

УДК 618.19-006.6-073.755

АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ СУПРУНЕНКО,
ОКСАНА ИВАНОВНА СОЛОДЯННИКОВА, ИВАН ИВАНОВИЧ СМОЛАНКА,
ИРИНА ВИКТОРОВНА ДОСЕНКО, АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЛЯШЕНКО,
АНТОН ДМИТРИЕВИЧ ЛОБОДА, ОКСАНА НИКОЛАЕВНА ИВАНКОВА

Национальный институт рака МОЗ Украины, Киев

МЕТОД ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СПОСОБА ИНГИБИЦИИ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)

Цель работы. Местно-распространенный рак грудной железы (МР РГЖ) относится к гиперваскулярным заболеваниям и обладает высоким ангиогенным потенциалом. Он идентифицируется при ангиографическом исследовании, что позволяет выбрать оптимальные пути транспортировки цитостатиков для проведения таргетной внутриартериальной химиотерапии. Требовалось повысить эффективность комплексной терапии МР РГЖ, используя селективную внутриартериальную химиотерапию.

Материалы и методы. С целью максимального локорегионарного воздействия на неоваскулярную сеть МР РГЖ проведена таргетная внутриартериальная химиотерапия 100 больным. У 35 человек была диагностирована ПБ, у 39 — ПБ и у 26 — IV стадия заболевания. Для осуществления таргетной внутриартериальной химиотерапии была произведена катетеризация сосудов опухоли из бассейнов внутренней грудной, боковой грудной, подлопаточной артерий. Использовали карбоплатин в дозе 300 мг/м² или цисплатин 100 мг/м², циклофосфан — 600 мг/м². Инфузию цитостатиков проводили со скоростью 100 мл в час. Доксорубин инфузировали внутривенно в дозе 90 мг/м².

Результаты. Интенсивная экстракция их в момент первого прохождения через нативное сосудистое русло инициирует острое локальное нарушение сосудистой стабильности. Достаточно выполнить 3 сеанса селективной внутриартериальной химиотерапии, чтобы преодолеть барьер устойчивости эндотелиальных и опухолевых клеток к химическим агентам и индуцировать состояние угнетения опухолевого кровотока и тканевой деструкции. Антинеоваскулярная терапия МР РГЖ нацелена на уже сформированные сосуды опухоли и имеет потенциал для разрушения уже существующей опухолевой массы.

Выводы. Разработан комбинированный метод эндоваскулярной ингибиции неоваскуляризации опухоли для увеличения локорегионарного воздействия на сосудистое русло опухоли и саму ткань опухоли.

Ключевые слова: местно-распространенный рак грудной железы, селективная химиотерапия, способ ингибиции неоваскуляризации, таргетная химиотерапия, селективная катетеризация сосудов опухоли.

Рак грудной железы (РГЖ) во всех странах мира — основная онкологическая патология у женщин. Ежегодно в Украине диагностируется порядка 16 тыс. случаев заболевания. У более 35 % больных, впервые обращающихся за медицинской помощью, диагностируют местно-распространенный рак грудной железы (МР РГЖ). Для лечения РГЖ используют весь арсенал современной онкологии [1, 5, 8]. Лечебные методы можно разделить на местно-регионарные (хирургическое лечение и лучевая терапия) и системные (химио-, гормоно- и иммунотерапия). Часто используются разные комбинации этих методов. В последнее время все шире разрабатываются и внедряются неoadьювантные методы лечения

больных с местно-распространенным РГЖ. Особую актуальность приобретает поиск новых методов локорегионарного воздействия на опухоль для повышения эффективности лечения больных МР РГЖ [2, 3, 7, 10]. Неoadьювантная селективная химиотерапия является эффективным методом локорегионарного воздействия на опухоль грудной железы. Этот метод может занять значимое место в общем комплексе противоопухолевых способов лечения, в особенности при местно-распространенных формах рака грудной железы.

Местно-распространенный рак грудной железы относится к гиперваскулярным заболеваниям и обладает высоким ангиогенным потенциалом. Он идентифицируется при ангиографическом исследовании, что позволяет выбрать оптимальные пути транспортировки цитостатиков для проведения

© А. А. Супруненко, О. И. Солодянникова, И. И. Смоланка,
И. В. Досенко, А. А. Ляшенко, А. Д. Лобода,
О. Н. Иванкова, 2017

таргетной внутриаартериальной химиотерапии [4, 6, 9].

Таргетная внутриаартериальная химиотерапия призвана селективно девитализировать ткани опухоли, индуцировать состояние клинической ремиссии в виде сокращения массы и объема новообразования и регионарных метастазов, снизить стадию заболевания, конвертировать нерезектабельные опухоли в резектабельное состояние. Эффективность предоперационной внутриаартериальной химиотерапии может служить одним из критериев прогноза при МР РГЖ [11, 12].

Цель работы — оценить возможности предоперационной внутриаартериальной химиотерапии для ингибции неоваскуляризации местно-распространенного рака грудной железы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Таргетная внутриаартериальная химиотерапия была проведена 100 больным МР РГЖ. У 35 из них была диагностирована ПБ, у 39 — ШБ и у 26 — IV стадия заболевания. Возраст больных составлял 38–63 года. У всех больных диагноз верифицирован при пункционной биопсии. Инфильтративная дольковая карцинома выявлена у 47,2 %, инфильтративная протоковая — у 36,1 %, низкодифференцированная — у 16,7 %. С целью проведения таргетной внутриаартериальной химиотерапии была произведена катетеризация сосудов опухоли из бассейнов внутренней грудной, боковой грудной, подлопаточной артерий.

Методика проведения диагностической ангиографии МР РГЖ.

Алгоритм селективной катетеризации таргетных артерий

Кровоснабжение МР РГЖ происходило из ряда источников, относящихся к системам подключичной и подмышечной артерии в зависимости от локализации опухоли в грудной железе. В условиях экспансивно растущей опухоли кровотоки в регионе претерпевали существенные изменения. В частности, для обеспечения возросших потребностей в кровоснабжении опухоли-мишени доминирующее развитие приобретали те сосуды, которые территориально расположены ближе к очагу поражения, их еще называют таргетными артериями. Для решения конкретной диагностической задачи проводился избирательный поиск таргетных артерий в определенной последовательности. В частности для опухолей, локализующихся в медиальных квадрантах или в центральной части органа, диагностическое исследование начинали с зондирования внутренней грудной артерии на соответствующей стороне (рис. 1).

Таргетная катетерная химиотерапия опухолей, локализующихся в наружных квадрантах грудной железы, проводилась путем зондирования боковой грудной или подлопаточной артерий (рис. 2, 3).

Применялась пункционная чрескожная техника катетеризации периферических сосудов. Обычно использовали правый трансфеморальный доступ.

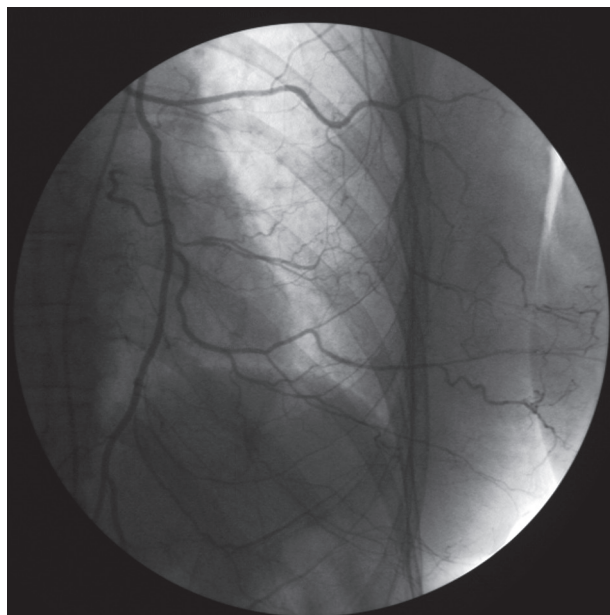


Рис. 1. Селективная катетеризация левой внутренней грудной артерии. На уровне переднего отрезка II ребра контрастируется таргетная — прободающая артерия атипичного строения. Контрастированы IV–V левые межреберные артерии

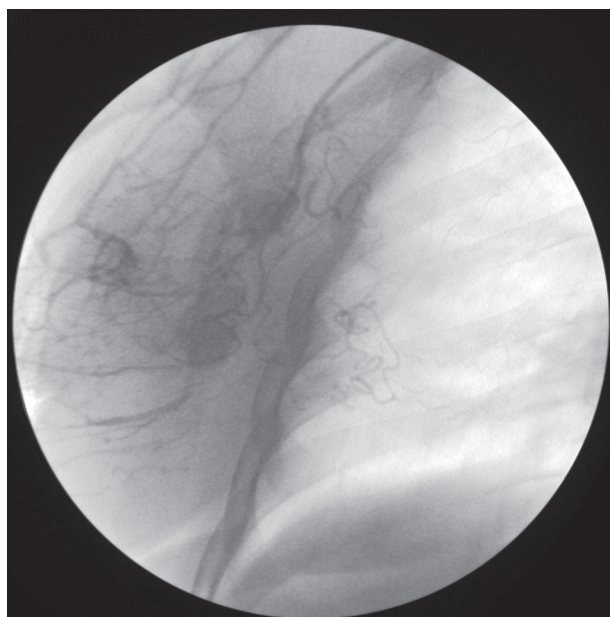


Рис. 2. Селективная катетеризация правой боковой грудной артерии. Кровоснабжение грудной железы усилено, обогащено и тесно интегрировано с другими афферентными регионарными артериями

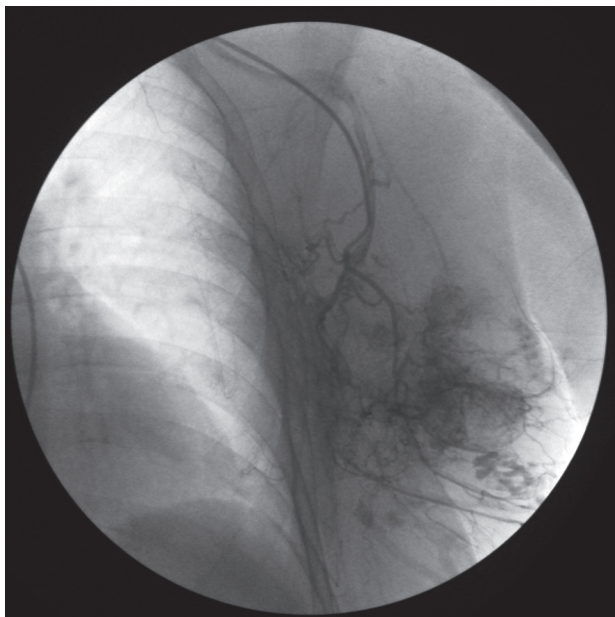


Рис. 3. Селективная катетеризация левой подлопаточной артерии. Таргетные артерии представлены разветвлениями задней грудной артерии

Пункцию подмышечной артерии с соответствующей стороны применяли, главным образом, в случае неудачи поиска выбранных артерий путем пункции бедренной артерии.

Трансфеморальная селективная катетеризация внутренней грудной артерии

Катетер F-5 «Cobra-3» или правый коронарный JR 4,5 фирмы «Cordis» заводили в дугу аорты и продвигали на 2–3 см в подключичную артерию с соответствующей стороны. Устье внутренней грудной артерии отыскивали по передне-нижней полуокружности сосудистой магистрали на уровне грудинно-ключичного сочленения. По проводнику катетер продвигали на глубину 3–4 см и оставляли в свободном состоянии в стволе искомого сосуда (рис. 1).

Селективную катетеризацию правой внутренней грудной артерии выполнить сложнее из-за формирования вынужденного изгиба катетера, соответствующего кривизне плечеголового ствола.

В сложившейся ситуации целесообразно использовать проводник 0,032 с длинным мягким концом и проводить поиск устья артерии в правой косо-проекции.

Трансфеморальная селективная катетеризация боковой грудной артерии

Катетер F-5 «Cobra-3» «Cordis» правым трансфеморальным доступом проводили в соответствующую подключичную артерию и оставляли в дистальном отделе ее. Устье боковой грудной артерии отыскивали по нижнему контуру сосудистой магистрали на уровне переднего отрезка II ребра. При ангиографическом исследовании искомая артерия следовала косо вниз почти вдоль боковой грудной стенки и разветвлялась в тканях грудной железы и грудных мышцах (рис. 2).

Трансфеморальная селективная катетеризация подлопаточной артерии

Подлопаточная артерия при ангиографическом исследовании в большинстве своем имела типовую рентгеноанатомию. Для ее катетеризации были пригодны те же катетеры, что и для исследования боковой грудной артерии.

Ствол подлопаточной артерии от места своего возникновения на уровне переднего отрезка III ребра почти сразу делился на 3 ветви. Две из них окружали спереди и сзади головку плечевой кости и имели восходящее направление. Третья ветвь, носящая название задней грудной артерии, почти отвесно нисходила и затем делилась на 2 примерно равные порядковые артерии. Одна из них следовала кзади и разветвлялась в области малой и большой грудных мышц. Последняя порядковая артерия направлялась круто кпереди и кровоснабжала собственно ткани грудной железы (рис. 3).

Ретроградная катетеризация подмышечной артерии

Пункцию подмышечной артерии на соответствующей стороне выполняли в дистальной трети ее. Место пункции выбирали под рентгеновским экраном или под УЗ-контролем в проекции нижне-медиального отдела головки плечевой кости. Рука при этом должна быть отведена на 120 градусов и согнута в локтевом суставе. Катетер F-4 «Cobra-3» длиной 60 см ретроградным путем по проводнику продвигали на 6–7 см в краниальном направлении и устанавливали в подключичной артерии. При контрастировании порядковых ветвей подключичной артерии решали вопрос о катетеризации интересующего бассейна для проведения селективной химиотерапии.

Химиопрепараты и лечебный режим таргетной внутриартериальной химиотерапии МР РГЖ

Использовали карбоплатин в дозе 300 мг/м² или цисплатин 100 мг/м², циклофосфан — 600 мг/м². Каждый химиопрепарат разводили в физиологическом растворе в отдельном флаконе емкостью 400 мл. Инфузию цитостатиков проводили со скоростью 100 мл в час с помощью автоматического дозатора лекарственных веществ в течение нескольких часов. Доксорубин инфузирвали внутривенно в дозе 90 мг/м². Сочетанная внутриартериальная и системная химиотерапия состояла из 3–5 курсов с интервалом в 3 недели. Мы отказались от внутриартериального введения доксорубина из-за нежелательного везикулярного воздействия на сосуды кожных покровов грудной железы.

Изменение ангиоархитектоники и опухолевого кровотока в процессе антинеоваскулярной и цитотоксической терапии у больных МР РГЖ

В процессе селективной химиотерапии сосуды опухоли постоянно подвергались перестройке и дегенерации. Обязательно присутствовали интра- и экстравакулярные нарушения, обусловленные

процессами диффузии и конвекции химиопрепаратов в интерстициальном и перифокальном пространствах. Сосудистая проницаемость в пределах опухоли существенно варьировала. Эти изменения регистрировались как по глубине, так и по протяженности. На ангиограммах после 1-го сеанса лекарственной терапии имело место remodelирование сети разветвлений опухоли путем пространственного расширения, трансформации и гипертрофии афферентных сосудов (рис. 4, 4а). Наблюдалось значительное усиление и обогащение сосудистого рисунка по сравнению с химически нативным состоянием. Постепенно стиралась «демаркационная линия» между приносящими и новообразованными сосудами. Наблюдалось локальные скопления рентгеноконтрастного вещества в виде «островков» за счет повышенной проницаемости сосудистой стенки.

После 2-го сеанса химического воздействия на опухоль пространственная и временная концентрация сосудов в очаге поражения нарастала и усиливалась за счет контрастирования дополнительной (резервной) мелкой и мельчайшей сосудистой сети в области ложа опухоли. Наступало замедление или стагнация опухолевого кровотока, преимущественно в центральных участках опухоли. В перифокальных отделах наблюдалось контрастирование артериовенозных анастомозов. Из-за

паравазальной диффузии контрастного вещества проследить новообразованные сосуды отдельно друг от друга представлялось затруднительным. В капиллярную фазу исследования опухоль неравномерно пропитывалась контрастным веществом, которое задерживалось в ней дольше по сравнению со здоровыми тканями (рис. 5).

После консолидирующего сеанса внутриартериальной химиотерапии состояние рисунка сосудов опухоли можно было охарактеризовать как дестабилизацию и регрессию. Повсеместно регистрировались признаки сосудистого коллапса и васкулярной деструкции. Наступала глубокая редукция кровоснабжения опухоли. Сосудистый рисунок ослаблялся и обеднялся за счет уменьшения величины и сокращения числа патологических сосудов (рис. 6). В первую очередь поглощались окружающими тканями неполноценные (фрагментированные) сосуды, утратившие связи с источниками кровоснабжения. Затем облитерировались мелкие сосуды в области ложа опухоли и в завершении заустевала центральная сосудистая сеть узла.

В зависимости от толерантности тканей опухоли к химиотерапии в очаге поражения можно условно выделить отдельные зоны и участки с различной плотностью сосудов, частично или полностью утратившие потенциал жизнедеятельности.

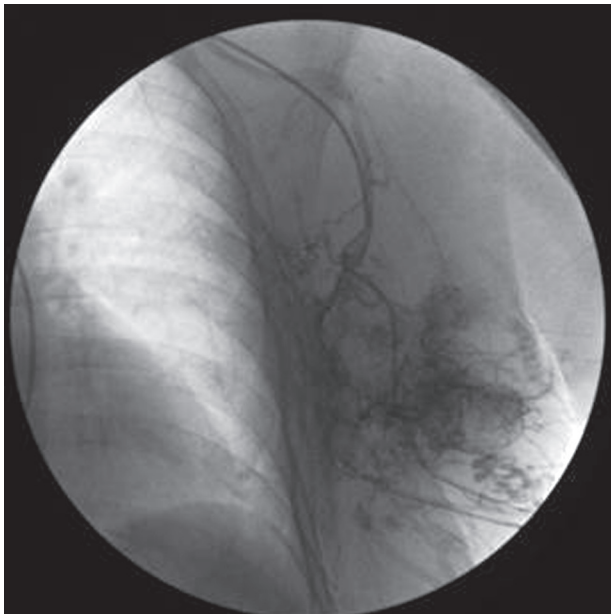


Рис. 4. Селективная катетеризация левой подлопаточной артерии. После 1-го сеанса селективной химиотерапии локальное скопление контрастного вещества за счет повышенной проницаемости сосудистой стенки

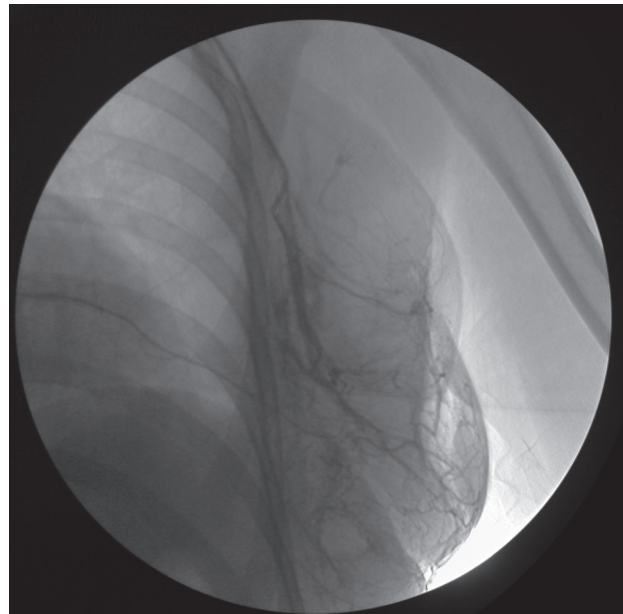


Рис. 4а. Селективная катетеризация левой боковой грудной артерии. После 2-го сеанса химического воздействия на опухоль нарастание пространственной и временной концентрации сосудов в очаге поражения

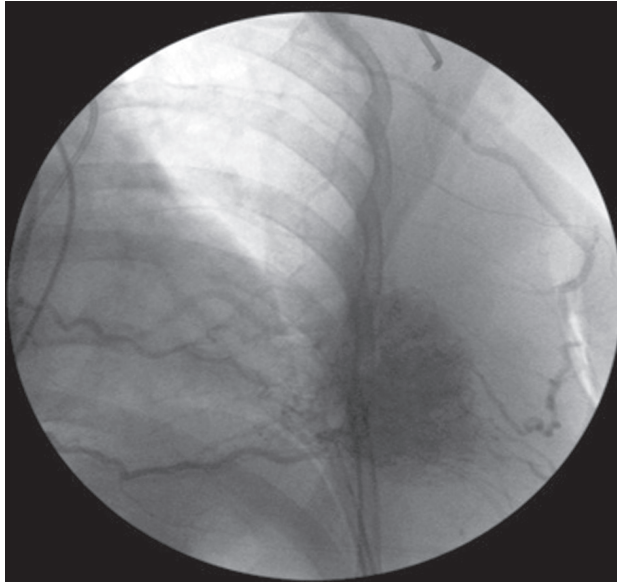


Рис. 5. Селективная катетеризация левой внутренней грудной артерии. Капиллярная фаза. Задержка контрастного вещества в опухолевой ткани

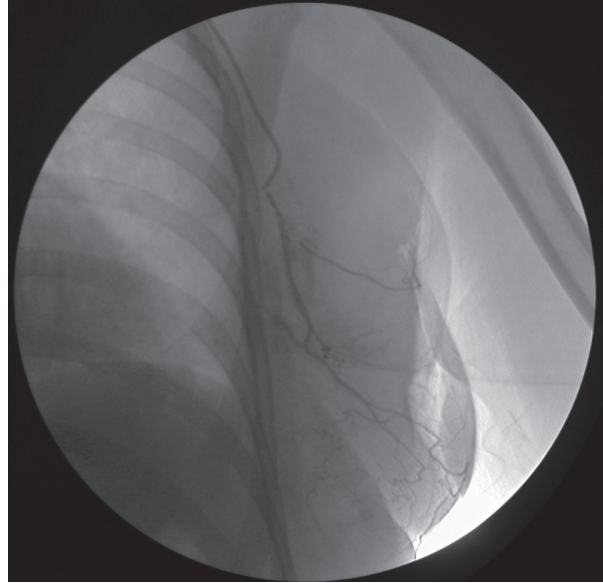


Рис. 6. Селективная катетеризация левой боковой грудной артерии. Признаки сосудистого коллапса. Облитерация зоны неоваскуляризации

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в результате применения эндоваскулярной технологии лечения происходит принудительное насыщение химическими агентами тканей опухоли. Интенсивная экстракция их в момент первого прохождения через нативное сосудистое русло инициирует острое локальное нарушение сосудистой стабильности. Достаточно выполнить 3 сеанса селективной внутриартериальной химиотерапии, чтобы преодолеть барьер устойчивости эндотелиальных и опухолевых клеток к химическим агентам и индуцировать состояние угнетения опухолевого кровотока и тканевой деструкции.

На основании проведенной работы установлено, что РГЖ характеризуется интенсивным развитием неоваскуляризации и имеет высокий и устойчивый ангиогенный потенциал. Неоваскуляризация в опухоли, идентифицированная при ангиографическом исследовании, может использоваться в качестве специфической мишени при планировании противоопухолевой (таргетной) терапии.

ВЫВОДЫ

1. Разработан комбинированный метод эндоваскулярной ингибиции неоваскуляризации опухоли для увеличения локорегионарного воздействия на сосудистое русло опухоли и саму ткань опухоли.

2. Антинеоваскулярная терапия МР РГЖ нацелена на уже сформированные сосуды опухоли и имеет потенциал для разрушения уже существующей опухолевой массы.

3. Антинеоваскулярные агенты угнетают рост новообразованных сосудов и одновременно «нормализуют» уже существующую сеть сосудов.

4. Возможности таргетной антинеоваскулярной терапии могут быть расширены за счет предварительного изучения исходного состояния сосудов опухоли в реальном времени и создания технологии мониторинга ответа на проведенное лечение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бондар Г. В.* Первинно-неоперабельний рак молочної залози / Г. В. Бондар, І. Е. Сєдаков, В. Г. Шлопов. — Донецьк, 2005. — С. 345.
2. *Жаринов Г. М.* Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований / Г. М. Жаринов, П. Г. Таразов // Вестн. рентгенол. и радиол. — 1999. — № 1. — С. 48–51.
3. *Лігірда О. Ф.* Модифікована хіміотерапія хворих на місцево-поширений рак молочної залози / О. Ф. Лігірда, К. О. Галахін, І. І. Смоланка // Онкологія. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 208–216.
4. *Таразов П. Г.* Внутриартериальная терапия рака молочной железы. / П. Г. Таразов, Л. И. Корытова, Е. Г. Шачинов // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 126–131.
5. *Ярмоненко С. П.* Новая парадигма комбинированной антиангиогенно цитотоксической терапии рака / С. П. Ярмоненко // Рос. биотерапевт. журн. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 50–58.
6. *Previously Treated Locally Recurrent Breast Cancer: Treatment with Superselective Intraarterial Chemotherapy locally* / I. Gorich, I. Hasan, R. Majdali et al. // Radiology. — 1995. — Vol. 197. — P. 199–203.
7. *CT — guided Intraarterial Chemotherapy in Locally Advanced Tumor* / I. Gorich, N. Rilinger, R. Sokiranski et al. // Radiology. — 1996. — Vol. 199. — P. 567–570.
8. *Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy; A new paradigm for combination therapy* / R. K. Jain // Nature Medicine. — 2001. — Vol. 7, N 9. — P. 987–989.
9. *Molecular regulation of vessel maturation* / R. K. Jain // Nature Medicine. — 2003. — Vol. 9, N 6. — P. 685–693.
10. *Normalization of tumor vascularity: an emerging concept in antiangiogenic therapy* / R. K. Jain // Science. — 2005. — Vol. 307. — P. 58–62.
11. *Superselective arterial infusion chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity: histopathologic effects on metastatic neck lymph nodes* / I. Ikushima, Y. Korogi, A. Ishii et al. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2007. — Vol. 264, N 3. — P. 269–275.
12. *Clinical efficacy of local targeted chemotherapy for triple-negative breast cancer* / J. He, X. Wang, H. Guan et al. // Radiol. Oncol. — 2011. — Vol. 45, N 2. — P. 123–128.

Статья поступила в редакцию 26.05.2017.

О. А. СУПРУНЕНКО, О. І. СОЛОДЯННИКОВА, І. І. СМОЛАНКА, І. В. ДОСЕНКО,
А. О. ЛЯШЕНКО, А. Д. ЛОБОДА, О. М. ІВАНКОВА

Національний інститут раку МОЗ України, Київ

МЕТОД ЕНДОВАСКУЛЯРНОГО СПОСОБУ ІНГІБІЦІ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета роботи. Місцево-поширений рак грудної залози (МП РГЗ) належить до гіперваскулярних захворювань і має високий ангиогенний потенціал. Він ідентифікується при ангиографічному дослідженні, що дозволяє вибрати оптимальні шляхи транспортування цитостатиків для проведення таргетної внутрішньоартеріальної хіміотерапії. Необхідно було підвищити ефективність комплексної терапії МП РГЗ за рахунок селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Матеріали і методи. З метою максимального локорегіонарного впливу на неоваскулярну мережу МП РГЗ проведена таргетна внутрішньоартеріальна хіміотерапія 100 хворим. У 35 осіб було діагностовано ІБ, у 39 — ІІБ і у 26 — ІІІ стадію захворювання. Для здійснення таргетної внутрішньоартеріальної хіміотерапії була проведена катетеризація судин пухлини з басейнів внутрішньої грудної, бічної грудної, підлопаткової артерій. Використовували карбоплатин у дозі 300 мг/м² або цисплатин 100 мг/м², циклофосфан — 600 мг/м². Інфузію цитостатиків проводили зі швидкістю 100 мл на годину. Доксорубіцин інфузували внутрішньовенно в дозі 90 мг/м².

Результати. Інтенсивна екстракція цитостатиків у момент першого проходження через нативне судинне русло ініціює гостре локальне порушення судинної стабільності. Досить виконати 3 сеанси селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, щоб подолати бар'єр стійкості ендотеліальних і пухлинних клітин до хімічних агентів і індукувати стан пригнічення пухлинного кровотоку і тканинної деструкції. Антинеоваскулярна терапія МП РГЗ націлена на вже сформовані судини пухлини і має потенціал для руйнування вже існуючої пухлинної маси.

Висновки. Розроблено комбінований метод ендоваскулярної інгібіції неоваскулярної пухлини для збільшення локорегіонарного впливу на судинне русло пухлини і саму тканину пухлини.

Ключові слова: місцево-поширений рак грудної залози, селективна хіміотерапія, спосіб інгібіції неоваскулярної пухлини, таргетна хіміотерапія, селективна катетеризація судин пухлини.

A. SUPRUNENKO, O. SOLODYANNIKOVA, I. SMOLANKA, I. DOSENKO,
A. LYASHENKO, A. LOBODA, O. IVANKOVA

National Cancer Institute, Kiev

METHOD OF ENDOVASCULAR INHIBITION OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER NEOVASCULARIZATION

Summary. Locally advanced breast cancer (LA BC) is one of the most hypervascular cancers of high angiogenic potential. It is identifiable by angiographic examination, which allows choosing the optimal ways of delivering cytostatics for targeted intraarterial chemotherapy.

Materials and methods. In order to maximize the locoregional effect on the neovascular network of LA BC targeted intra-arterial chemotherapy has been performed in 100 patients with cancer of II B stage diagnosed in 35, III B in 39 and IV stage in 26. In order to carry out targeted intra-arterial chemotherapy, the vessels of the tumor were catheterized from the basins of the internal thoracic, lateral thoracic, subscapular arteries. Carboplatin 300 mg/m² or cisplatin 100 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² have been infused. Infusion of cytostatics was carried out at a rate of 100 ml/h². Doxorubicine was infused intravenously at a dose of 90 mg/m².

Outcomes. Intensive extraction of cytostatic agents at the time of the first passage through the native vascular bed initiates an acute local disorder of vascular stability. Three sessions of selective intra-arterial chemotherapy is sufficient to overcome the resistance barrier of endothelial and tumor cells to chemical agents and to induce a state of oppression of tumor blood flow and tissue destruction. Anti-neovascular therapy of LS BC is aimed at the already formed tumor vessels and has the potential to destroy the already existing tumor mass.

Conclusions. A combined method of endovascular inhibition of neovascularization of the tumor has been developed to increase the loco-regional effect on the tumor vascular bed and the tumor tissue itself.

Keywords: locally advanced breast cancer, selective chemotherapy, inhibition of neovascularization, target chemotherapy, selective catheterization of tumor vessels.

Контактная информация:

Супруненко Александр Анатольевич
научный сотрудник научно-исследовательского отделения ядерной медицины
с сектором рентгенхирургии и ангиографии Национального института рака
ул. Ломоносова, 33/43, г. Киев, 03022, Украина
тел. +38 (099) 278-78-44