

ПОВТОРНЫЕ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ВНУТРЕННЕЙ ГРУДНОЙ АРТЕРИИ И РАДИКАЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТКИ ОТЕЧНОЙ ФОРМОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

С.В. Одинцова – аспирант

***Е.А. Маслюкова** – к.м.н., стар. науч. сотрудник II радиол. отд

А.А. Поликарпов – д.м.н., врач отд. РХМДил

Л.И. Корытова – д.м.н., профессор, зам. директора по лучевой терапии

Р.М. Жабина – д.м.н., зав. II радиологическим отд.

О.В. Корытов – к.м.н., науч. сотрудник II радиол. отд

В.И. Сергеев – к.м.н., врач РХМДил

*ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ
197758 Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 70*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- отечный рак молочной железы
- химиоэмболизация
- лучевая терапия

РЕЗЮМЕ:

Отечный рак молочной железы (РМЖ) является местнораспространенной диффузной первично неоперабельной формой опухоли, встречающийся у 1-6% больных РМЖ, и является одной из наиболее злокачественных форм опухоли с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью.

В статье приведено клиническое наблюдение успешного опыта применения повторных химиоэмболизаций и одного цикла радикальной лучевой терапии у пациентки с метастатическим раком молочной железы (воспалительная форма), резистентной к проведению системной химиотерапии (перевод опухоли в операбельное состояние).

Пациентке было выполнено три цикла химиоэмболизации правой внутренней грудной артерии с последующей радикальной лучевой терапией. Сочетание данных методик позволило достичь полного ответа на лечение и впоследствии выполнить радикальную мастэктомию. Сроки наблюдения пациентки 85 месяцев после операции в состоянии ремиссии без специфической терапии.

Для цитирования: Одинцова С.В., Маслюкова Е.А., Поликарпов А.А., Корытова Л.И., Жабина Р.М., Корытов О.В., Сергеев В.И. Повторные химиоэмболизации внутренней грудной артерии и радикальная лучевая терапия у пациентки отечной формой рака молочной железы. Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2017;11(1):79-84

REPEATED CHEMOEMBOLIZATION AND RADICAL RADIOTHERAPY OF THE PATIENT WITH THE EDEMATOUS BREAST CANCER

(CLINICAL CASE)

Odintsova S.V. – MD

***Maslyukova E.A.** – MD, PhD

Polikarpov A.A. – MD, PhD

Korytova L.I. – MD, PhD, professor

Zhabina R.M. – MD, PhD

Korytov O.V. – MD, PhD

Sergeev V.I. – MD

*Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia, Saint-Petersburg
70, Leningradskaya str., Pesochnyy, St.Petersburg, Russian Federation, 197758*

KEY-WORDS:

- edematous breast cancer
- chemoembolization
- radiotherapy

ABSTRACT:

Inflammatory breast cancer (BC) is a locally-spread unresectable primary diffuse form of tumor, occurring in 1- 6% of patients with breast cancer, and is one of the most malignant forms of cancer with a poor prognosis and a low survival rate.

The article describes the clinical case of successful experience in the application of repeated chemoembolization and one cycle of radical radiation therapy in patient with metastatic breast cancer (inflammatory form), resistant to conduct systemic chemotherapy (possibility to transfer tumor into operable condition).

Patient underwent three cycles of chemoembolization into right internal thoracic artery, followed by radical radiotherapy. The combination of these techniques allowed to reach a complete response to treatment and subsequently perform a radical mastectomy. Postoperative follow-up period is 85 months of remission without specific therapy.

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Маслюкова Елизаветта Александровна (Odintsova S.V.), e-mail: dr.maslyukova@mail.ru

Введение

Отёчный рак молочной железы (РМЖ) относится к местнораспространенным диффузным первично неоперабельным формам опухоли и встречается у 1-6% больных раком молочной железы (РМЖ) [1]. По данным разных авторов, отечный РМЖ является одной из наиболее злокачественных форм опухоли, имеет неблагоприятный прогноз - общая 5-летняя выживаемость в среднем не превышает 12-50% [2-4].

Термин «воспалительная форма РМЖ – inflammatory breast cancer (IBC)» чаще применяется в англоязычной литературе и относится к первичному отечному РМЖ. Вторичная отечная форма РМЖ встречается чаще – у 25% пациенток, и в отличие от первичной формы, представляет собой местно распространенный узловой рак молочной железы, осложненный лимфогенным метастазированием, блоком оттока лимфы и присоединившимся отеком молочной железы. Продолжительность жизни больных этой формой достоверно меньше, чем при других формах РМЖ [5-7].

Описание клинического наблюдения

Пациентка Б., 50 лет самостоятельно обнаружила у себя образование в правой молочной железе. На основании гистологического и иммуногистохимического

исследования биоптата был установлен морфологический диагноз: инфильтративный протоковый рак, G2, РЭ (0), РП (0), HER2 (3+), Ki-67 30%.

По данным компьютерной томографии с в/венным контрастированием, выполненной до начала лечения в другом учреждении: правая молочная железа увеличена, отечна, кожа утолщена. Размер образования в молочной железе 24×22 мм, конгломерат увеличенных аксиллярных лимфоузлов справа.

На основании проведенного обследования установлен следующий диагноз: рак правой молочной железы T4b N3 M0 стадия. Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II степени. ИБС Пароксизмальная форма суправентрикулярной тахикардии. ХСН I функционального класса.

В соответствии с международными рекомендациями была начата системная терапия по схеме Таксотер 75мг/м² каждые 3 недели, Трастузумаб 6 мг/кг каждые 21 день. После проведения 9 циклов терапии Таксотером и 13 введений Трастузумаба при контрольном КТ исследовании через 10 месяцев от начала лечения отмечается некоторое уменьшение размеров аксиллярных лимфоузлов, сохраняется отек правой молочной железы, утолщение кожи, размер очага в молочной

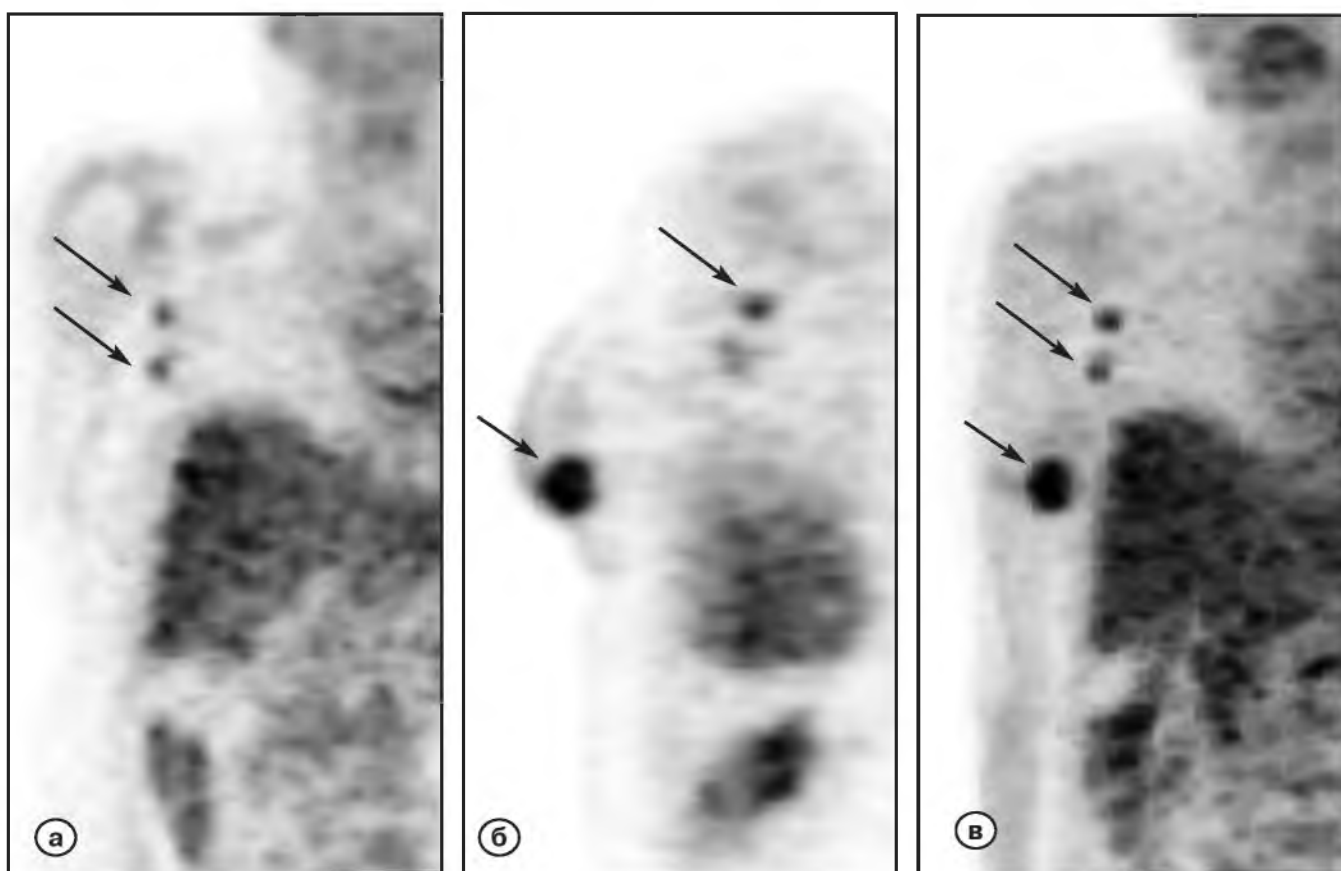


Рис. 1. Повышенное накопление радиофармпрепарата в первичной опухоли и лимфоузлах по данным ПЭТ у больной до лечения (черные стрелки).



Рис. 2. Ангиограмма из правой внутренней грудной артерии. Определяется гиперваскулярное образование с опухолевыми сосудами до 4 см в диаметре в проекции правой молочной железы (стрелка).



Рис. 3. Перераспределительная эмболизация ветвей внутренней грудной артерии дистальнее отхождения ветвей к опухоли молочной железы миниспиральями (стрелка).

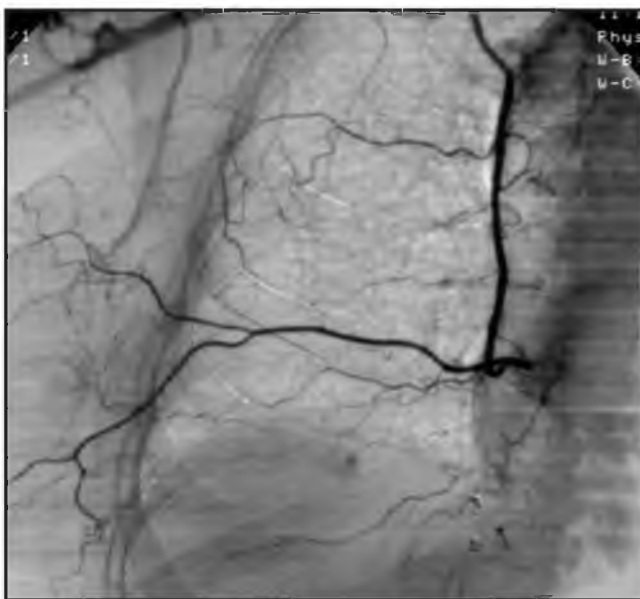


Рис. 4. Повторная ангиограмма внутренней грудной артерии через 6 мес. от начала лечения. Опухолевых образований в проекции молочной железы не визуализируется.

железе увеличился до 31×31 мм. Пациентка поступила в наш центр.

По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) через 11 месяцев от начала лечения в правой молочной железе визуализировался очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) с линейными скintiграфическими размерами 2,7×1,7×2,6 см и максимальным значением SUV=4,2 (рис. 1). В правой подмышечной области опре-

делялись два очага патологического накопления РФП с линейными скintiграфическими размерами 1,08×0,85×1,03 и 0,85×1,03×1,38 см и максимальными значениями SUV 2,0 и 2,8 соответственно. В связи с отсутствием локального ответа опухоли на лечение, на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта, было рекомендовано внутриартериальное введение химиопрепаратов в грудные артерии с последующей лучевой терапией (ЛТ).

Ангиография и химиоэмболизация (ХЭ) правой внутренней грудной артерии выполнены трижды с интервалом в два месяца. Под местной анестезией 1% раствора лидокаина чрезбедренным доступом катетер 5F (1F=0,33мм) установлен в устье правой внутренней грудной артерии. Выполнены 2 серии снимков с 30 (15+15) мл ультрависта 350 со скоростью 2 мл/с в прямой и боковой проекциях. На ангиограммах артериальная анатомия подключичной и подмышечной артерий типичная. Кровоснабжение опухоли правой молочной железы (в проекции нижнего наружного квадранта патологическое гиперваскулярное образование с опухолевыми сосудами, в максимальном поперечнике до 35 мм) происходит из внутренней грудной артерии по передним межреберным ветвям (рис. 2). Коаксиально во внутреннюю грудную артерию установлен микрокатетер 2,5 F, выполнена перераспределительная эмболизация дистальных отделов и ветвей внутренней грудной артерии, миниспиралью диаметром 4 мм (рис. 3). Во внутреннюю грудную артерию введено 1000 мг 5-ФУ, 50 мг метотрексата, 3,0 мл липиодола (до редукции кровотока).

Через 1 сутки после процедуры ХЭ был проведен сеанс

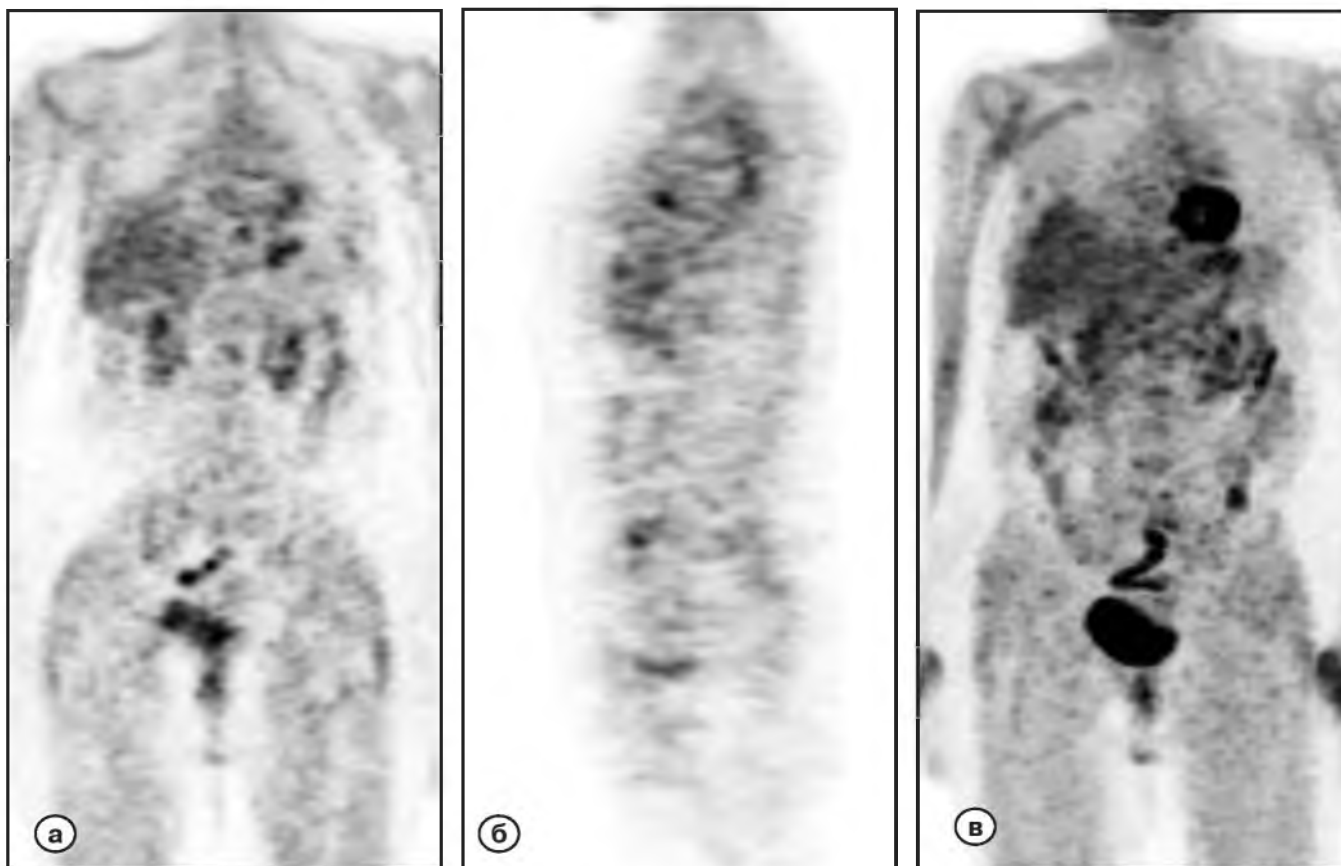


Рис. 5. Отсутствие накопления радиофармпрепарата (РФП) через год по данным ПЭТ у больной после проведенного лечения.

ЛТ в режиме среднего фракционирования дозы: на основе правой молочной железы с 2-х тангенциальных встречных полей по 3 Гр в день 5 раз в неделю до СОД физ. 48 Гр, эквивалентной режиму обычного фракционирования по 2 Гр 5 раз в неделю до СОД 60 Гр (парастернальная зона включалась одновременно с молочной железой), и на зоны регионарного лимфооттока справа фигурным полем по 3 Гр в день 5 раз в неделю до СОД физ. 39 Гр, эквивалентных обычному фракционированию до 44-46 Гр.

При контрольной ангиографии через 1 мес после окончания ЛТ установлено, что дистальнее передних межреберных ветвей в просвете внутренней грудной артерии визуализируется установленная ранее миниспираль, кровоток за ней окклюзирован. В проекции наружного нижнего квадранта правой молочной железы сохраняется патологическое образование, васкуляризация которого снижена по сравнению с данными предыдущего исследования, размер в максимальном измерении до 15 мм. Дополнительных источников кровоснабжения опухоли и подмышечных лимфоузлов нет. Выполнена ХЭ опухоли теми же препаратами и дозировками.

Через 3 недели после второй ХЭ выполнена ПЭТ всего тела: на серии томограмм органов шеи, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и

полости таза при исследовании метаболизма глюкозы в правой молочной железе на фоне диффузного накопления РФП визуализируется очаг повышенного накопления РФП неоднородной структуры линейными скитиграфическими размерами 2,2×1,7×1,5см; 2,7×1,7×2,6 см, SUV =1,6 (предыдущее значение – 4,2; показатель SUV снизился на 62%). В проекции мягких тканей правой половины грудной клетки (над- и подключичная области), а также в проекции передних отделов правого легкого отмечается диффузно-повышенный захват РФП без четких контуров.

При оценке ангиограмм перед третьем циклом ХЭ (через два месяца после второй ХЭ) накопления контрастного препарата в опухолевом узле отчетливо не визуализируются. Выполнена ХЭ правой внутренней грудной артерии суспензией 50 мг метотрексата и 3,0 мл липиодола (**рис. 4**).

При ПЭТ через месяц после третьего цикла ХЭ внутренней грудной артерии на серии томограмм органов шеи, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и полости таза при исследовании метаболизма глюкозы очагов патологической гиперфиксации не обнаружено (**рис. 5**).

Учитывая полный метаболический ответ опухоли на комбинацию ХЭ и ЛТ выполнена радикальная мастэктомия справа по Пэйти-Дейсону. При гистологическом

исследовании операционного материала в зоне, где ранее локализовалась опухоль, определяются участки фиброза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, фокусы гнойного воспаления в жировой клетчатке. В подмышечной клетчатке – 3 лимфатических узла без опухолевого роста.

В послеоперационном периоде было незначительное замедление формирования послеоперационного рубца, сухие очаговые краевые некрозы, в основном нижнего кожного лоскута, глубиной и протяженностью до 1 см, не требующие иссечения. Дренаж был удален на 15 сутки. В адьювантном режиме пациентке была продолжена таргетная терапия Герцептином в течение года.

В настоящее время продолжительность жизни пациентки 103 месяца от момента постановки диагноза и 85 месяца после операции. Активно работает. Данных за прогрессирование нет. Специфическую терапию не получает. Наблюдается у онколога по месту жительства.

Обсуждение

Традиционно пациенткам с отечным РМЖ назначают несколько линий системной химиотерапии в сочетании с таргетной терапией. Это позволяет достичь исчезновения имеющихся метастатических очагов. Однако показатели отдаленной выживаемости остаются низкими, что диктует необходимость в разработке новых методов локального лечения. Мировой клинический опыт свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии агрессивных злокачественных опухолей удалось достигнуть благодаря одновременному применению облучения и химиотерапии, т.е. химиолучевому лечению [8,9]. Однако у 3% пациенток опухоль химиорезистентна, и должного контроля над заболеванием не происходит [10,11]. Это мы наблюдали и у нашей пациентки. Стандартная современная химио- и таргетная терапия оказалась малоэффективной.

Известно, что введение цитостатиков непосредственно в артерии, питающие опухоль молочной железы, имеют тройной механизм действия. Один из них, это «эффект первого прохождения», максимальная концентрация химиопрепарата в опухоли при снижении системной токсичности [12]. При этом так же происходит увеличение радиочувствительности за счет использования метотрексата и 5-фторурацила. Активный антиметаболит урацил – 5-фторурацил нарушает репликацию и репарацию ДНК, что в конечном итоге приводит к аккумуляции клеток в S-фазе клеточного цикла и повышению их радиочувствительности [6]. И третий механизм, это влияние химиоэмболизации непосредственно на опухоль: кратковременная ишемия и локальный некроз с образованием фиброза и постепенным уменьшением отека, что так же приводит к повышению радиочувствительности. Так же можно отметить синергизм одномоментного применения двух терапевтических средств, когда они сочетаются и ведут к уничтожению большего числа опухолевых клеток, чем каждое из них в отдельности. В этих случаях имеет значение явление радиосенсибилизации. Другими словами, нужна меньшая доза радиации, чтобы достигнуть уровня клеточной гибели, наблюдаемой при большей дозе облучения [7].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность комбинированного химиолучевого лечения пациентки с отечным РМЖ с использованием селективной внутриартериальной ХЭ внутренней грудной артерии с последующей радикальной лучевой терапией. Применение описанной методики позволило достичь лучшего локального контроля над опухолью, обеспечило возможность проведения радикального хирургического лечения и увеличило общую выживаемость. ■

Список литературы/References

1. Dawood S., Lei X., Dent R. et al. Survival of women inflammatory breast cancer: a large population-based study. *Ann. Oncol.* 2014; 25(6): 1143-1151.
2. Wilke D., Colwell B., Dewar R. Inflammatory breast carcinoma: comparison of survival of those diagnosed clinically, pathologically, or with both features. *Am Surg.* 1998; 64(5):428-431.
3. Henderson M.A., Mc Bride C.M. Secondary inflammatory breast cancer: treatment options. *South Med J.* 1988; 81(12):1512-15177.
4. Liauw S.L., Benda R.K., Morris C.G, et al, Inflammatory breast carcinoma: Outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer.* 200; 100(5): 920-928.
5. Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Корытова Л.И.,

Поликарпов А.А., Жабина Р.М. Внутриаартериальная химиотерапия и лучевая терапия в комбинированном лечении больных раком молочной железы. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2015;4:2-10.

Masljukova E.A., Odincova S.V., Korytova L.I., Polikarpov A.A., Zhabina R.M. Vnutriarterial'naja himioterapija i luchevoj terapija v kombinirovannom lechenii bol'nyh rakom molochnoj zhelezy [Intra-arterial chemotherapy and radiation therapy in combined treatment of patients with breast cancer.]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* 2015;4:2-10 [In Rus].

6. Belka C. Biological Basis of Combined Radio and Chemotherapy. Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al., *Springer, Heidelberg.* 2006;3-17.

7. Harada H. Combinations of Antimetabolites and Ionizing Radiation. Multimodal Concepts for Integration of Cytotoxic Drugs. Ed. Brady L.W. et al. *Springer, Heidelberg.* 2006;19-34.

8. Perez C.A., Fields J.N., Fracasso P.M., et. al, Management of locally advanced carcinoma of the breast. Inflammatory carcinoma. *Cancer.* 1994;74 (Suppl 1): 466-76.

9. Чхиквадзе Т.В. Место лучевого, лекарственного и

хирургического этапов в комплексном лечении отечных форм рака молочной железы: дис. канд. мед. наук: М., 2008; 82.

Chhikvadze T.B. Mesto lucheвого, lekarstvennogo i hirur-gicheskogo jetapov v kompleksnom lechenii otechnyh form raka molochnoj zhelezy [Role of beam, medicinal and surgical stages in complex treatment of inflammatory forms of breast cancer]: dis. kand. med. nauk: M., 2008; 82 [In Russ].

10. Cristofanilli M., Valero V., Buzdar A.U. et al. Inflammatory breast cancer (IBC): patterns of recurrence and micrometastatic homing. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006;100(Suppl 1):155.

11. Fisher B, Brown A, Mamounas E. et. al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997; 15(7): 2483-2493.

12. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). Издание второе, дополненное. Спб: Фолиант, 2013; 560. Granov A.M., Davydov M.I. Intervencionnaja radiologija v onkologii (puti razvitija i tehnologii) [Interventional radiology in oncology (path of development and technology)]. Izdanie vtoroje, dopolnennoe. Spb: Foliand, 2013;560 [In Russ].