

АНТИАНГИОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ЭЛЕКТРОГИПЕРТЕРМИИ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Ковалев А.А.

кафедра онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования (Украина)

Anti-angiogenic effect of electro-hyperthermia in combination with radiotherapy in neo-adjuvant treatment of resectable rectum cancer

Alexey A. Kovalyov, Oncology Chair of Zaporozhie Post-Graduate Medical Academy (Ukraine)

Resume

The efficacy of local electro-hyperthermia (LEH) combined with neo-adjuvant radiotherapy (RT) in resectable rectal cancer was studied. Also, the effect of neo-angiogenesis on development of local relapses was studied. Data of 110 patients with stage III rectum cancer ($T_{2-3}N_{1-2}M_0$) have been analyzed. These patients were divided into 2 groups. The main group (65 patients) was treated with neoadjuvant RT (by 5 Gy fractions daily to TD 20 Gy) and LEH (60 min up to 45 °C 1 hour after RT) with subsequent decisive surgery. The control group (45 patients) received the same treatment without LEH. Neo-angiogenesis was assessed by immunohistochemistry study of VEGFR1 and CD34. During follow-up, there were 2 relapses (3.1%) in the main group vs. 7 relapses (15.6%) in the control group. In the main group, expression of both VEGFR1 and CD34 after the treatment was significantly lower than before treatment (for 34.5% and 35.7% respectively, $p < 0.05$). In the control group, the difference was not significant ($p > 0.05$). Therefore, use of LEH in combined neo-adjuvant treatment of rectal cancer reduces incidence of relapses for 5 times by virtue of depression of neo-angiogenesis. Neo-adjuvant RT itself doesn't affect neo-angiogenesis despite of tumor differentiation level.

Последние десятилетия характеризуются неуклонным ростом заболеваемости раком прямой кишки (РПК). Хотя хирургический метод при данной локализации ЗНО является ведущим, и за последние 20 лет в специализированных онкопроктологических клиниках удалось значительно улучшить непосредственные результаты лечения за счет снижения послеоперационных осложнений и летальности, отдаленные результаты хирургического лечения практически не изменились. По данным разных авторов, частота локальных рецидивов РПК составляет от 7,5% до 32,7% даже при использовании неoadъювантной лучевой терапии. Биологические особенности опухоли – автономность, скорость роста, метастазирование, первичная множественность, адгезия и инвазия, – зависят от содержания в клетках и экстрацеллюлярном матриксе рецепторов к факторам роста, гормонам, биологически активным молекулам.

В течение последних лет проводится все больше исследований, посвященных изучению механизмов ангиогенеза при опухолевом процессе. Доказано, что от интенсивности ангиогенеза в значительной мере зависит соотношение пролиферации и апоптоза опухолевых клеток, рост и метастазирование новообразований. Перспективными являются исследования проблемы селективного управления радиочувствительностью клеточных популяций опухоли и здоровых тканей при помощи разнообразных радиосенсибилизаторов, в т.ч. гипертермии.

С целью разработки программы неoadъювантного лечения первично операбельного РПК на основе комбинации дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с локорегиональной электрогипертермией (ЛЭГ) и изучения зависимости результатов лечения (по частоте рецидивов) от выраженности антиангиогенного эффекта предложенного метода, выполнено проспективно-ретроспективное исследование.

Изучены результаты лечения 110 пациентов с первично-операбельным РПК III стадии ($T_{2-3}N_{1-2}M_0$). В соответствии с целью и задачами исследования, все пациенты были распределены в 2 группы. В основную группу вошли 65 больных РПК, которым было проведено комплексное лечение, включавшее предоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область прямой кишки (фракциями по 5 Гр ежедневно до СОД 20 Гр) с локальной электрогипертермией (ЛЭГ) (ежедневно через 1 час после облучения в течение 60 минут и при $t=45^{\circ}\text{C}$) с последующей тотальной мезоректумэктомией. Контрольную группу составили 45 пациентов, которым проводилось то же лечение, но без ЛЭГ. Оперативное лечение в обеих группах выполнялось одними и теми же бригадами хирургов.

ЛЭГ проводили при помощи аппарата ЕНУ2000 в течение 60 минут при температурном режиме до 45°C . Селективность действия прибора, предназначенного для неинвазивного лечения злокачественных опухолей, обеспечивается различием в величине комплексной диэлектрической постоянной (комплексного импеданса) здоровых и злокачественных тканей. Основным его компонентом является радиочастотный модуль с несущей частотой 13,56 МГц.

Гистологический материал, полученный в результате биопсии до и после проведения специального лечения, подлежал патогистологическому исследованию. Степень неоангиогенеза изучали, исследуя маркер эндотелия сосудов CD34 и рецептор эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGFR1) иммуногистохимическим методом. В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к VEGFR (клон KLT9, Novocastra), CD34 (клон QBEnd, DakoCytomation). При оценке иммуногистохимического окрашивания использовался полуколичественный метод изучения выраженности экспрессии маркеров VEGFR1 и CD34 в опухоли с 4 категориями, присваивая соответствующей реакции значение от "+" до "++++" или от 1 до 4 баллов. Оценка "+" присваивалась невыраженной реакции, "++" — слабое окрашивание (позитивно окрашены отдельные сосуды опухолевой стромы или распространенная на все сосуды, но слабая реакция), "+++" — умеренно выраженное окрашивание (большая часть позитивноокрашенных сосудов) и "++++" — интенсивное окрашивание (практически все сосуды стромы были позитивными).

В исследованных группах до лечения не было статистически достоверной разницы в распределении таких параметров, как степень местного распространения первичной опухоли (T), степень дифференциации (G), расположение первичной опухоли в соответствующем отделе прямой кишки, экспрессии рецептора эндотелиального фактора роста 1 типа VEGFR1 и эндотелиального маркера CD34.

За период наблюдения около 24 месяцев среди 110 больных, которые вошли в исследование, выявлено 9 случаев (8%) местных рецидивов (MP) РПК, в том числе 7 MP (15.6%) у пациентов контрольной группы и 2 MP (3.1%) у пациентов основной группы.

Рис. 1 Зависимость рецидивов РПК от экспрессии маркеров ангиогенеза

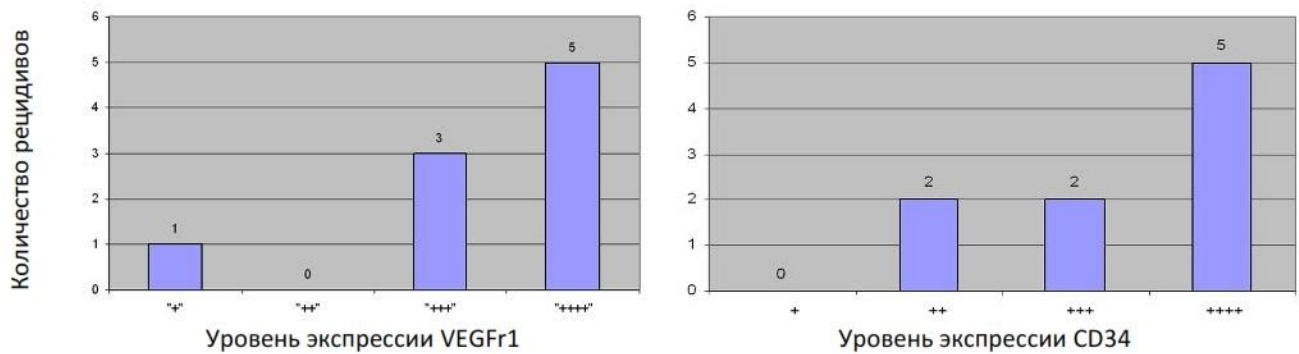
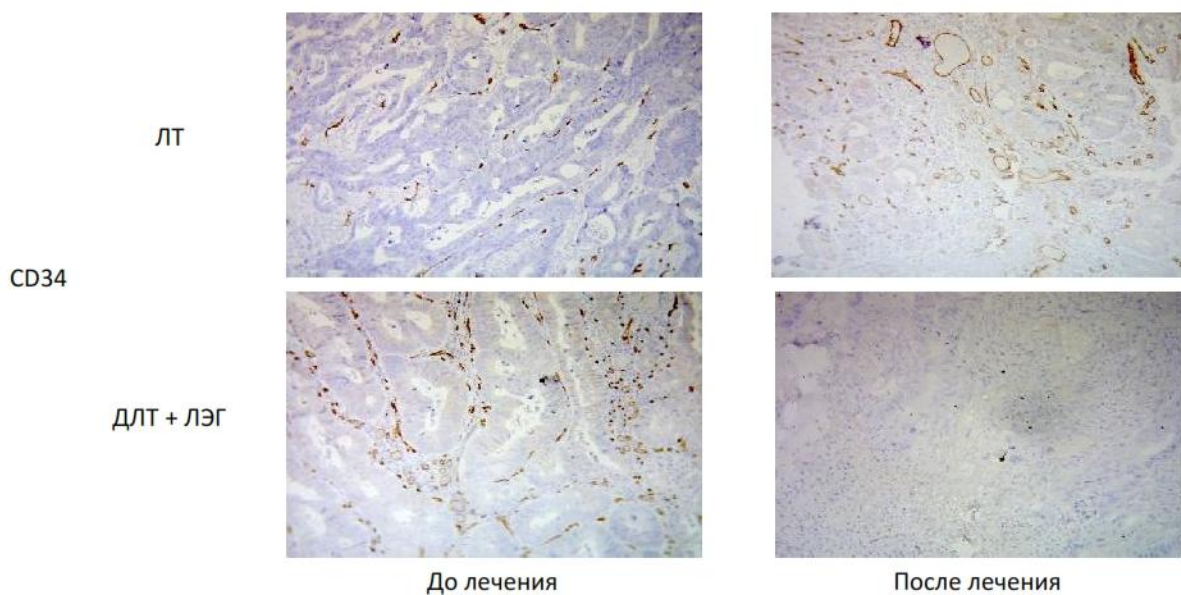
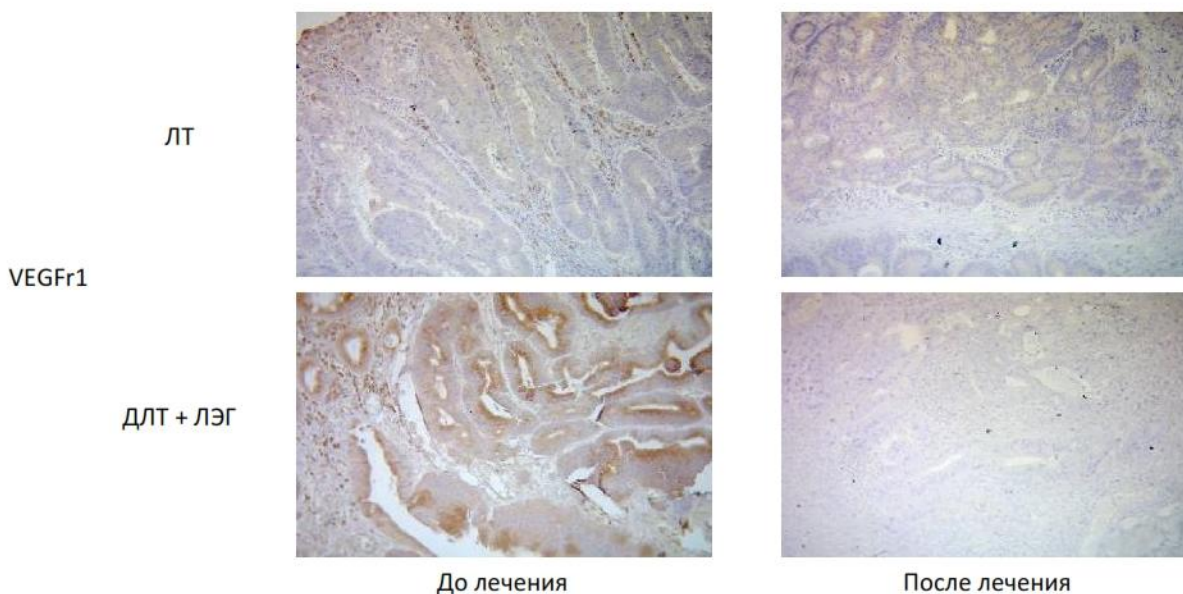


Рис. 2 Влияние неoadъювантной терапии на патоморфологическую картину ангиогенеза





Одновременно, у пациентов основной группы выявлено статистически достоверное снижение уровня экспрессии маркеров VEGFR1 (с 2.6 до 1.7 (на 34,6%), $p < 0.05$) и CD34 (с 2.8 до 1.8 (на 35,7%), $p < 0.05$). У пациентов контрольной группы не установлено статистически достоверной разницы в показателях экспрессии маркеров ангиогенеза до и после проведенного лечения (снижение с 2.5 до 2.1 для VEGFR1 и с 2.6 до 2.4 для CD34). Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой рецидивов и уровнем экспрессии маркеров VEGFR1 и CD34 (коэффициент корреляции 0.29 и 0.23 соответственно). Также, установлена корреляционная зависимость между экспрессией VEGFR1 и CD34 (коэффициент корреляции 0.30).

Анализ возможной связи между уровнем экспрессии маркеров неоангиогенеза и патогистологическими параметрами первичной опухоли у больных РПК не показал корреляционной зависимости между экспрессией VEGFR1 и CD34 с одной стороны и категориями T, G, расположением опухоли в соответствующем отделе прямой кишки с другой.

Выводы

- Использование ЛЭГ в сочетании с ДЛТ в неoadъювантном режиме у больных с первично операбельным РПК уменьшило частоту местных рецидивов в 5 раз (с 15.6% до 31%, $p < 0.05$) по сравнению с одной ДЛТ.
- ЛЭГ как компонент неoadъювантной терапии обладает способностью блокировать опухолевый ангиогенез, достоверно снижая экспрессию VEGFR1 (на 34.6%, $p < 0.05$) и CD34 (на 35.7%, $p < 0.05$).
- Неoadъювантная ДЛТ средними фракциями не обладает антиангиогенным эффектом у больных РПК, вне зависимости от уровня дифференциации опухоли.
- Молекулярно-биологические особенности опухоли (в частности, уровень экспрессии CD34 и VEGFr1) могут влиять на ее «естественную историю» и на результаты терапии.