

© Коллектив авторов, 2011

УДК 618.19-006.6-033.2:616.831-006.6-08::[616.085+615.849]

А.В. Мешечкин, Л.И. Корытова, Р.М. Жабина, Ю.В. Суворова

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОИНФУЗИЯ И ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
(дир. — академик РАМН проф. А.М. Гранов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: метастазы, головной мозг, ангиография, регионарная химиоинфузия, лучевая терапия.

Введение. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место и составляет 17,9%. При этом большинство больных с РМЖ погибают от отдалённых метастазов [6, 9]. Метастатическое поражение головного мозга становится всё более актуальной проблемой, а статистические сведения о частоте метастазов в головной мозг отличаются широким диапазоном и составляют от 1,2 до 53% от общего числа всех опухолей головного мозга [2, 9]. Консервативное лечение больных с РМЖ с метастазами в головной мозг является актуальной проблемой клинической онкологии. Быстрый рост, поздняя диагностика и, как следствие, тяжелое клиническое течение существенно ограничивают радикальность терапии и являются причиной высокой летальности, которая достигает более 80% уже на первом году после установления диагноза [5, 10]. Дистанционная лучевая терапия (ЛТ) и системная химиотерапия при метастатическом поражении головного мозга являются основными или единственно возможными консервативными методами лечения этой категории больных при невозможности хирургического лечения [7]. Оптимальные лечебные комбинации, с точки зрения «эффективность — токсичность», до настоящего времени окончательно не определены. Все виды туморицидной терапии сопровождаются в той или иной степени проявлениями гематологической токсичности, которая обычно расценивается как неизбежное осложнение, подлежащее последующему лечению. Повышение эффективности химиотерапии в лечении злокачественных внутримозговых новообразований путем суперселективного введения препарата в церебральное сосудистое русло считается одним

из способов увеличения показателей выживаемости [1].

Цель настоящего исследования — оценка безопасности, эффективности и токсичности комбинации регионарной химиотерапии и лучевого лечения больных с РМЖ с метастазами в головной мозг.

Материал и методы. В клинике ФГУ РНЦРХТ проведена попытка трансформальной каротидной ангиографии с химиоинфузией в церебральные артерии у 6 пациенток в возрасте от 28 до 60 лет (в среднем 45 лет) с диагнозом РМЖ с метастазами в головной мозг. Диагноз устанавливали на основании клинического, морфологического и радиологического методов обследования. Морфологически у 5 пациенток был установлен инвазивный протоковый рак, а у 1 пациентки — инфильтративный протоковый рак. Индекс Karnofsky до лечения оценивался в пределах 70–80%. Неврологическая симптоматика (головная боль, речевые и зрительные нарушения, слабость, тошнота и др.) с различной степенью интенсивности отмечалась у всех 6 пациенток. По данным полного обследования, отдалённых метастазов в другие ткани и органы выявлено не было у 2 пациенток, стабилизация или частичный регресс очагов отдалённых метастазов на фоне проведённого ранее лечения наблюдались у 4 пациенток. У 5 пациенток была выполнена радикальная мастэктомия, а у 1 пациентки метастазы в головном мозге были выявлены на фоне неoadъювантной химиотерапии. Во всех случаях признаков рецидива в первичном очаге, по данным обследования, получено не было. Все 6 пациенток получали химиотерапию на основе антрациклинов и таксанов, у 3 пациенток применяли таргетную терапию трастузумабом. У 1 пациентки были выполнены 2 костно-пластические трепанации черепа с удалением метастатического очага в правой теменной доле, у которой через 10 мес, по данным МРТ, было диагностировано прогрессирование процесса, в связи с чем она поступила к нам.

При поступлении метастатические очаги в головном мозге, по данным МРТ (КТ), были диагностированы в затылочной доле у 3 пациенток, в правой теменной, в левой теменной и в левых лобно-теменных долях — по 1 пациентке соответственно.

Эндоваскулярное вмешательство явилось первым этапом лечения у 4 пациенток, а у 2 — вторым (для повышения эффективности лечения и локального контроля метастатических очагов в головном мозге).

Внутрисосудистые вмешательства проводили в условиях рентгенооперационной на ангиографическом комплексе «Multistar» («Siemens») с использованием современных 2,5–3F (1F=0,3 мм) катетеров и проводников. Выполняли катетеризацию бедренной артерии по Сельдингеру. Выполняли 2–4 серии снимков с 20–40 мл 60% ультрависта. На ангиограммах оценивали характер и источники кровоснабжения опухоли. Микрокатетер устанавливали в зависимости от локализации опухоли в головном мозге по данным МРТ (или КТ) и кровоснабжения опухоли (по данным ангиографии) для регионарной химиотерапии. После процедуры пациенток доставляли в палату, где они были подключены к инфузомату для проведения химиоинфузии. Для химиоинфузии использовали химиопрепарат кармустин, растворённый в 100 мл 0,9% раствора NaCl, который вводили со скоростью 5–10 мл/мин (в течение 4 ч). Максимальная вводимая регионарная доза кармустина составила 100 мг.

На следующий день после химиоинфузии начинали лучевую терапию (ЛТ) на линейном ускорителе SL 75/5 МэВ с тормозной энергией 6 МэВ. Дистанционное облучение у 5 пациенток проводили в режиме среднего фракционирования через 2 противоположных поля на весь головной мозг с дозой за фракцию 3,0 Гр до 11 фракций, а у 1 — в стандартном режиме фракционирования дозы, очаговая доза составила 2 Гр, до 20 фракций. Затем ЛТ была продолжена на область метастатического очага с дозой за фракцию 3,0 Гр, до 5 фракций с использованием клиновидных фильтров и фиксирующих устройств для более рационального дозного распределения.

Непосредственный ответ оценивали через 4 нед после окончания комбинированного лечения. Динамику размеров метастатических очагов оценивали с помощью МРТ и(или) КТ. Токсичность определяли в соответствии с критериями ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Рентгеноэндоваскулярное вмешательство в запланированном объёме было выполнено у 5 из 6 пациенток. У 1 пациентки после выполнения диагностической ангиографии общей сонной артерии появились тяжесть в голове и онемение верхней конечности, что говорило о транзиторном нарушении мозгового кровообращения, в связи с чем процедура была прекращена. Тяжесть в голове и онемение конечности купировали в течение 5–10 мин после прекращения процедуры и введения спазмолитиков.

Ангиографическая картина опухолей характеризовалась патологической неоваскуляризацией без чётких границ у 3 пациенток, и у 3 пациенток участки неоваскуляризации отчётливо не определялись.

Токсическое воздействие (жжение, тошнота, рвота, головные боли и др.) препарата не наблюдали ни в одном случае из 5 проведенных манипуляций. Все пациенты отмечали в ходе инфузии чувство тепла на стороне введения препарата. Дистанционное облучение головного мозга провели у всех 6 пациенток. По окончании комбинированного лечения гематологических осложнений не наблюдали. Уменьшилась выра-

женность неврологических симптомов у всех 6 пациенток. Частичный ответ (n=5) на лечение или стабилизация процесса (n=1) отмечены в 6 наблюдениях. Индекс Karnofsky увеличился до 90–100% у 5 пациенток.

Проведённое исследование показало, что комбинация селективной регионарной химиоинфузии и лучевого лечения у больных с метастазами в головной мозг обеспечивает достаточный уровень локального контроля опухолевого роста на фоне низкой системной токсичности, что позволило добиться у большинства пациенток частичного регресса или стабилизации процесса [11]. Использование современных технологий, обеспечивающих высокую степень диффузии лекарственных препаратов, подведенных непосредственно в сосуды, питающие метастатические очаги, представляется перспективным для снижения частоты развития «системной токсичности» [3, 13]. При интраартериальном введении концентрация кармустина более чем в 50 раз выше, чем при внутривенном введении той же дозы препарата [8, 14]. Химиопрепарат кармустин при суперселективном введении в артериальное сосудистое русло головного мозга обладает спазмолитическим, вазодилатационным свойствами. Это, в свою очередь, приводит к улучшению доставки химиопрепарата в зону инфузии за счет индуцированной препаратом регионарной гиперемии [3].

У 1 из 6 пациенток наблюдали транзиторное нарушение мозгового кровообращения, требующее прекращения вмешательства. По данным литературы, такие неврологические реакции внутриартериальной химиотерапии имеют место в 12–23% [3, 4, 6, 11]. Суперселективная ангиография сопровождалась кратковременными неврологическими симптомами, связанными с временным раздражением стенок сосудов. Процедура безопасна, так как эти нарушения купировались в течение первого часа на фоне корригирующей терапии. В последующем все процедуры проводили на фоне корригирующей терапии, и реакций больше не было.

Мы не наблюдали гематологических осложнений при внутриартериальной химиоинфузии кармустина (100 мг) с последующим лучевым лечением. Отсутствие токсичности позволило своевременно и в полном объёме провести второй этап комбинированной терапии — лучевое лечение.

Применение регионарной химиоинфузии одновременно или последовательно с лучевым лечением больных с поздними стадиями РМЖ пока ограничено. С появлением ангиографических методик, позволяющих селективно и неоднократно устанавливать микрокатетеры, отношение к

рентгеноэндоваскулярным вмешательствам пересматривается в пользу необходимости более широкого их применения.

Выводы. 1. Интраартериальная суперселективная химиотерапия кармустином является относительно безопасным методом лечения, не вызывает клинически значимых изменений церебральной гемодинамики и системной токсичности.

2. Интраартериальное суперселективное введение химиопрепарата в сочетании с лучевой терапией является относительно безопасной и эффективной методикой терапии метастазов РМЖ в головной мозг, что позволило добиться у пациенток частичного регресса или стабилизации процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): научно-практическое издание.—СПб.: Фолиант, 2007.—344 с.
2. Моисеев В.М., Семиглазов В.Ф., Тюлядин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы.—СПб.: Грифон, 1997.—254 с.
3. Савелло А.В., Свистов Д.В., Парфенов В.Е. и др. Интраартериальная суперселективная химиотерапия внутримозговых опухолей // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении».—СПб., 2003.—С. 107.
4. Gobin Y.P., Cloughesy T.F., Chow K.L. et al. Intraarterial chemotherapy for brain tumors by using a spatial dose fractionation algorithm and pulsatile delivery // Radiology.—2001.—Vol. 218.—P. 724–732.
5. Hall W.A., Djalilian H.R., Nussbaum E.S. et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain // Med. Oncol.—2000.—Vol. 17.—P. 279–286.
6. Kleinschmidt D.B., Geier J.M. Pathology of high-dose intraarterial BCNU // Surg. Neurol.—1989.—Vol. 31.—P. 435–443.
7. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—1999.—Vol. 45.—P. 427–434.
8. Namba H., Kobayashi S., Iwamoto Y. et al. Assessment of the brain areas perfused by superselective intra-arterial chemotherapy using single photon emission computed tomography with technetium-99m-hexamethyl-propyleneamine oxime—technical note // Neurol. Med. Chir. (Tokyo).—1994.—Vol. 34.—P. 832–835.
9. Posner J.B. Management of brain metastases // Rev. Neurol. (Paris).—1992.—Vol. 148.—P. 477–487.
10. Prasad D. Gamma Knife Surgery and Microsurgery: a comparison of published results.—University of Virginia, 2002.—P. 647–654.
11. Stark-Vance V., Whitlow W. Intra-arterial Chemotherapy in the treatment of brain tumors // Interactive CME Series Covering Advances in Neurosciences/—2002.—№ 2.—P. 1–14.
12. Stewart D.J. Pros and cons of intra-arterial chemotherapy // Oncology (Huntingt).—1989.—Vol. 3.—P. 20–32.
13. Theron J., Villemure J.G., Worthington C. et al. Superselective intracerebral chemotherapy of malignant tumours with BCNU // Neuroradiological considerations. Neuroradiology.—1986.—Vol. 28.—P. 118–125.
14. Tyler J.L., Yamamoto Y.L., Diksic M. et al. Pharmacokinetics of superselective intra-arterial and intravenous [¹¹¹C]BCNU evaluated by PET // J. Nuc. Med.—1986.—Vol. 27.—P. 775–780.

Поступила в редакцию 02.02.2011 г.

A.V.Meshechkin, L.I.Korytova, R.M.Zhabina,
Yu.V.Suvorova

REGIONAL CHEMOINFUSION AND RADIATION THERAPY TO PATIENTS WITH BREAST CANCER METASTASES TO THE BRAIN: PRELIMINARY RESULTS

Effectiveness and safety of regional chemoinfusion in combination with radiation therapy in patients with breast cancer with metastases to the brain was clinically assessed. Cerebral angiography with chemoinfusion was fulfilled in six patients. The procedure could not be fulfilled completely in one patient because of transient vascular and neurological disorders. In the other five patients the regional superselective chemoinfusion was fulfilled successfully to the arteries feeding the metastatic foci in the brain with Carmustin in dosage 100 mg in combination with radiation therapy that was fulfilled in all six patients before the planned total focal dose. The incomplete response (n=5) to the treatment and stabilization of the process (n=1) were noted in six observations.