

Паллиативная внутриартериальная химиотерапия метастатических плевритов при раке молочной железы

1. РОЦ Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря

2. ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им М. Горького»

Цель: оценить эффективность способа лечения метастатического плеврита при раке молочной железы путем проведения регионарной внутриартериальной полихимиотерапии методом селективной доставки в бассейн внутренней грудной артерии.

Материалы и методы: в ретроспективное исследование вошло 146 пациенток, проходивших лечение в РОЦ им. Г. В. Бондаря с 1995 по 2010 г. с диагнозом рак молочной железы. Сформировано 2 группы: исследуемая группа — 61 (41,8±4,1%) пациентки, получающие регионарную полихимиотерапию методом селективной доставки химиопрепаратов в бассейн внутренней грудной артерии, контрольную группу составили 85 (58,2±4,1%) пациенток, получающих системную внутривенную химиотерапию. В исследуемой группе преобладала возрастная категория 40–49 лет — 36±6,2%, в контрольной группе 50–59 лет — 36,5±2,2%. В обеих группах преимущественное число составили пациентки в менопаузе: 60,7±6,3% в исследуемой группе, 75,3±4,7% в контрольной. В исследуемой группе преобладала IV стадия — 36±6,2%, в контрольной группе — IIIb стадия 27,1±4,8%.

Результаты: в результате проведенного лечения в исследуемой группе полный эффект был достигнут в 26,2±5,6%, частичный эффект — 22,9±5,4%, стабилизация — 39,3±6,3%, прогрессия — 11,5±4,1%, общий ответ — 88,4%, в контрольной группе: полный эффект — 11,8±3,5%, частичный — 28,2±4,9%, стабилизация — 23,5±4,9%, прогрессия — 36,5±5,2%, общий ответ составил 63,5%.

Выводы: метод регионарной химиотерапии путем селективной доставки химиопрепаратов в бассейн внутренней грудной артерии является оригинальной разработкой РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря, позволяет достичь высоких показателей контроля заболевания, значимо увеличить общую выживаемость.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатический плеврит, плевродез, внутриартериальная химиотерапия.

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) неуклонно растет как в развитых, так и в развивающихся странах. Немаловажную роль в увеличении количества больных играет как увеличение численности населения, так и старение. Согласно прогнозам ВОЗ увеличение народонаселения и старение человеческой популяции могут стать причиной роста онкологических заболеваний к 2020 году у 15 млн. человек и привести к смерти у 10 млн. [1]. РМЖ остаётся первой причиной смертности как российских, так и европейских женщин [2]. Риск развития данной патологии у женщин до 75 лет вырос за последние 10 лет с 4,3 до 6% [3]. Среди российских женщин работоспособного возраста (30–59 лет) РМЖ это основная причина смерти.

Обратившись к истории, 1895 г. можно по праву считать началом гормонотерапии в эре борьбы с раком молочной железы, когда британский хирург Г. Т. Beatson впервые выполнил овариоэктомию у пациентки с данной патологией и достиг ремиссии заболевания. Основным способом лечения считался хирургический метод, зенит которого приходится на XIX век и связан с именем американского хирурга Уильяма Холстеда, основной целью было увеличение

продолжительности жизни. Позже к хирургическому методу присоединились химиотерапия, гормонотерапия и лучевая терапия, позволив применять комбинированное и комплексное лечение, результатом которого было увеличение длительности ремиссии. Достижения современной онкологии шагнули далеко вперед, на современном этапе у пациенток с III–IV стадией рака молочной железы есть шанс не только продлить жизнь, но и улучшить ее качество. Лечение такой группы пациенток является непростой задачей, что в первую очередь связано с первичной неоперабельностью, наличием отдаленных метастазов, общим состоянием больного 2–4 балла по шкале ECOG и соответственно низким качеством жизни.

Опухолевый плеврит является одним из наиболее частых осложнений злокачественных новообразований. Метастатические выпоты в плевральную полость при раке молочной железы, по данным разных авторов, имеют место у 10,5–46% больных. Сопровождаясь, как правило, выраженной одышкой, кашлем, нарушением сердечной деятельности, плеврит «приковывает» больную к постели, безусловно, снижая качество жизни [5] и приводя к глубокой инвалидизации.

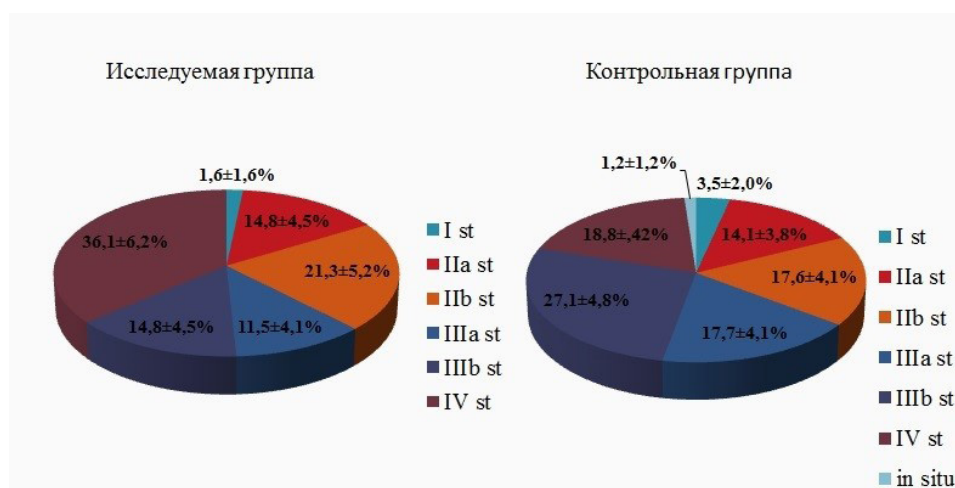


Рисунок 1. Распределение по стадиям заболевания в контрольной и исследуемой группах.

Исследование качества жизни в клинической медицине — уникальный подход во многом изменивший традиционный взгляд на проблему болезни и больного. Результаты исследований 80–90-х годов прошлого века позволили понять, что традиционные критерии оценки эффективности лечения, опирающиеся на широкий спектр лабораторных и инструментальных показателей, отражают лишь биологическую составляющую картины болезни, но не дают полного представления о состоянии пациента: его физическом, психологическом, эмоциональном, социальном и духовном функционировании. Понятие «качество жизни» появилось в Index Medicus в 1977 г. и с тех пор широко используется в различных разделах медицины. На совместной конференции Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 1996 г. постулировано, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости [6].

Современный арсенал средств лечения метастатического плеврита не так уж и мал, начиная от симптоматического плевростомии и заканчивая таргетной и иммунотерапией. Российское общество клинической онкологии рекомендует использовать для проведения плевротомии такие противоопухолевые препараты, как блеомицин, цисплатин, тальк, 5-фторурацил, этопозид [7]. Ряд авторов рекомендует интраплевральное введение биопрепаратов таких как, интерлейкин-2, интерфероны, культура *Corynebacterium parvum*, ОК 432 [8]. Основная цель всех этих препаратов — добиться не столько местного противоопухолевого, сколько склерозирующего эффекта с целью облитерации плевральной полости. Мета-анализ 62 рандомизированных исследований, включая в общей сложности 3428 пациентов показал, что наиболее эффективным плевротомическим агентом является тальк. Постоянные плевральные катетеры были исследованы в двух рандомизированных исследованиях, в обоих из которых сообщалось об улучшении одышки по сравнению с плевротомией из тальковой суспензии [9]. При этом у 21–70%

пациентов с постоянными катетерами экссудация в плевральную полость прекращается, что называется спонтанным плевротомом. В исследовании N. Srouf приводится большая эффективность плеврального катетера (52,7%), чем талькового плевротомии (34,4%) [10]. Израильские онкологи из онкологического центра «Давидов» также предпочитают использовать постоянные плевральные катетеры, заменяя, таким образом, классический плевротом. Другие авторы сообщают о примерно равной эффективности талькового плевротомии и постоянного плеврального катетера — в исследовании Н. Е. Davies одышка через 42 дня в группе талькового плевротомии не наблюдалась у 74% больных, а в группе плеврального катетера у 86%. Также в этой публикации сообщается о неудобности постоянного плеврального катетера для пациента, в связи с чем выбор может быть сделан в сторону талькового плевротомии в качестве терапии первой линии с использованием плеврального катетера, в случае не расправления легкого в качестве терапии второй линии [11]. Осложнения при постановке постоянного катетера включали эмпиему плевры (3,2%), пневмоторакс (2,4%), миграцию катетера (1,2%), рост опухоли по дренажному каналу (0,4%) и боль, потребовавшую удаления катетера (0,4%) [12]. Существуют способы плевротомии с введением коллагена (патент РФ 2 159 621 С1.), противоопухолевых препаратов на аутоплазме (патент РФ 2 225 2289 С2.), смеси из 10 мл 1% раствора йодопирона и 40 мл 40% раствора глюкозы (патент РФ 2 666 401 С1). Медиана выживаемости при данных методах составила 5,5 мес.

В качестве варианта лечения метастатических плевритов применяются и хирургический метод — плеврэктомия, которая, по сути, является циторедуктивным вмешательством. По данным некоторых авторов, медиана выживаемости после данной операции увеличивается с 4 до 14 мес. Согласно другим источникам [12] плеврэктомия имеет массу противопоказаний, осложнений и высокую смертность. Открытая плеврэктомия может осложниться эмпиемой плевры, кровотечением, кардиореспираторны-

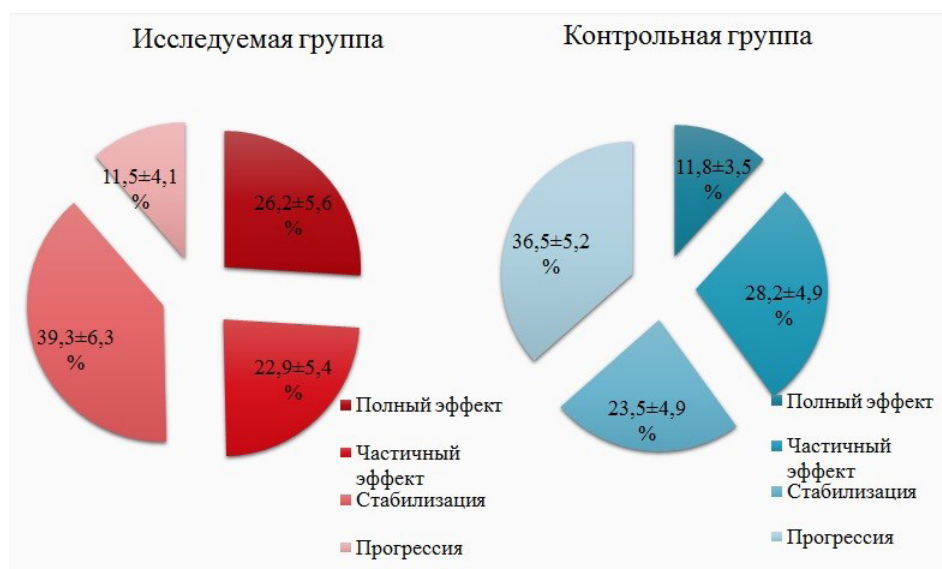


Рисунок 2. Результаты лечения

ми нарушениями, а смертность достигает 10–19%. Также нет достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать плеврэктомию как альтернативу плевродезу или постоянному плевральному катетеру при рецидивных метастатических плевритах. Таким образом, несмотря на весь арсенал методов результаты лечения по-прежнему оставляют желать лучшего, продолжается поиск альтернативных методов лечения метастатических плевритов.

В РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря разработан и активно применяется метод внутриартериальной полихимиотерапии путем селективного введения химиопрепаратов в бассейн внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию (патент Украины № 29318 от 01.07.2000, патент РФ № 2169014 от 20.06.2001, патент Украины № 60120 от 15.09.2003, патент Украины № 60122 от 15.09.2003, патент Украины № 15380 от 15.08.2006, патент Украины, № 60887 от 25.06.2011). Данный способ лечения активно используется при местнораспространенных формах рака молочной железы, позволяя значительно уменьшить зону поражения и достичь операбельности. Однако этим возможности регионарной химиотерапии не ограничиваются. В кровоснабжении париетальной плевры участвует внутренняя грудная артерия, а именно, ветви ее грудинного отдела: плевральные ветви, перикардально-диафрагмальные артерии, бронхиальные ветви, передние межреберные артерии, задне-латеральные ветви. Таким образом, способ обеспечивает возможность транспортировки химиопрепарата как к органу-мишени, так и в зоны регионарного метастазирования, а именно к париетальной плевре. На секционном и клиническом материале, при ультразвуковых исследованиях, обнаружено, что практически все ветви грудинного отдела внутренней грудной артерии широко анастомозируют друг с другом, равно как и с сосудами из бассейнов других артерий. Кроме того, правая и левая внутренние грудные артерии анастомозируют между собой

за грудиной на всем ее протяжении[13]. Полученные данные позволили применить метод селективной внутриартериальной катетеризации с целью проведения регионарной ПХТ при метастатических плевритах у пациенток с раком молочной железы.

Материалы и методы: в ретроспективное исследование вошло 146 пациенток, проходивших лечение в РОЦ им. Г. В. Бондаря с 1995 по 2010 г. по поводу рака молочной железы. Диагноз верифицирован гистологически и цитологически, пациенткам выполнялась маммография, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, части пациенток выполнялось иммуногистохимическое исследование. Критериями включения в исследование был верифицированный диагноз рак молочной железы, подтвержденный цитологически метастатический плеврит, количество баллов по шкале ECOG 0–2. Критерии исключения: сопутствующая патология в стадии декомпенсации (сердечная, почечная, печеночная недостаточность, сахарный диабет), инфекционные заболевания.

Для проверки распределения на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка. Распределение не отличается от нормального на уровне значимости $p < 0,05$. В ходе исследования было сформировано 2 группы: исследуемая группа, в которую вошла 61 (41,8 ± 4,1%) пациентка, получавшая регионарную полихимиотерапию методом селективной катетеризации внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию, контрольная группа, в которую вошли 85 (58,2 ± 4,1%) пациенток, получающих системную внутривенную химиотерапию. В исследуемой группе преобладала возрастная категория 40–49 лет — 36 ± 6,2%, наименьшее количество составили возрастные категории 20–29 лет и старше 70 лет по 1,6 ± 1,6%. В контрольной группе преобладали пациентки 50–59 лет — 36,5 ± 2,2%, также наименьшее количество составили возрастные категории 20–29 лет и старше 70 лет по 1,2 ± 1,2%. В обеих группах преимущественное число состави-

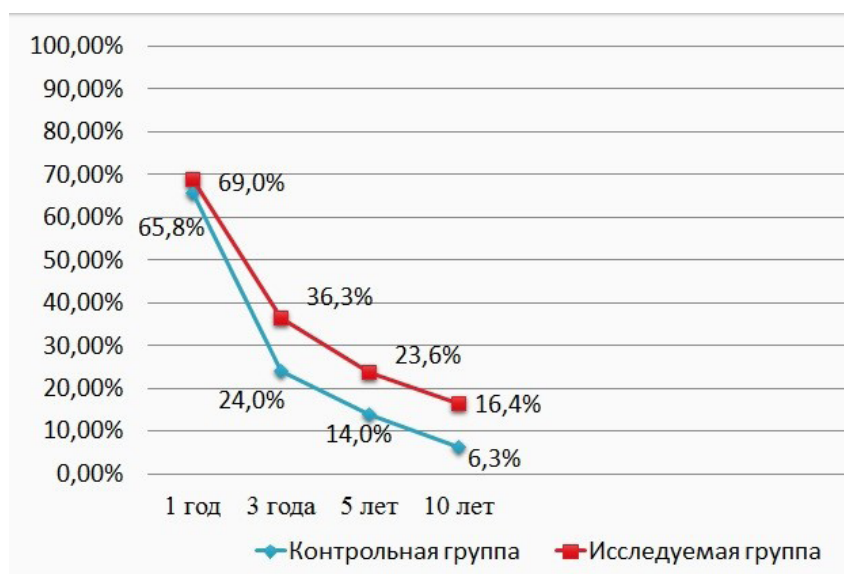


Рисунок 3. Выживаемость в исследуемой и контрольной группах.

ли пациентки в менопаузе: $60,7 \pm 6,3\%$ в исследуемой группе, $75,3 \pm 4,7\%$ в контрольной. Наиболее часто встречалось поражение верхне-наружного квадранта в исследуемой и контрольной группах по 21,3% и 22,4% соответственно, на втором месте находились диффузные формы в исследуемой и контрольной группах по 13,1% и 10,6% соответственно. Различия между группами в распределении первичной опухоли правой, левой молочной железы или билатеральному поражению были статистически не значимы. Распределение по стадиям заболевания в исследуемой группе: I st- $1,6 \pm 1,6\%$, IIa st- $14,8 \pm 4,5\%$, IIb st- $21,3 \pm 5,2\%$, IIIa st- $11,5 \pm 4,1\%$, IIIb st- $14,8 \pm 4,5\%$, IV st- $36,1 \pm 6,2\%$, в контрольной группе: I st- $13,5 \pm 2,0\%$, IIa st- $14,1 \pm 3,8\%$, IIb st- $17,6 \pm 4,1\%$, IIIa st- $17,7 \pm 4,1\%$, IIIb st- $27,1 \pm 4,8\%$, IV st- $18,8 \pm 4,2\%$. Таким образом, в исследуемой группе преобладали пациентки с IV st. заболевания — $36,1 \pm 6,2\%$, в контрольной группе IIIb st- $27,1 \pm 4,8\%$.

В исследуемой группе у 22 пациенток (36%) метастатический плеврит был выявлен при первичном обращении, в контрольной группе у 16 пациенток (18,8%).

Пациенткам исследуемой группы проводилась катетеризация внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию. Для внутриартериального введения использовали модифицированную схему химиотерапии первой линии лечения рака молочной железы CMF: 1,4,7 день вводят циклофосфан суммарно $1-1,2 \text{ г/м}^2$, во 2-й, 5-й, 8-й день — метотрексат в суммарной дозе $70-80 \text{ мг/м}^2$, а на 3-й, 6-й, 9-й день вводят 5-фторурацил в суммарной дозе $1-1,2 \text{ г/м}^2$. Проведено 2–5 курсов регионарной ПХТ. Пациенткам контрольной группы проводилась системная химиотерапия 3–6 курсов схемами CAF, AC, CAM, AV, в соответствии с молекулярно-биологическим подтипом в сочетании с 1–3 курсами плевродеза доксорубицином, митоксантроном, циклофосфамидом. Для оценки эффективности использовались клинические и инструментальные методы иссле-

дования, проводилась оценка качества жизни по опроснику, разработанному группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC Quality of Life Study Group) EORTC QLQ-C30, оценка тяжести одышки по шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale). Выполнялось объективное обследование, оценка общего состояния онкологического больного проводилась по шкале ECOG, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, цитологическое исследование плевральной жидкости.

Результаты: оценка эффективности химиотерапии проводилась по критериям RECIST. Полный эффект был принят за ликвидацию плеврита и отсутствие накопления жидкости в течение 6 месяцев, частичный эффект — уменьшение остаточного количества жидкости не менее чем на 30%, которое не требовало ее эвакуации и не оказывало влияние на качество жизни, прогрессирование — увеличение количества жидкости, появление других отдаленных метастазов. В результате проведенного лечения — 2–5 курсов внутриартериальной химиотерапии — в исследуемой группе полный эффект был достигнут у 16 ($26,2 \pm 5,6\%$) пациенток, частичный эффект — 14 ($22,9 \pm 5,4\%$), стабилизация — 24 ($39,3 \pm 6,3\%$), прогрессия — 7 ($11,5 \pm 4,1\%$). В контрольной группе после проведения 3–6 курсов системной химиотерапии в сочетании с 1–3 курсами плевродеза были получены следующие результаты: полный эффект — 10 ($11,8 \pm 3,5\%$) пациенток, частичный — 24 ($28,2 \pm 4,9\%$), стабилизация — 20 ($23,5 \pm 4,9\%$), прогрессия — 31 ($36,5 \pm 5,2\%$).

В ходе исследования были изучены однолетняя, трехлетняя, пятилетняя, десятилетняя выживаемость. В исследуемой группе однолетняя выживаемость составила 69,0%, трехлетняя 36,3%, пятилетняя — 23,6%, десятилетняя 16,4%. В контрольной группе однолетняя выживаемость — 65,8%, трехлетняя 24,0%, пятилетняя 14,0%, десятилетняя 6,3%. Различия между группами статистически значимо

$p < 0,05$. В исследуемой группе 50 (82%) больных оценивали качество жизни на «хорошо» и «отлично». Показатели шкал «общее состояние», «физическое функционирование» значительно увеличены в контрольной группе 56,5% и 62% соответственно. Также в контрольной группе отмечался высокий показатель симптоматической шкалы «Одышка» 68%.

Выводы: продолжительность жизни больных с опухолевым плевритом у 65% пациентов не превышает 3 месяцев, а к 6 месяцам умирает около 80% [13]. Другие исследователи оценивают медиану жизни больных с опухолевыми плевритами при отсутствии лечения всего в 4 месяца [14]. Существующие методы лечения не приводят к желаемым результатам, только лишь кратковременно улучшают общее состояние.

Методика внутриартериальной химиотерапии путем катетеризации внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную является оригинальной разработкой РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря. Данное исследование доказывает эффективность методики при лечении паллиативных больных с метастатическим плевритом при раке молочной железы, полный эффект был достигнут у $26,2 \pm 5,6\%$ пациенток, против $11,8 \pm 3,5\%$ пациенток контрольной группы, получавших стандартное лечение. Показатели выживаемости исследуемой группы статистически значимо превышают показатели контрольной. Метод позволяет осуществить транспортировку химиопрепарата не только к органу-мишени, но и к париетальной плевре, уменьшает перифокальное воспаление, эндогенную интоксикацию. Полученные результаты свидетельствуют не только об увеличении общей выживаемости, но и дают возможность паллиативным больным улучшить ее качество.

Список литературы.

1. Комарова Л. Е. Скрининговая маммография рака молочной железы. За и против? // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — Прил. 2. — С. 9–13.
2. Высоцкая И. В. Скрининг рака молочной железы: ситуация в России // Онкология сегодня № 4–2013/№ 1–2014. С. 10.
3. Шевченко С. Большая конференция по раку молочной железы: стандарты и перспективы // Онкология сегодня № 2(5) 2014. С. 6
4. Л. В. Болотина, Т. И. Дешкина, Л. В. Крамская Эволюция адьювантной химиотерапии при раке молочной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2014;3(1): 37–44
5. Э. К. Возный, Н. Ю. Добровольская, С. А. Большакова Специальные клинические ситуации: метастазы в легкие, плевру, печень, головной мозг. Практическая онкология № 2 2000: 38–40
6. American Society for Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. JCO 1996; 14 (3): 671–9
7. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2017 г.
8. Переводчикова Н. И., Алексеева Т. Р. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики. Международный медицинский журнал, 2003, № 4: 88–93.
9. Amelia O Clive, Nancy Preston, Rahul Bhatnagar Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207770.25
10. Srouf, N. Management of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters or talc pleurodesis / N. Srouf, K. Amjadi, A. J. Forster, et al. // Can Respir J. — 2013. — Т. 20. — № 2. — С. 106–110.
11. Davies, H. E. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial / H. E. Davies, E. K. Mishra, B. C. Kahan, et al. // JAMA. — 2012. — Т. 307. — № 22. — С. 2383–2389.
12. Roberts, M. E. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 / M. E. Roberts, E. Neville, R. G. Berrisford, et al. // Thorax. — 2010. — Т. 65 (Suppl 2). — С. 32–40.
13. Г. В. Бондарь, И. Е. Седаков. Вариантная анатомия внутренней грудной артерии. Травма; № 2 2004. 180–188
14. Завертыленко, С. П. Метод лечения метастатических опухолевых плевритов внутриполостным введением полиплатиллена / С. П. Завертыленко, И. С. Бацей, А. А. Ключов, А. А. Семенченко // Российский биотерапевтический журнал. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 31.
15. Бычков, М. Б. Современные подходы к лечению больных опухолевым плевритом, резистентным к системной терапии. / М. Б. Бычков, К. С. Титов, В. А. Горбунова, Д. В. Филоненко, Л. В. Демидов, М. В. Киселевский, Е. М. Трещалина // Российский онкологический журнал. — 2013. — № 3. — С. 4–8.

Palliative intra-arterial chemotherapy of metastatic pleuritis for breast cancer

1.G.V.Bondar Republican Cancer Center

2. State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Do-netsk National Medical University»

Purpose: to estimate the efficiency of metastatic pleuritis treatment for breast cancer by making regional intra-arterial chemotherapy with the selective delivery into the internal thoracic artery circulation.

Materials and methods: in the retrospective research there were 146 patients who underwent treatment for breast cancer in the G. V. Bondar RCC from 1995 till 2010 years. 2 groups have been formed: there were 61 (41,8±4,1%) patients in study group, receiving regional chemotherapy with the selective delivery into the internal thoracic artery circulation, control group consists of 85 (58,2±4,1%) patients receiving systemic intravenous chemotherapy. In the study group, the age category of 40–49 years prevailed — 36±6,2%, in the control group, the age category of 50–59 years prevailed — 36,5±2,2%. Both groups mostly consisted of patients with menopause: 60,7±6,3 in the study group and 75,3±4,7 in the control one. The IV stage prevailed in the study group — 36±6,2%, but the IIIb stage prevailed in the control group — 27,1±4,8%.

Results: as a result of the treatment in the study group the full effect was — 26,2±5,6%, the partial effect was — 22,9±5,4%, stabilization — 39,3±6,3%, progression — 11,5±4,1%, general response — 88,4%, while in the control group: the full effect was — 11,8±3,5%, partial effect was — 28,2±4,9%, stabilization — 23,5±4,9%, progression — 36,5±5,2%, general response — 63,5%.

Conclusions: the regional chemotherapy method with the selective delivery into the internal thoracic artery circulation is the original development of G. V. Bondar RCC, which allows to reach high rates of disease control, to increase significantly overall survival.

Keywords: breast cancer, metastatic pleuritis, pleurodesis, intraarterial chemotherapy.