

Оцінка ефективності антибіотикотерапії у внутрішньоартеріальному та внутрішньовенному режимах у хворих з місцево–розповсюдженим раком молочної залози

О. В. Бондар

Одеський національний медичний університет

Estimation of efficacy of antibioticotherapy in intraarterial and intravenous regimes in patients, suffering locally spread mammary gland cancer

O. V. Bondar

Odessa National Medical University

Реферат

Мета. Поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування місцево–розповсюдженого раку молочної залози (МР РМЗ) шляхом акселерованої регресії перифокальних запальних змін за допомогою селективного внутрішньоартеріального застосування антибіотиків, підвищення якості життя хворих.

Матеріали і методи. До контрольної групи включено 47 (53%) хворих з МР РМЗ, яким як неoad'ювантну терапію проведено серію курсів селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ) із системним використанням антибіотикотерапії в режимі внутрішньовенного введення. До досліджуваної групи включено 42 (49%) хворих, яким як неoad'ювантну терапію проведено серію курсів СВАПХТ із регіональним використанням антибіотикотерапії в режимі внутрішньоартеріального введення.

Результати. Використання регіонального введення антибіотиків у складі комплексної неoad'ювантної терапії разом із СВАПХТ позитивно впливає на лінійну та хронометричну регресію запальних змін навколо вогнища первинно неоперабельного МР РМЗ, що поліпшує соматичний та психологічний стан пацієнток на етапі неoad'ювантного лікування та підвищує якість їх життя.

Висновки. Комплексний регіональний вплив на уражений орган має статистично підтверджений кращий ефект з яскравими холистичними рисами та демонструє адитивний синергізм окремих селективних методик.

Ключові слова: місцево–розповсюджений рак молочної залози; комплексне лікування; внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія; антибіотикотерапія; якість життя.

Abstract

Objective. Improvement of immediate and late results of treatment in patients, suffering a locally spread mammary gland cancer (LS MGC), using accelerated regression of perifocal inflammatory changes with the help of selective intraarterial application of antibiotics, and the patient quality of life raising.

Materials and methods. Into the Control Group 47 (53%) patients, suffering LS MGC, were included, to whom neoadjuvant therapy was conducted, consisted of the courses series of selective intraarterial polychemotherapy (SIAPCHTH) with systemic application of antibioticotherapy in regime of intravenous injection. Into investigation Group 42 (49%) patients were included, to whom neoadjuvant therapy was conducted, consisted of the courses series of SIAPCHTH together with regional antibioticotherapy in regime of intraarterial injection.

Results. Application of regional antibioticotherapy in a content of complex neoadjuvant therapy together with SIAPCHTH improves positively a linear and chronometric regression of inflammatory changes perifocally around primary inoperable LS MGC, what improves somatic and psychological status in women–patients on stage of neoadjuvant treatment and raises their quality of life.

Conclusion. Complex regional impact on affected organ guarantees a statistically confirmed better effect with bright holistic features and demonstrate adequate synergism of certain selected procedures.

Keywords: locally spread mammary gland cancer; complex treatment; intraarterial polychemotherapy; antibioticotherapy; quality of life.

З початку XXI століття рак молочної залози (РМЗ) внесений до канцер–реєстрів більшості розвинених країн світу як найбільш розповсюджений онкологічний процес серед жіночої частини населення, що характеризується надзвичайно високими показниками інвалідизації та смертності та є однією з ключових проблем, на яких зосереджена увага громадської та наукової спільноти у сфері охорони здоров'я та медицини [1].

Медична та економічна доцільність, тактика індивідуалізації та раціоналізації створюють передумови для розроблення та реалізації оптимальної терапії з урахуванням типових акцентів. З огляду на це стратегічно важливим для більш ефективного лікування цілого ряду форм онкологічних процесів є розвиток різноманітних напрямків таргетної терапії в контексті онкологічної спеціальності, зокрема методів механічної векторизації хіміоте-

рапевтичного впливу на вогнище МР РМЗ [2, 3]. Адекватна комбінація методів впливу на масив пухлини та орган у цілому є актуальним питанням, зважаючи на незадовільну теоретичну та практичну ефективність системного підходу. Кінцева мета застосування поліхіміотерапії (ПХТ) в лікуванні МР РМЗ, патогенетичні точки докладання лікувальних зусиль, склад панелі діючих речовин є нині метастабільним предметом обговорення в широких публіцистичних колах та вузьких колах фахівців.

Регіональні методи доправлення (внутрішньоартеріальні) є одним із сучасних хірургічних способів вирішення питання селективного підходу до просторово обмежених процесів. У цілому сутність селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ) як основного елемента даного типу регіонального комплексного впливу на пухлину полягає у штучному керованому короткочасному підвищенні пікової концентрації діючих речовин у мікроциркуляторному руслі цільової ділянки шляхом насичення аферентного магістрального кровотоку активними молекулами. Дана стратегія реалізована шляхом катетеризації внутрішньої грудної артерії на стороні локалізації утворення та ізольованої потенційованої перфузії ураженої ділянки препаратами хіміотерапії (ХТ). Метою є загальні для всіх таргетних методів результати: підвищення місцевого впливу та зменшення системної токсичної реакції. Тривалість операції та хіміотерапевтичного етапу не лімітують можливості вирішення додаткових завдань, зокрема антибіотикотерапевтичного впливу на уражену ділянку.

Мета дослідження: поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування МР РМЗ шляхом акселерованої регресії перифокальних запальних змін за допомогою селективного внутрішньоартеріального застосування антибіотиків, підвищення якості життя (ЯЖ) пацієнток.

Матеріали і методи дослідження

Поточне дослідження базоване на даних вибіркового аналізу медичних карт 89 стаціонарних хворих з МР РМЗ класу T4A–DN0–3M0, які отримували комплексне спеціалізоване лікування на основі СВАПХТ на базі Донецького обласного протипухлинного центру і Університетської клініки Одеського національного медичного університету в 2000 – 2017 рр.

Для дослідження обрали хворих з первинно неоперабельними формами РМЗ, для яких у рамках комплексного підходу були розроблені і застосовані індивідуальні схеми неoad'ювантної комплексної терапії з метою досягнення операбельного статусу шляхом зменшення лінійних розмірів новоутворення, редукції перифокальної запальної реакції та реверсії шкірних змін над пухлиною. Матеріалом для вивчення були спостереження використання СВАПХТ з подальшим регіональним або системним застосуванням антибіотикотерапії, на підставі чого сформовано первинні когорти дослідження, а на підставі подальшої внутрішньогрупової стандартизації за клінічними і віковими параметрами – остаточні вибірки. Аналіз

контрольної і досліджуваної груп хворих за віком, поширеністю пухлинного процесу, наявністю супутньої патології показав, що вони однорідні.

Всі пацієнти були детально ознайомлені із завданнями дослідження, програмою лікувально-діагностичних заходів і дали письмову добровільну інформовану згоду на застосування даного виду лікування.

До контрольної групи включені 47 (53%) хворих з МР РМЗ, яким як неoad'ювантну терапію проведено серію курсів СВАПХТ із системним використанням антибіотикотерапії в режимі внутрішньовенного введення в умовах палати стаціонару після першого курсу ПХТ.

До досліджуваної групи увійшли 42 (47%) пацієнти, яким як неoad'ювантну терапію проведено серію курсів СВАПХТ із симультанним регіональним використанням антибіотикотерапії в режимі внутрішньоартеріального введення після першого курсу ПХТ.

Схема системного застосування антибіотикотерапії: препарат з групи цефалоспоринов 3-го покоління цефтріаксон по 1,0 г у перерахуванні на суху речовину двічі на добу болосним введенням протягом 7 діб.

Схема селективного регіонального застосування антибіотикотерапії: аналогічний препарат в еквівалентному дозуванні двічі на добу у вигляді постійної внутрішньоартеріальної інфузії з потоковою швидкістю 20 мл/год з використанням інфузомата протягом одного тижня.

Протокол застосування схеми САМФ у режимі СВАПХТ: циклофосфан – 1-й, 4-й, 7-й дні (600 мг); метотрексат – 2-й, 5-й, 8-й дні внутрішньоартеріально (30 мг/год); доксорубіцин – 9-й день внутрішньовенно (80 мг); фторурацил – 3-й день (800 мг), 6-й, 9-й дні (600 мг).

Сумарні курсові дози хіміопрепаратів розраховували за критеріями BSA (Body Surface Area).

За протоколом на хіміотерапевтичному етапі втручання виконували прецизійну мікрохірургічну катетеризацію стовбура внутрішньої грудної артерії. Насичення аферентного артеріального русла здійснювали за допомогою інфузійного введення з постійною контрольованою швидкістю 0,3 мл/хв з використанням інфузомата. Курсову дозу препаратів вводили за вказаною методикою з інтервалом 21 день. Кількість циклів хіміотерапії визначали на підставі таких параметрів: оцінка ефективності лікування, загальний стан пацієнток, наявність та ступінь вираженості інтоксикаційного синдрому. Переважна більшість хворих отримала 2 – 4 цикли ПХТ у неoad'ювантному режимі для досягнення клінічного ефекту (резектабельність пухлини).

Для оцінки ефективності лікування в процесі дослідження використовували шкалу RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). У всіх спостереженнях визначали найбільший лінійний розмір усіх вогнищ пухлинного росту, за яким судили про індивідуальну динаміку.

Критерії ефективності за шкалою RECIST:

повна відповідь – зникнення всіх осередків ураження на строк не менше 4 тижнів;

частковий ефект – зменшення вогнищ на 30% і більше;

прогресування – збільшення на 20% найменшої суми осередків ураження, зареєстроване за час спостереження, або поява нових вогнищ;

стабілізація – немає зменшення, яке можна оцінити як частковий ефект, або немає збільшення, яке можна оцінити як прогресування.

Оцінюючи лікувальний ефект, враховували динаміку об'єктивного стану пацієнток, результати клініко–лабораторних обстежень, патоморфологічну картину (динамічна трепан–біопсія для оцінки лікувального патоморфозу пухлини після проведення ПХТ).

Лінійні розміри перифокальних вогнищевих інфільтративних змін та їх динаміку на контрольних мамографічних знімках вимірювали за допомогою стандартного циферблатного штангенциркуля з ціною поділки 1 мм. Початковий розмір перед кожним курсом СВАПХТ вважали за нульовий та конвертували в максимальну позначку умовної 100% шкали. Про подальшу динаміку судили на підставі зменшення розмірів, яке виражали у відсотках.

ЯЖ хворих вивчали в рамках Міжнародного протоколу Європейської організації дослідження і лікування раку за допомогою анкети для опитування European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ–C30), апробованої в численних іноземних дослідженнях, яка відповідає критеріям надійності, обґрунтованості та результативності.

Дані опрацьовували за допомогою стандартних статистичних функцій програми MS Excel. Порівнювали показники ЯЖ в обох групах з використанням показника p -level.

Результати

Варто зауважити, що використання модифікованої техніки антибіотикотерапії не має теоретичних підстав та практичного підтвердження в динаміці проміжних результатів (кількісна та хронометрична ефективність у досягненні кінцевої мети – резектабельного статусу пухлини), а також віддалених показників три– та п'ятирічної виживаності.

Для оцінки безпосередніх результатів проведеного лікування як контрольні точки для проведення мамографічного часового контролю обрано 2 та 7 днів після першого курсу СВАПХТ. Додатково щоденно протягом першого тижня пацієнткам проводили ультразвуковий скринінг ураженої ділянки з орієнтацією на ехогенні ознаки гострого запалення та відповідними графічними маркерами. Лінійною характеристикою вогнища вважали оцінку двох найбільших перпендикулярних розмірів. Отримані дані використовували як опорні точки для моделювання проєкційних графіків динаміки регресії інфільтративних змін перифокальних тканин молочної залози.

У контрольній групі перший курс СВАПХТ супроводжувався системним застосуванням антибактеріального препарату з лікувальною метою протягом 7 днів незалежно від індивідуальної динаміки позитивних змін локального статусу. Регресія реакції запалення протягом перших

днів постциторедуктивного періоду мала лінійну низхідну тенденцію з формуванням плато на 4–6-ту добу і досягненням точки зменшення вогнища наполовину у другій половині контрольного тижня. У досліджуваній групі перший курс СВАПХТ завершувався додатковою інфузією розчину антибіотика в русло внутрішньої грудної артерії протягом одного тижня. З першої доби за даними ультразвукового скринінгу периканкротне запалення швидко зменшувалось, а на 2–3-тю добу спостерігали двократне зменшення вогнищевого запалення.

За допомогою мамографічного контролю отримані такі дані. На 2-гу добу після інфузії в контрольній групі за вимірами двох найбільших лінійних перпендикулярних розмірів вогнища зменшилось до $(81 \pm 3,8)\%$, у досліджуваній групі спостерігали значно кращу динаміку – зменшення до $(58 \pm 4,1)\%$, що мало статистично достовірну різницю у порівнянні з контрольною групою ($\chi^2 = 12,478$, $p < 0,001$ за критичних значень $\chi^2 = 6,635$ і $p = 0,01$). На 7-му добу розмір інфільтрату навколо пухлинного вогнища у контрольній групі становив $(44 \pm 2,7)\%$, у досліджуваній – $(37 \pm 1,9)\%$, що не мало статистично значущої різниці у порівнянні з контрольною групою ($\chi^2 = 1,017$, $p = 0,314$ за необхідних значень $\chi^2 = 3,841$ і $p < 0,05$). Проте графічно все ж збереглася перевага на користь показника досліджуваної групи.

Лікувальний патоморфоз оцінювали за даними морфологічного дослідження матеріалу біоптатів після третього курсу лікування. У контрольній групі лікувальний патоморфоз 1 ступеня спостерігали у 1 (2%) пацієнтки, 2 ступеня – у 16 (34%), 3 ступеня – у 23 (49%), 4 ступеня – у 7 (15%) пацієнток; у досліджуваній групі – відповідно у 1 (2%), 12 (29%), 22 (52%) та 7 (17%) хворих.

Відмінності розподілів оцінки ефективності лікування хворих контрольної та досліджуваної груп за шкалою RECIST є статистично незначущими для кожної окремо взятої групи (за стадіями патоморфозу): p -level $> 0,001$ у найбільшому вимірі з абсолютним відхиленням у декілька відсотків для кожної стадії патоморфозу.

Загальний стан пацієнток до проведення неoad'ювантною ПХТ обумовлений наявністю пухлинного новоутворення, інтоксикаційного синдрому, синдрому пухлинного розпаду, приєднанням вторинної інфекції та похідними психологічно–емоційними чинниками. Показник ЯЖ у контрольній та досліджуваній групах до проведення ПХТ суттєво не відрізнявся – відповідно $(55 \pm 5,3)$ та $(53 \pm 7,4)$ бала ($\chi^2 = 0,081$, $p = 0,777$). Після першого курсу ПХТ показник ЯЖ мав незначну негативну динаміку без статистично значущої різниці: зниження на 2 (3,6%) бали у контрольній групі – $(53 \pm 4,1)$ бала та на 3 (5,6%) бали у досліджуваній групі – $(50 \pm 3,7)$ бала. Після другого курсу ПХТ пацієнтки контрольної групи оцінили ЯЖ у $(69 \pm 5,3)$ бала, тобто на 30% вище, пацієнтки досліджуваної групи оцінили ЯЖ у $(78 \pm 7,1)$ бала, тобто на 56% вище, в результаті позитивної оцінки власного загального стану, стану пухлини та досягнення очікуваного результату у себе та інших учасниць дослідження. На цьому етапі не

отримано переконливих достовірних даних на користь якоїсь із порівнюваних методик (p -level = 0,15), незважаючи на різницю у 9 балів між оцінкою ЯЖ в контрольній і досліджуваній групі. Резектабельного стану пухлини досягнуто у 30 (64%) пацієток контрольної групи та у 29 (69%) пацієток досліджуваної групи. Після третього курсу ПХТ показник ЯЖ зменшився на 2 бали в контрольній групі – до $(67 \pm 4,4)$ бала та на 4 бали у досліджуваній групі – до $(74 \pm 2,3)$ бала, що пояснюється виснаженням пацієток та незадоволенням, яке у них викликало систематичне погіршення стану після кожного введення препаратів. Різниця між показниками ЯЖ у контрольній та досліджуваній групах зменшилася до 7 балів без статистично значущої відмінності за цим показником між групами ($p = 0,278$). Клінічний ефект спостерігали у 17 (36%) хворих контрольної групи та у 13 (31%) хворих досліджуваної групи.

Обговорення

Уявлення про ефективність механічних судинно асоційованих методів адресного доправлення препаратів до ділянок організму багато в чому залежить від обраного способу ізоляції цільової ділянки, що врешті визначає ключові параметри для досягнення майже всіх теоретичних цілей лікування: плато концентрації діючих речовин у регіональному кровотоці, швидкість та рівномірність розповсюдження, експозиція препаратів на клітинах–мішенях, елімінація активних молекул у системний кровообіг. З відомих причин регіональна перфузія молочної залози здійснюється через контур з напівзакритим входом, некерованою дельтою тиску в системі мікроциркуляції та повним дренажуванням у центральний венозний потік. Анатомічні особливості розподілу артеріальних та венозних сегментів молочної залози лімітують можливість надкритично збільшити концентрацію препаратів ХТ з подальшою елімінацією основної маси перенасиченої крові, так само як і обмежують здатність керувати перерозподілом речовин серед метаболічно активних клітин. Втім, основну роль у теоретичній моделі даного виду часткової штучної модифікації якісного складу перфузії тканин відводять «ефекту ударної хвилі», що уможливило одночасно підвищити пікову концентрацію розчину препаратів у системі кровотоку пухлини, калібр судини, що мінімізує гістотоксичний вплив на навколишні тканини, та швидкість інфузії, що забезпечує експозицію та знижує кількість препарату на виході з органу.

Комплексна терапія первинно неоперабельних місцево–розповсюджених форм РМЗ має на меті зменшення кількісних та якісних показників пухлини з приведенням її до морфофункціонального стану, за якого можливе виконання оперативного втручання в радикальному обсязі. Внутрішньоартеріальна селективна ПХТ у неоад'ювантному режимі показує найвищу ефективність у досягненні зменшення розмірів пухлини, зниження її локальної агресії в більшій мірі та в коротші терміни у порівнянні з системною та внутрішньолімфатичною.

Стандартні протокольні схеми створюють комбінований ефект впливу, проте в незначній мірі надлишковий за площею токсичний удар перебиває навколишні тканини. Периканкротичний мастит, який мають майже всі хворі з МР РМЗ, до початку лікування є типовою імунною реакцією скомпрометованої умовно здорової тканини на агресивну поведінку новоутворення з подальшим набуттям рис інфекційного процесу або первинно бактеріального запалення імуносупресованого органа. Під час ХТ за рахунок overlap–ефекту перифокальний блок тканин, як і пухлина, зазнає аналогічного гістотоксичного впливу, що теоретично має поглиблювати дисметаболичні та імунопатологічні зміни. І в тому, і в тому разі ефективність використання антибіотиків з лікувальною та профілактичною метою теоретично обґрунтоване та практично підтвержене.

Висновки

1. Використання регіонального введення антибіотиків у складі комплексної неоад'ювантної терапії поряд із СВАПХТ має позитивний вплив на лінійну та хронометричну регресію запальних змін навколо вогнища первинно неоперабельного МР РМЗ, статистично достовірно кращий за системне введення антибіотиків.

2. Застосування селективної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії, не потребуючи додаткових маніпуляцій з операційним полем та додаткових часових витрат і матеріальних затрат, підвищує ефективність досягнення мети, поставленої перед методикою та комплексною схемою загалом.

3. Комплексний регіональний вплив на уражений орган має статистично підтверджений кращий ефект з яскравими холістичними рисами та демонструє адитивний синергізм окремих селективних методик.

4. Підвищена ефективність комплексної методики лікування щодо локального статусу хворих позитивно впливає на їх соматичний та психологічний стан на етапі неоад'ювантного лікування, підвищуючи ЯЖ.

Підтвердження

Фінансування. За власний рахунок.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

References

1. Canto JG, Kiefe CI. Age-specific analysis of breast cancer versus heart disease mortality in women. *Am J Cardiol.* 2014 Jan; 113(2):410–1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.055>.
2. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017 Sept;16(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0287-4>.
3. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC.* 2015 Aug 17;13:195. doi: 10.1186/s12916-015-0439-8.