

*Ю.В. Суворова, А.И. Буйнякова, И.Н. Милькевич, Ю.В. Кузнецова, О.Л. Чагунава*

## **Ангиография и регионарная химиотерапия в лечении больных раком молочной железы**

ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»,  
Санкт-Петербург

Целью исследования были оценка безопасности регионарной химиотерапии и поиск наиболее оптимальной методики регионарного введения химиопрепаратов в артерии молочной железы с учетом локализации опухоли. Диагностическая ангиография и регионарная химиотерапия выполнена у 10 пациенток с опухолями молочных желез, находившихся на лечении в отделении онкологии СПб больницы РАН в 2016 году. Рак правой молочной железы был диагностирован у 6, левой — у трех женщин, в одном наблюдении выявлены опухоли в обеих молочных железах. Для регионарного введения использовали циклофосфан (7) и паклитаксел (3). Расчет дозы осуществлялся по стандартной методике. Химиопрепараты в артерии молочной железы вводили под рентгеноскопическим контролем, медленно, в течение 30 мин. У большинства пациенток (6 из 10 больных) ангиографическая картина была неспецифична. При больших размерах опухоли выявлялись патологические сосуды и участки гипертрофии (4). Катетеризацию внутренней грудной артерии на стороне поражения для регионарной химиотерапии осуществили в 9 из 10 случаев. При опухолях больших размеров и поражении лимфатических узлов химиопрепараты дополнительно вводили в подмышечную артерию (2 из 10 больных). Катетеризацию наружной грудной артерии провели при локализации опухоли в наружных отделах молочной железы (1). Осложнений регионарной химиотерапии и выраженной системной токсичности не наблюдалось. Диагностическая ангиография позволяет оценить сосудистую анатомию грудных артерий, источники кровоснабжения опухоли молочных желез и наиболее оптимально спланировать дальнейшее лечебное эндоваскулярное вмешательство. Регионарная химиотерапия является безопасным методом лечения рака молочной железы, не обладающим выраженной системной токсичностью

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ангиография, регионарная химиотерапия

### **Введение**

Рак молочной железы является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин [1, 5]. По статистике рак молочной железы входит в первую десятку среди причин смерти от новообразований [3, 4, 6]. По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется около 1 млн. новых случаев злокачественной опухоли молочной железы. Около 35–40% больных исходно имеют III–IV стадии заболевания, кроме того, в половине случаев «раннего» рака молочной железы после окончания первичного лечения в различные сроки возникают отдаленные метастазы. Для лечения опухолей молочной железы используют весь арсенал современной онкологии. Лечебные методы можно разделить на местно-регионарные (хирургическое лечение, лучевая терапия) и системные (химио-, гормоно-, иммунотерапия). Часто используют различные сочетания этих методик. [7, 8, 9]. Однако, наряду с повышением эффективности сочетание в одной схеме лечения химиотерапии и лучевого лечения приводит к увеличению системной токсичности, а возникшие при этом осложнения не позволяют провести противоопухолевую терапию в полном объеме. Это нередко приводит к ухудшению прогноза заболевания. Для улучшения результатов лечения онкологических больных в последние десятилетия все шире внедряются в клиническую практику рентгенэндоваскулярные методы диагностики и лечения [13, 14].

В настоящее время внутриартериальные вмешательства при раке молочной железы используют в основном по следующим показаниям: кровотечение из изъязвленной распадающейся опухоли (эмболизация); циторедуктивная регионарная терапия при неоперабельных опухолях; неоадьювантная химиоинфузия перед мастэктомией; лечение послеоперационного рецидива, резистентного к другим методам терапии [10]. Однако, несмотря на более, чем сорокалетний опыт применения регионарной химиоинфузии при опухолях молочной железы в литературе нет единого мнения о наиболее эффективных схемах и методиках введения химиопрепаратов в артерии молочной железы, кроме того большин-

ство публикаций посвящено описанию небольшой группы пациенток. Еще одной проблемой, с которой сталкивается рентгенэндоваскулярный хирург, является вопрос выбора наиболее оптимальной методики введения химиопрепаратов. Как известно, кровоснабжение молочной железы осуществляется из многочисленных ветвей наружной и внутренней грудных артерий, а также ветвями межреберных артерий. Учитывая множественный характер кровоснабжения не всегда можно определить в какую артерию целесообразно вводить химиопрепараты.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка безопасности регионарной химиотерапии и поиск наиболее оптимальной методики регионарного введения химиопрепаратов в артерии молочной железы с учетом локализации опухоли.

### Материалы и методы

Диагностическая ангиография и регионарная химиотерапия выполнена 10 пациенткам с опухолями правой (6) и левой (3) или обеих (1) молочных желез, находившимся на лечении в СПб больницы РАН в 2016 году. Возраст больных составил от 39 до 63 лет ( $50,3 \pm 8,1$  лет). Во всех наблюдениях установлен диагноз инвазивного протокового рака, отечная форма. Размеры опухоли составили от 2 до 8 см ( $4,2 \pm 2,4$  см). Поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 6 пациенток, единичные метастазы в кости — у одной. Показанием к эндоваскулярному лечению явилось отсутствие эффекта от предшествующей химиотерапии.

Всем больным перед внутриартериальным введением химиопрепаратов проводили инфузионную терапию объемом 1,5–2 литра р-ра Рингера с добавлением антиэметиков, дексаметазона, спазмолитиков и анальгетиков. Внутрисосудистые вмешательства выполнялись в условиях рентгеноперационной на ангиографическом комплексе фирмы «Siemens» (Германия) с цифровой записью данных ангиографии.

Эндоваскулярные процедуры осуществляли под местной инфильтрационной анестезией 20 мл 1,0% раствором лидокаина. В процессе исследования при необходимости вводились обезболивающие, спазмолитические или седативные препараты. Катетеризацию артерий молочной железы проводили из бедренного доступа у 9 пациенток, в одном наблюдении использовали доступ из левой радиальной артерии.

На первом этапе исследования выполняли селективную ангиографию подключичной артерии на стороне локализации опухоли с 8–12 мл контрастного препарата, вводимого со скоростью 3–4 мл/с. На ангиограммах оценивали места отхождения внутренней и наружной грудных артерий, особенности анатомии, наличие патологической васкуляризации в проекции опухоли и источники кровоснабжения этой зоны. Затем осуществляли катетеризацию внутренней грудной артерии. Если опухоль молочной железы располагалась латерально и/или имелось поражение подмышечных лимфатических узлов, дополнительно выполняли ангиографию подмышечной артерии. После диагностического этапа осуществляли регионарную химиотерапию. Химиопрепараты в артерии молочной железы вводили под рентгеноскопическим контролем, медленно, в течение 10–30 мин. Выбор схемы химиотерапевтического лечения проводили, основываясь на данных иммуногистохимического исследова-

ния. Внутриартериальное введение паклитаксела проведено у трех из 10 больных, у 7 пациенток в артерии молочной железы вводили циклофосфан. Карбоплатин и доксорубин, входящие в схемы химиотерапевтического лечения вводили внутривенно. Расчет дозы осуществляли по стандартной методике.

После проведения эндоваскулярного вмешательства осуществляли внутривенное введение оставшихся доз химиопрепаратов, в зависимости от расчетной дозы и дозы введенной внутриартериально. После проведения химиоинфузии всем пациенткам проводили стандартную детоксикационную инфузионную терапию.

### Результаты

По данным диагностической ангиографии у большинства пациенток (6 из 10 наблюдений) ангиографическая картина была неспецифична. Патологическая васкуляризация в проекции опухоли отчетливо не выявлялась, контуры патологического новообразования не контрастировались. У всех 6 пациенток с неспецифической ангиографической картиной размеры опухоли не превышали 3 см, при этом патологический очаг локализовался в центральных либо внутренних участках молочных желез. Локализация новообразования в латеральных отделах выявлена в одном наблюдении, размер новообразования составил 4х5 см. По данным диагностической ангиографии источником кровоснабжения этой зоны являлись ветви левой наружной грудной артерии. В одном наблюдении размер новообразования левой молочной железы составил 7х8 см, также у этой больной имелось метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов. В этом случае основным источником кровоснабжения опухоли явились ветви левой внутренней грудной артерии, кроме того латеральные отделы новообразования и лимфатические узлы кровоснабжались из ветвей левой латеральной грудной артерии. На ангиограммах в проекции патологического образования контрастировались участки гиперваскуляризации. Отечно-инфильтративная форма опухоли с некрозом диагностирована в двух наблюдениях. На ангиограммах выявлялись патологические сосуды и участки гиперваскуляризации в проекции опухоли.

Катетеризацию внутренней грудной артерии на стороне поражения для регионарной химиотерапии осуществили в 9 из 10 наблюдениях. При опухолях больших размеров и поражении лимфатических узлов химиопрепараты дополнительно вводили в подмышечную артерию с пережатием артерии плеча манжеткой тонометра, что препятствовало попаданию химиопрепаратов в верхнюю конечность (2 из 10 больных). Катетеризацию наружной грудной артерии провели в одном наблюдении при локализации опухоли в наружных отделах молочной железы.

Во всех случаях внутриаартериального введения паклитаксела пациентки отмечали тяжесть и чувство жжения за грудиной и в области молочной железы на стороне введения. В одном из трех наблюдений при введении паклитаксела в правую внутреннюю грудную артерию больная отметила снижение слуха в левом ухе, жжение в левой половине груди, на электрокардиограмме отмечено учащение сердцебиения. После уменьшения скорости введения паклитаксела состояние больной стабилизировалось. Подобные явления были связаны, скорее всего, с попаданием паклитаксела в медиастинальные и перикардиальные ветви внутренней грудной артерии. В случаях внутриаартериального введения циклофосфана неприятных ощущений пациентками отмечено не было. Осложнений регионарной химиотерапии не наблюдалось.

После проведения курса системно-регионарной химиотерапии ни в одном из 10 наблюдений не было отмечено выраженной системной токсичности. Значимое уменьшение отека и размеров опухоли (частичный ответ) выявлено у 2 из 10 больных. В одном случае отмечено рубцевание язвы с втяжением в области опухоли. В остальных наблюдениях размеры опухоли уменьшились менее чем на 25% от исходных (стабилизация).

### Обсуждение

В настоящее время ангиография в большей степени утратила свою диагностическую роль, заметно уступая ультразвуковому исследованию, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [2, 11]. Однако ангиографический этап является первой и неотъемлемой частью лечебного рентгенэндоваскулярного вмешательства. Данные артериографии позволяют получить важную информацию, необходимую для успешного выполнения последующей лечебной процедуры, а именно выявляют особенности васкуляризации и источники кровоснабжения опухоли. Это в свою очередь дает возможность определить выбор оптимального инструментария, технические особенности селективной катетеризации и методику эндоваскулярного лечения.

Кровоснабжение молочной железы в среднем на 67% (20% — 95%) осуществляется из ветвей внутренней грудной артерии и на 15% (0-35%) из латеральной грудной артерии. У 1/3 пациенток латеральная грудная артерия вообще не принимает участия в кровоснабжении железы [12]. Остальная перфузия осуществляется из более мелких, не доступных катетеризации ветвей. Анализ данных ангиографии наших больных подтвердил, что основным ис-

точником кровоснабжения опухоли молочной железы является внутренняя грудная артерия. При больших размерах патологического очага дополнительным источником служат ветви латеральной грудной артерии. В случае локализации образования в латеральных отделах основным источником служит латеральная грудная артерия на стороне поражения. Источниками кровоснабжения подмышечных лимфатических узлов также служат ветви подмышечной и латеральной грудной артерий. Ангиографическая картина небольших (менее 3 см) образований молочных желез неспецифична, участков патологической неоваскуляризации в этих случаях не выявляется, границы опухоли не контрастируются. Гиперваскуляризация и патологические сосуды определяются при больших образованиях и отечно-инфильтративной форме опухоли с изъязвлением. Учитывая вышеизложенное, для проведения регионарной химиотерапии при опухолях, локализующихся в центральных, медиальных, верхне- и нижнемедиальных отделах молочной железы следует осуществлять катетеризацию внутренней грудной артерии на стороне поражения. При опухолях больших размеров и поражении лимфатических узлов целесообразно дополнительно вводить химиопрепараты в ветви подмышечной артерии. Химиоинфузию в наружную грудную артерию следует осуществлять при локализации опухоли в наружных отделах молочной железы. Анализируя ближайшие результаты регионарной химиотерапии данных за плохую переносимость не получено, осложнений не наблюдалось.

Таким образом, диагностическая ангиография является неотъемлемым этапом внутрисосудистого вмешательства, позволяющим наиболее адекватно спланировать последующую внутриаартериальную химиотерапию. Введение химиопрепаратов в артерии молочной железы является безопасным методом лечения рака молочной железы, не обладающим выраженной системной токсичностью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л.М., Грецова О.П., Петрова Г.В. Выявление злокачественных новообразований молочной железы и органов женской репродуктивной системы при диспансеризации определенных групп взрослого населения // Профилактическая медицина. — 2016. — Т. 19. — № 3. — С. 4-11.
2. Гажонова В.Е., Ефремова М.П., Дорохова Е.А. Современные методы неинвазивной лучевой диагностики рака молочной железы // Русский медицинский журнал. — 2016. — Т. 24. — № 5. — С. 321-324.
3. Лаврова Д.И. Динамика злокачественных новообразований в российской федерации за 22-летний период // Научная дискуссия: вопросы медицины. — 2015. — № 5-6 (28). — С. 91-95.

4. Мерабишвили В.М. Закономерности риска возникновения злокачественных опухолей и анализ эффективности противораковой борьбы на современном этапе // Биосфера. –2013. — Т. 5. — № 1. — С. 124-138.
5. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д. и др. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных Российского регистра // Современная онкология. — 2015. — Т. 17. — № 1. — С. 25-29.
6. Семёнова В.Г., Денисенко А.Н. Потери от новообразований в контексте программы по совершенствованию организации онкологической помощи населению. // Социальные аспекты здоровья населения. — 2015. — Т. 45. — № 5. — С. 2.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. и др. Неoadьювантное лечение рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2014. — № 2. —С. 30-36.
8. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению // Практическая онкология. — 2015. — Т. 16. — № 2. — С. 49-52.
9. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы st. gallen-2015, адаптированные экспертами российского общества онкоммаммологов // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — Т. 11. — № 3. — С. 43-60.
10. Таразов П.Г., Корытова Л.И., Шачинов Е.Г. Внутриаартериальная терапия рака молочной железы // Вопросы онкологии. — 2011. — № 5. — С. 126-131.
11. Фролов И.М., Тельшева Е.Н., Новикова Е.И. и др. Первично-множественный рак молочной железы (комплексная лучевая и молекулярно-генетическая диагностика) // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. — 2015. — № 4. — С. 88-101.
12. Doughty J.C., McCarter D.H.A., Kane E. et al. Anatomical basis of intra-arterial chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer // Brit. J. Surg. — 1996. — Vol.83. — №8. — P. 1128-11.
13. Takizawa K., Shimamoto H., Ogawa Y. et al. Development of a new subclavian arterial infusion chemotherapy method for locally or recurrent advanced breast cancer using an implanted catheter-port system after redistribution of arterial tumor supply // Cardiovasc. Intervent. Radiol. — 2009. — Vol.32, No.5. — P.1059-1066.
14. Zhang W., Liu R., Wang Y. et al. Efficacy of intraarterial chemoinfusion therapy for locally advanced breast cancer patients: a retrospective analysis of 28 cases // Onco. Targets Ther. — 2013. — Vol. 6. — P. 761-765.

*Yu.V. Suvorova, A.I. Buinyakova, I.N. Milkevich,  
Yu.V. Kuznetsova, O.L. Chagunava*

**Angiography and regional chemotherapy  
in treatment of breast cancer patients**

St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy  
of Sciences  
St. Petersburg

The aim of the study was to evaluate the safety of regional chemotherapy and to find the most optimal technique for regional administration of chemotherapy in the arteries of the breast taking into account the localization of the tumor. Diagnostic angiography and regional chemotherapy were performed in 10 patients with breast cancer. Cancer of the right breast was diagnosed in 6 women, left - in 3 women, tumors of both breasts were detected in 1 patient. For regional administration cyclophosphamide (7) and paclitaxel (3) were used. The estimations of the doses were carried out according to a standard procedure. Chemotherapy medicines were infused in the arteries of the breast under fluoroscopic control, slowly, for 30 min. In the most patients (6 of 10 patients) the angiographic pattern was nonspecific. At large tumor sizes pathological vessels and areas of hypervascularization were identified (4). The catheterization of the internal thoracic artery on the side of the lesion for regional chemotherapy was performed in 9 out of 10 cases. With tumors of large sizes and lesions of lymph nodes chemotherapy medicines were additionally injected into the axillary artery (2 of 10 patients). The catheterization of the external thoracic artery was performed when the tumor was localized in the outer parts of the breast (1). Complications of regional chemotherapy and severe systemic toxicity were not observed. Diagnostic angiography allowed assessing the vascular anatomy of the thoracic arteries, the sources of blood supply of breast tumor and most optimally planning further therapeutic endovascular intervention. Thus, regional chemotherapy is a safe method of treatment for breast cancer that does not have severe systemic toxicity

Key words: breast cancer, angiography, regional chemotherapy

Поступила в редакцию 19.06.2017 г.