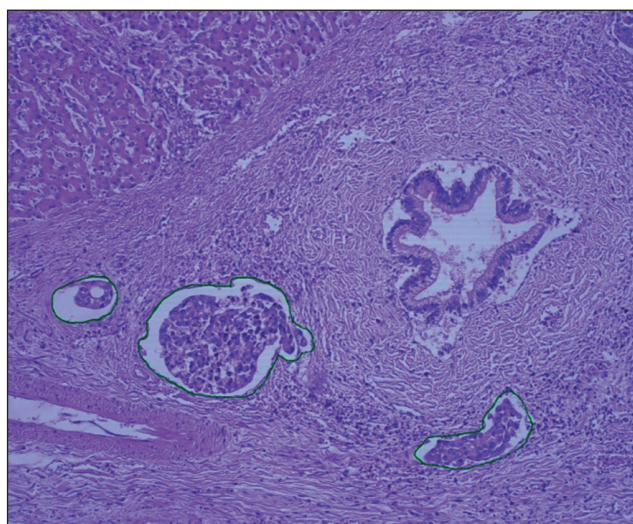


Рисунок 4 – Морфометрическое измерение диаметров сосудов

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 кривозные структуры. Встречаются также комплексы мелких атипичных тубулярных железистоподобных структур. Строма опухоли – отечная, местами склерозирована, с полнокровными сосудами и лимфоцитарной инфильтрацией.

Морфометрическое исследование

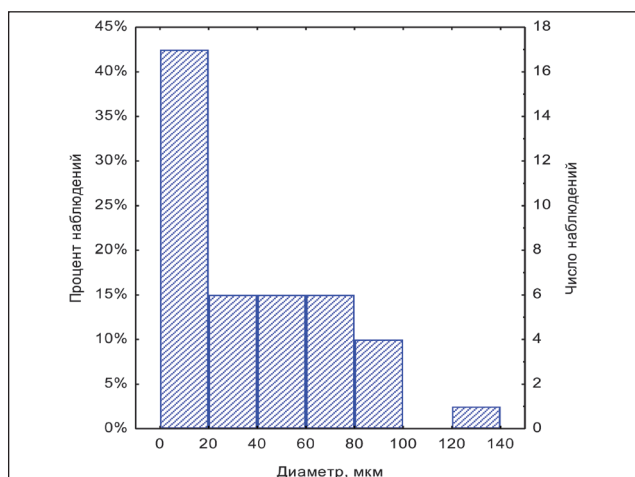
Для проведения морфометрического исследования все сосуды были поделены на классы в зависимости от диаметра сосудов: 1 класс – сосуды с наименьшим диаметром, 2 класс – сосуды с наибольшим диаметром.

Метастазы колоректального рака в печень

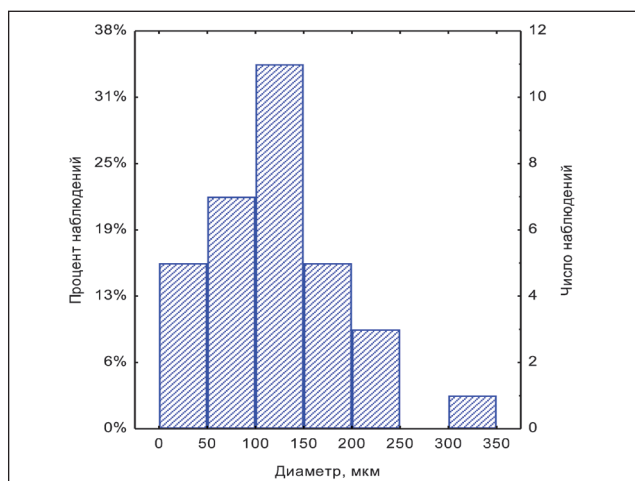
Таблица 1 – Диаметры сосудов при метастазах колоректального рака в печень

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
Медиана, мкм	34,296	108,181	61,868

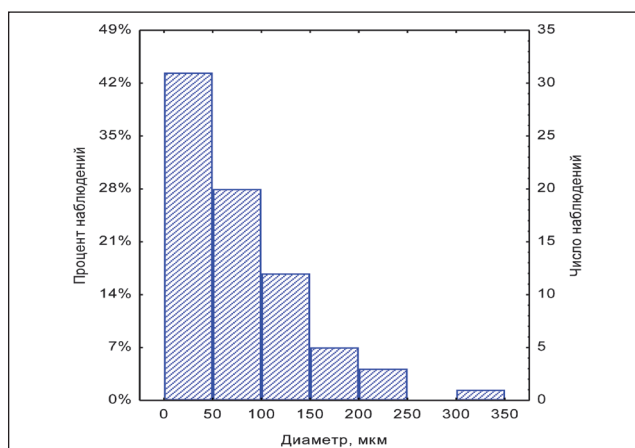
В исследуемом материале общее количество наблюдений составило 72 гистологических препарата. В свою очередь по диаметрам сосудов они были поделены на классы: 1 класс – сосуды с наименьшим диаметром и 2 класс – сосуды с наибольшим диаметром. Колебание диаметров сосудов



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 классам

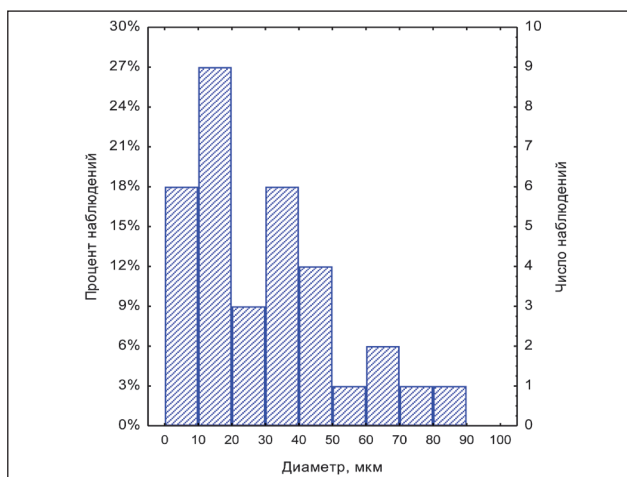
в 1 классе составило 0,906-134,157 мкм, во 2 классе 28,568-314,769 мкм. Наиболее часто встречающийся диаметр 1 класса – 34,296 мкм, 2 класса – 108,181 мкм.

Метастазы рака желудка в печень

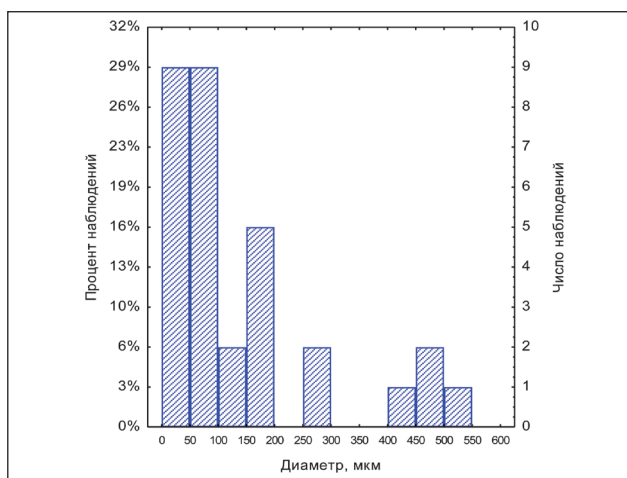
Таблица 2 – Диаметры сосудов при метастазах рака желудка в печень

Показатель	1 класс	2 класс	Все
Количество наблюдений	33	31	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

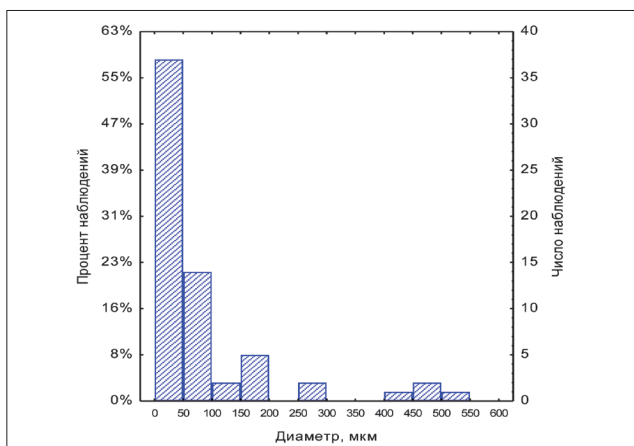
В исследуемом материале общее количество наблюдений составило 64 гистологических препарата. В свою очередь по диаметрам сосудов они были поделены на классы: 1 класс – сосуды с наименьшим диаметром и 2 класс – сосу-



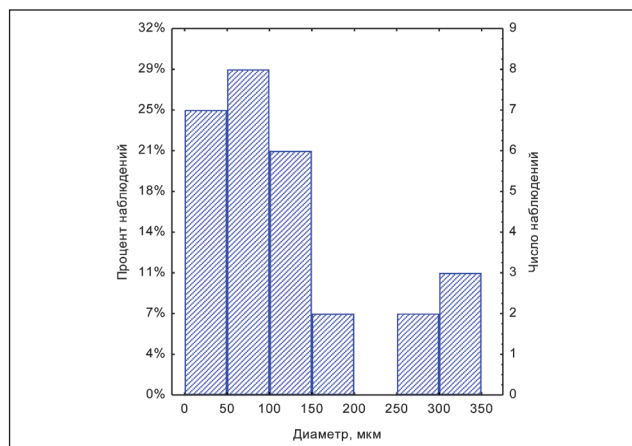
Гистограмма 4 – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака желудка в печень для первого класса



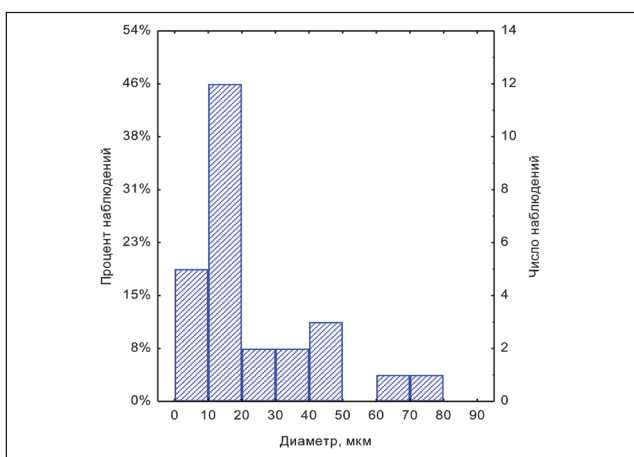
Гистограмма 5 – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака желудка в печень для второго класса



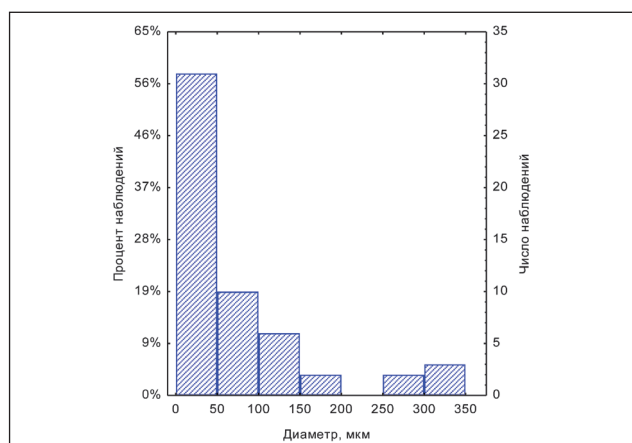
Гистограмма 6 – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака желудка в печень по всем классам



Гистограмма 8 – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака поджелудочной железы в печень для второго класса



Гистограмма 7 – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака поджелудочной железы в печень для первого класса



Гистограмма 9 – Распределение диаметров сосудов по данным морфометрии для диаметров сосудов при метастазах рака поджелудочной железы в печень по всем классам

ды 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.

Метастазы рака поджелудочной железы в печень

Таблица 3 – Диаметры сосудов при метастазах рака поджелудочной железы 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.

Таблица 4 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.

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

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
Колоректальный рак					
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
Рак желудка					
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
Рак поджелудочной железы					
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

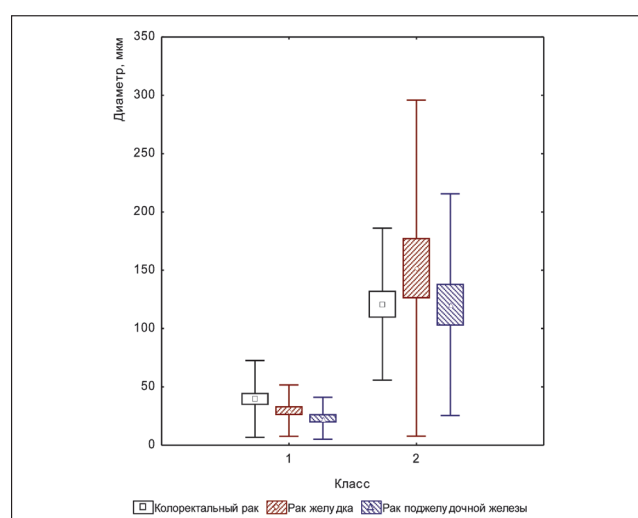


Диаграмма 1 – Размах средних значений диаметров артерий по типам органной патологии в разрезе классов

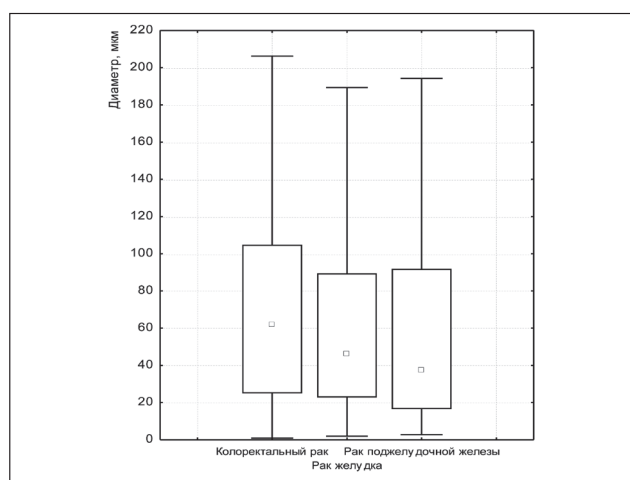


Диаграмма 3 – Диаграмма размахов медиан диаметров артерий по типам органной патологии (без группировки по классам)

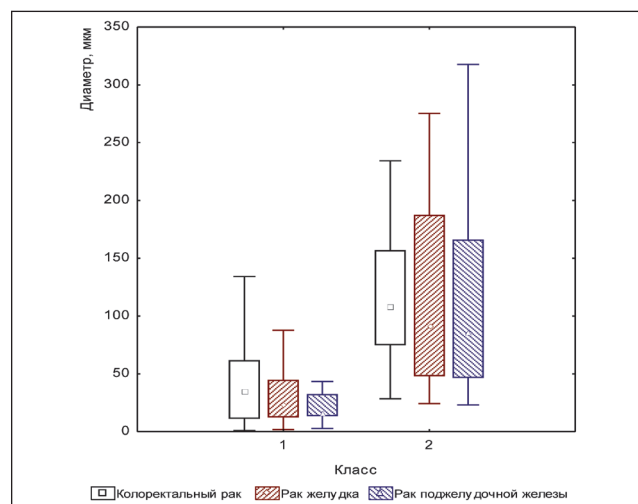


Диаграмма 2 – Диаграмма размахов медиан диаметров артерий по типам органной патологии в разрезе классов

Из диаграммы 2 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.

На диаграмме 3 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.

Подводя итог, следует отметить, что исследуемые нами 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 поджелудочной 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. Также 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

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. В результате морфометрического исследования диаметров артерий метастатических новообразований печени нами был выявлен 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. Что является 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.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Гранов А.М., Давыдова М.И. Интервенционная радиология в онкологии. Пути развития и технологии: научно-практическое издание. – СПб: Фолиант, 2013. – 342 с.

2 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2013 году. Статистический сборник. – Астана, 2014. – 355 с.

4 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 г. Статистический сборник. – Алматы, 2013. – С. 251-254

4 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

5 Показатели онкологической службы РК за 2013 г. Статистический сборник. – Алматы, 2014. – 125 с.

6 Серегин А.А., Зайцев А.И., Шарабрин Е.Г. и др. Рентгенэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии при очаговых поражениях печени // Украинский хирургический журнал. – 2013. – №3(22). – С. 25-31

7 Таразов П.Г., Поликарпов А.А. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени. В кн.: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М.: РАМН Институт хирургии им. А.В. Вишневского, 2010. – Т.5, №2. – С. 7-15

8 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(7). – P. 1037-1044

9 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. – Issue 1. – P. 137-140

10 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. 1625-1638

11 Cruz J.E., Saksena R., Jabbour S.K., Noshier J.L. 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 // AnnPharmacother. – 2014. – Vol. 48(12)

12 Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60 µm. Safety and Efficacy Study Katerina M. Maria P. Hippokratis M // Cardiovasc Intervent Radiol. 2014. – Vol. 37. – P. 165–175

13 Cohen A.D., Kemeny N.E. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer // Oncologist. – 2003. – Vol. 8(6). – P. 553-566

14 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

15 Gadaleta C.D. Transarterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors Gadaleta C.D., Ranieri G // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2011. – №80(1). – P. 40-53

16 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

17 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

18 Ni J.Y., Xu L.F., Wang W.D., Sun H.L., Chen Y.T. Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(45)

19 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. 21. – P. 259–267

20 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(10). – P. 856-861

21 Padia S.A., Shivaram G., Bastawrous S. et al (2013) Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small- versus medium-size particles // *J Vasc Interv Radiol.* – 2013. – Vol. 24(3). – P. 301-306

22 Sergio A., Cristofori C., Cardin R., Pivetta G., Ragazzi R. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103(4). – P. 914-921

23 She H.L., Burgmans M.C., Coenraadm M., Saraqueta A.F. In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40- μ m Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2015. – Vol. 18. – P. 269-280

24 Theise N., Curado M., Franceschi S. et al. WHO classification of tumours of the digestive system. – Lyon: IARC, 2010. – P. 205-216

REFERENCES

1 Granov AM, Davydova MI. *Intervencionnaya radiologiya v onkologii. Puti razvitiya i tehnologii: nauchno-prakticheskoe izdanie* [Interventional radiology in oncology. Ways of development and technology: Scientific-practical publication]. St. Petersburg: Tome; 2013. P. 342

2 *Zdorovie naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatelnost organizacii zdravookhraneniya v 2013 godu. Statisticheskii sbornik* [Health of the Republic of Kazakhstan and activities of health care organizations in 2013. Statistical Yearbook]. Astana; 2014. P. 355

3 *Zdorovie naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatelnost organizacii zdravookhraneniya v 2012 g. Statisticheskii sbornik* [Health of the Republic of Kazakhstan and activities of health care organizations in 2012. Statistical Yearbook]. Almaty; 2013. P. 251-4

4 Merabishvili VM, Merabishvili EN, Chepik OF. Epidemiology of liver cancer. Morbidity, mortality, the dynamics of the histological structure. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2015;2:5-14 (In Rus.)

5 *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby RK za 2013. Statisticheskii sbornik* [Indicators of oncology service of Kazakhstan for 2013 Statistical Yearbook]. Almaty; 2014. P. 125

6 Seregin 7 AA, Zaitsev AI, Sharabrin EG. et al. Endovas-

cular chemoembolization of the hepatic artery in focal liver lesions. *Ukrainskii khirurgicheskii zhurnal = Ukrainian Journal of Surgery.* 2013;3(22):25-31 (In Russ.)

7 Tarazov PG, Polikarpov AA. Endovascular intervention in the treatment of primary liver cancer. In: *Almanakh institut khirurgii im A.V. Vishnevskogo* [Almanac Institute of Surgery named after AV Vishnevsky]. Moscow: RAMS Institute of Surgery. Vishnevsky; 2010;5(2):7-15

8 Tanaka T, Nishiofuku H. et al. Pharmacokinetics and Antitumor Efficacy of Chemoembolization Using 40 μ m Irinotecan-Loaded Microspheres in a Rabbit Liver Tumor Model. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(7):1037-44

9 She HL. et al. In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40- μ m Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovascular and Interventional Radiology.* 2016;39(1):137-40

10 Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA. et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation. *J. Vasc Interv Radiol.* 2008;19:1625-38

11 Cruz JE, Saksena R, Jabbour SK, Nosher JL. 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. *AnnPharmacother.* 2014;48(12)

12 Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60 μ m. Safety and Efficacy Study Katerina M. Maria P. Hippokratis M. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:165-75

13 Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist.* 2003;8(6):553-66

14 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;32:1769-74

15 Gadaleta CD. Transarterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors Gadaleta C.D., Ranieri G. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011;80(1):40-53

16 Greenblatt M, Shubi P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by transparent chamber technique. *J. Natl. Cancer Inst.* 1968;41:111-24

17 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;17:51-60

18 Ni JY, Xu LF, Wang WD, Sun HL, Chen YT. Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45)

19 Namur J, Wassef M, Millot JM. 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;21:259-67

20 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;29(10):856-61

21 Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S. et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepato-

cellular carcinoma: comparison of small- versus medium-size particles. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(3):301-6

22 Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):914-21

23 She HL, Burgmans MC, Coenraadm M, Saraqueta AF. In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40-µm Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;18:269-80

24 Theise N, Curado M, Franceschi S. et al. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC; 2010:205-16

ТҰЖЫРЫМ

**Н.Б. МАЛАЕВ¹, Н.А. ШАНАЗАРОВ²,
МАНТАС ТРАКИМАС³, Т.У. ТҰҒАНБЕКОВ²,
В.П. ГРИГОРЕВСКИЙ²**

¹«Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы» Рентгенохирургия бөлімі, Астана қ., ҚР;
«Еуразиялық медициналық қауымдастығы» қауымдастық нысанындағы заңды тұлғалар бірлестігі,

²«Астана Медицина Университеті», Астана қ., ҚР,

³«Вильнюс онкология орталығы», Литва

БАУЫРДАҒЫ МЕТАСТАЗДЫҚ ЖАҢА ӨСПЕЛЕРДІҢ АНГИОАРХИТЕКТНИКА МОРФОМЕТРИЯСЫ (ҚҰРЫЛЫСЫ) ЖӘНЕ ОНЫҢ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ҮШІН МИКРОСФЕРАЛАРДЫ ТАҢДАУДАҒЫ ӘСЕРІ

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

Зерттеудің мақсаты. Бауырында метастаздық зақымдануы бар науқастардың жаңа өспелер ангиоархитектоникасын морфометриялық зерделеу арқылы химиоэмболизацияның тиімділігін арттыру.

Материал және әдістері. Біз колоректалдық обыры, асқазан қылтамағы мен ұйқы безі обырының бауырға метастазы бар 45 жастан 72-ке жасқа дейінгі 44 (70%) ер және 18 (30%) әйел адам арасынан 62 пациенттің секциялық биопсиялық материалын зерделеген болатынбыз. Барлық ауру бастапқы процестің нозологиялық формаларына байланысты үш топқа бөлінді. Олар: ұйқы безінің метастаздық обыры – n=18(29%) бар, колоректалдық обырдың бауырға n=25(38%) метастазы бар пациенттер, асқазан обырының бауырға -n=19 (33%) метастазы бар пациенттер. Резекциядан кейін алынған операциялық материал кешендік макро және микроскопиялық зерттеуге өткізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Бауырдағы метастаздық жаңа өспелер артерияларының диаметрін гистологиялық және морфологиялық зерттеу бізге бауырдағы метастаздық жаңа өспелерді қанмен қамтамасыз ететін артериялардың диаметрін айқындауға мүмкіндік берді. Біз артериялар диаметрінің орташа қамту мәні колоректалдық обыры метастазының 75,800±7,5432 мкм, асқазан обыры метастазының 88,829±14,740 мкм және

ұйқы безі обыры метастазының -73,598±11,518 мкм екенін анықтадық.

Қорытынды. Бауырдағы метастаздық жаңа өспелер артерияларының диаметрін зерттеу нәтижелері негізінен ұсыныс жасау. Олар: асқазан обырының бауырға метастаздары кезінде диаметрі 75-100 мкм, ұйқы безі обырының және колоректалдық обырдың бауырға метастаздары кезінде – 40-75мкм қоюланған химиопрепараттармен калибрлы микросфераларды пайдалану.

Негізгі сөздер: морфометрия, химиоэмболизация (TACE), ангиоархитектоника, микросфералар, колоректалдық обыр, асқазан обыры, ұйқы безі обыры.

SUMMARY

**N.B. MALAYEV¹ N.A. SHANAZAROV²,
MANTAS TRAKIMAS³, T.U. TUGANBEKOV²,
V.P. GRIGOREVSKIY²**

¹«National Scientific Center of Oncology and Transplantation», Astana c., Republic of Kazakhstan «Interventional radiology department»; Association of legal entities «Eurasian Medical Association»,

²«Astana Medical University», Astana c., RK,

³«Vilnius Cancer Center», Lithuania.

MORPHOMETRY OF ANGIOARCHITECTURE OF METASTATIC LIVER MASSES AND ITS INFLUENCE ON THE CHOICE OF MICROSPHERES FOR CHEMOEMBOLIZATION

The article 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).

Objective. To enhance the effectiveness of chemoembolization by morphometric study angioarchitectonics tumors in patients with liver metastases.

Material and methods. We have studied sectional biopsies of 62 patients with liver metastases from colorectal cancer, stomach cancer and pancreatic cancer aged 45 to 72 years, of whom 44 (70%) were men and 18 (30%) were women. All patients depending on nosological form primary process were divided into three groups: patients with metastatic pancreatic cancer – n = 18 (29%) of metastatic colorectal cancer in the liver n = 25 (38%) patients with metastatic gastric cancer liver -n = 19 (33%). The surgical material obtained after resection were integrated macro – and microscopic examination.

Results and discussions. Histological and morphometric study of the diameter of the arteries of the liver metastatic tumors has allowed us to determine the diameters of the arteries supplying the metastatic liver tumors. We have found that the range of the average value of the diameter of the arteries metastatic colorectal cancer was 75,800 ± 7,5432 µm, metastasis of gastric cancer 88,829 ± 14,740 µm and pancreas -73,598 ± 11,518 µm.

Conclusions. The results of the study the diameters of the arteries of the liver metastatic tumors are the basis for follow recommendations. In the case of liver metastases from gastric cancer to use calibrated microspheres with the diameter of 75-100 µm, with metastases in the liver, pancreas and colorectal cancer – 40-75 µm saturated with chemotherapy drugs.

Key words: morphometry, chemoembolization (TACE) – angioarchitecture – microspheres – colorectal cancer – stomach cancer – pancreatic cancer.

Для ссылки: Малаев Н.Б., Шаназаров Н.А., Мантас Тракимас, Туғанбеков Т.У., Григорьевский В.П., Морфометрия ангиоархитектоники метастатических новообразований печени и ее влияние на выбор микросфер для химиоэмболизации // *Medicine (Almaty).* – 2017. – No 1 (175). – P.

Статья поступила в редакцию 06.12.2016 г.

Статья принята в печать 23.12.2016 г.