Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

На правах рукописи

Садрицкая Яна Владимировна

СЕЛЕКТИВНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПЛЕВРИТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» МЗ ДНР, г. Донецк.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Седаков Игорь Евгеньевич

Официальные оппоненты: **Азаб Хусейн Ахмед**
доктор медицинских наук, доцент, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» МЗ ЛНР, профессор кафедры онкологии и радиологии

Белоненко Геннадий Анатольевич
доктор медицинских наук, ДоКТМО МЗ ДНР, врач-хирург хирургического отделения ДЦ

Ведущая организация: **Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака МЗ ДНР**

Защита состоится «02» декабря 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» по адресу: г.Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря.
Тел. (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 20___г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03 С.Э. Золотухин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Ежегодно в мире регистрируют примерно 1 250 000 новых случаев, из них 54 000 в России.

По данным, представленным в 2016 г. на Ежегодной конференции ASCO, в США не менее чем у 20% пациенток диагноз рака молочной железы был установлен до 50 лет. Это приводит к 50 000 новых случаев РМЖ в год в категории больных до 50 лет, что значительно превышает общее число женщин с диагностированной острой лейкемией, опухолью головного мозга и желудка во всех возрастных категориях (De Santis C. et al., 2014).

В 2020 г. в мире зафиксировано 2,26 млн. новых случаев РМЖ, которые составляют социальную и медицинскую проблему в связи с высокой смертностью среди женского населения (World Health Organization Globocan CANCER, 2020).

При анализе статистики распространенность РМЖ в Российской Федерации (РФ) продолжает увеличиваться, составляя 471,5 на 100 000 населения в 2018 г., 489,8 в 2019 г. и 500,5 в 2020 г. РМЖ в 2020 г. занял первое место в РФ в структуре онкологической патологии, составив 18,5% (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2020). По данным мировой статистики, в 2020 г. РМЖ также лидировал среди новых случаев онкопатологии в общей структуре и составил 11,7%, опередив рак легкого (World Health Organization International agency for research on cancer, 2020).

Ведущей локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости в Донецкой Народной Республике также является молочная железы (11,7%), занимая лидирующую позицию в структуре онкозаболеваемости среди женщин – 21,3%. РМЖ занимает первое место в возрастных группах 20-39 лет, составляя 15,1%, 40-49 лет – 19,8%, 50-59 лет – 12%, незначительно уступает раку кожи и меланоме (11,3%) в возрастных группах 60-69 лет, составив 11,1%, а также в группах 70-79 лет, 80 лет и старше – 11% и 8,6% соответственно (Отчет о работе РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря МЗ ДНР, 2020), что сопоставимо с данными РФ.

Высокий удельный вес РМЖ и женских половых органов в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности женщин позволяет говорить о том, что эта патология является одной из наиболее актуальных проблем медико-социального значения.

Несмотря на скрининговые программы и профилактические осмотры, значительная доля пациентов поступают в специализированные учреждения, находясь уже на III – IVстадии процесса.

Метастатический плеврит является одним из наиболее тяжелых осложнений злокачественных новообразований. Среди всех плевральных выпотов опухолевые составляют 15-20% (Rodriges-Panadero F. et al., 2006; Шулутко А.М. и соавт., 2006). По частоте развития метастатических плевритов, РМЖ находится на втором месте (48%), незначительно уступая раку легкого (50%) (Переводчикова Н.И. и соавт., 2018).

Метастатический плеврит характеризуется упорно рецидивирующим течением, постоянная элиминация из организма вместе с плевральным экссудатом большого количества белка, электролитов, клеток крови, наблюдающаяся при повторных пункциях или дренировании плевральной полости, приводит к ухудшению и без того ослабленного организма, истощению больного (Жестков К.Г., 2016) и его быстрой гибели в течение нескольких месяцев. Лечение такой категории пациентов представляет собой непростую задачу.

С целью лечения метастатического плеврита применяются различные методы от симптоматических плевроцентезов до плевродезов и плеврэктомий.

Применение плевродеза с использованием цитостатиков, склерозантов, тетрациклина, эритромицина, нитрата серебра (Helmy N.A. et al., 2010; Menna C., 2013), интерлейкина-2, интерферонов, культуры Corynebacterium parvum, ОК 432, радионуклидов золота, фосфора, йода (Переводчикова Н.И. и соавт., 2018), установка постоянных плевральных катетеров с целью достижения спонтанного плевродеза не дают желаемых результатов. Продолжаются поиски универсального склерозанта, который должен быть доступным, эффективным и приводить к минимальным побочным эффектам.

Оперативное лечение в виде плеврэктомии также нашло место в плане лечения. Париетальная плеврэктомия практически всегда эффективна, но ее выполнение возможно у 7-10% пациентов, в связи с ее высокой травматичностью (Переводчикова Н.И. и соавт., 2003).

Однако использование всех вышеперечисленных методов лечения позволяет достичь неудовлетворительных результатов. Таким образом, оптимальный метод лечения метастатических плевритов на сегодняшний день не определен, что обосновывает актуальность данной темы.

Перспективным решением проблемы метастатических плевритов при РМЖ, на наш взгляд, является применение селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВПХТ). Общие принципы внутриартериальной химиотерапии при РМЖ аналогичны таковым при системной внутривенной химиотерапии. Однако особенность кровообращения в молочной железе и прилегающих к ней зонах позволяет вводить химиопрепараты селективно, через катетеризированные артерии, непосредственно участвующие в кровоснабжении опухоли молочной железы.

Степень разработанности темы

В литературе еще в начале 1960-х годов описано применение внутриартериальной химиотерапии при РМЖ как одной из форм региональной химиотерапии, которая позволяет достичь высоких локальных концентраций с меньшим количеством побочных эффектов (Блохин Н.Н. и др., 1967).

С тех пор периодически проводились исследования эффективности внутриартериальной химиотерапии при РМЖ, в которых представлены высокие показатели полного ответа, значительное увеличение общей выживаемости, также исследователи отмечали меньшее число осложнений и лучшую переносимость внутриартериальной химиотерапии, чем при системном внутривенном введении (Takatsuka Y. et al., 1994; Lewis W.G. et al., 1995; Yuyama Y. et al., 2000; Умарова К.Р. и др., 2008).

Необходимо отметить, что в литературе представлены исследования внутриартериальной химиотерапии именно местно-распространенного РМЖ, продемонстрировавшие высокий местный контроль (Murakami M.et al., 2001; Kitagawa K. et al., 2002; Fiorentini G.et al., 2003; Pacetti P. et al., 2006; Shimamoto H. et al., 2011).

Однако данные о применении селективной внутриартериальной химиотерапии при лечении РМЖ, осложненного метастатическим плевритом, в литературе отсутствуют.

Связь исследований с научными программами, планами, темами

Работа является фрагментом плановой НИР кафедры онкологии и радиологии им. академика Г.В. Бондаря ГОО ВПО ДОННМУ ИМ М.ГОРЬКОГО «Разработать эффективные способы первично-восстановительных, органосохраняющих и органозамещающих радикальных и паллиативных операций, повысить эффективность комбинированного, комплексного и паллиативного лечения опухолей основных локализаций» (шифр работы УН 16.03.23). Соискатель является соисполнителем промежуточного этапа НИР. Соискателем в рамках данной НИР проведено изучение лечения пациенток с метастатическим плевритом при РМЖ, соискатель принимал участие в диагностике, определении тактики лечения, в проведении химиотерапии.

Цель исследования: разработать протокол комплексного лечения больных РМЖ, осложненным метастатическим плевритом, обеспечивающий улучшение ближайших и отдаленных результатов, повышение качества жизни, посредством включения в лечебный протокол селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Провести анализ результатов комплексного лечения больных РМЖ, осложненным метастатическим плевритом, в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г.В.Бондаря за период времени с 1995 по 2015 гг.
2. Внедрить торакоскопию у больных РМЖ с метастатическим плевритом для объективизации степени распространенности поражения плевры.
3. Разработать протокол лекарственной терапии с включением внутриартериального введения химиопрепаратов у больных РМЖ, осложнённым метастатическим плевритом, на основании данных, полученных во время торакоскопии.
4. Оценить токсичность лекарственной терапии в зависимости от системного или внутриартериального пути введения химиопрепаратов
5. Оценить качество жизни пациенток с РМЖ, осложненным метастатическим плевритом, получающих селективную внутриартериальную или системную внутривенную полихимиотерапию.
6. Оценить ближайшие и отдаленные результаты больных РМЖ в исследуемой группе и группе сравнения.

Объект исследования: метастатический плеврит при раке молочной железы.

Предмет исследования: селективная внутриартериальная полихимиотерапия.

Научная новизна исследования

Впервые под контролем видеоторакоскопии будут изучены особенности кровоснабжения париетальной плевры, проведена оценка зон метастазирования, биопсия метастатических очагов париетальной плевры с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ИГХИ) ткани.

Впервые проведена дифференциальная диагностика первичного поражения париетальной плевры и метастатического процесса, обусловленного раком молочной железы.

Впервые на основе полученных данных проведена персонификация лечения пациенток с метастатическим поражением париетальной плевры с учетом характера и объема поражения плевры.

Впервые разработан способ поступления химиопрепаратов непосредственно к париетальной плевре.

Впервые с помощью ангиохроматографии осуществлен контроль зоны инфузии химиопрепарата с целью обеспечения максимальной доставки химиопрепаратов и достижения их высоких концентраций в зоне метастазирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертации представлены теоретическое обобщение и практическое решение актуальной проблемы современной онкологии – лечение пациенток с метастатическим плевритом при РМЖ. Разработаны и внедрены в клиническую практику алгоритмы ведения таких больных.

Обосновано выполнение видеоторакоскопии с целью оценки состояния париетального и висцерального листков плевры, с полипозиционной биопсией очагов, гистологическим и ИГХИ ткани. При подтверждении метастатического поражения париетальной либо сочетанного поражения париетальной и висцеральной плевры осуществляют переход к этапу катетеризации внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную, с контролем зоны инфузии химиопрепарата (Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ выбора тактики лечения рака молочной железы, осложненного метастатическим плевритом», № 6355, признано рационализаторским с 21.01.20 г.; Патент на корисну модель № 141894 «Спосіб лікування метастатичного плевриту при захворюванні на рак молочної залози», зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 27.04.2020).

Внедрено применение модифицированной схемы CMF при лечении метастатического плеврита у пациенток с раком молочной железы (Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ выбора лечения метастатического поражения плевры при раке молочной железы» № 6365, признано рационализаторским с 03.03.20 г.).

Разработана модифицированная схема АТ (доксорубицин+доцетаксел) для внутриартериальной химиотерапии при трижды негативном и люминальном В Her2 негативном молекулярно-биологических подтипах (Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ лечения метастатического поражения

париетальной плевры при трижды негативном молекулярно-биологическом подтипе рака молочной железы» № 6377, признано рационализаторским с 09.06.20г., Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ лечения метастатического поражения париетальной плевры при люминальном В Her2негативном молекулярно-биологическом подтипе рака молочной железы» № 6428, признано рационализаторским с 23.11.20 г.).

Разработана модифицированная схема DC (доцетаксел+карбоплатин) для внутриартериальной химиотерапии метастатического трижды негативного BRCA – ассоциированого РМЖ (Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ лечения метастатического поражения париетальной плевры при трижды негативном BRCA-ассоциированном раке молочной железы» № 6448, признано рационализаторским с 10.02.21 г.)

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую деятельность Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В.Бондаря, торакального отделения ДоКТМО, торакального отделения РКТБ.

Основные результаты диссертационной работы используются в лекциях и практических занятиях студентов и курсантов кафедры онкологии и радиологии им академика Г.В. Бондаря ГОО ВПО ДОННМУ ИМ М.ГОРЬКОГО.

Личный вклад соискателя

Автором проведен информационно-патентный поиск, анализ современного состояния проблемы по данным научной литературы, сформулированы цель и дизайн исследования, обоснована актуальность. Соискателем проведена регистрация пациентов в электронной базе, сформированы группы. Автором выполнена оценка инструментальных, лабораторных, патогистологических, цитологических методов исследования. Диссертантом проведена статистическая обработка результатов, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Материалы диссертационного исследования подготовлены автором для публикаций и выступлений на конференциях, опубликованы в научных изданиях. Автором написаны все разделы диссертационной работы и автореферат.

При написании диссертации не были использованы идеи и научные разработки соавторов. В работах, написанных в соавторстве, реализованы идеи соискателя.

Методология и методы исследования

При проведении исследования для подтверждения диагноза и контроля за пациентками в динамике лечения были использованы клинические методы (сбор анамнеза, физикальный осмотр); клинико-лабораторные (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма); инструментальные (ультразвуковое исследование, маммография, рентгенография, мультисрезовая компьютерная томография, видеоторакоскопия); патогистологические (патогистологические, иммуногистохимические); цитологические (цитологические исследования экссудата). Для обработки полученных результатов – статистические (программа Statistica 10).

Для достижения цели и решения поставленных задач программа исследования включала четыре этапа:

1 Этап. Проведение видеоторакоскопии, эвакуация плеврита, оценка характера и объема поражения плевры, подтверждение поражения париетального либо париетального и висцерального листков плевры, цитологическое и гистологическое исследование.

2 Этап. Выполнение катетеризации внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную, ангиохроматография. Контроль зоны инфузии химиопрепарата.

3 Этап. Проведение курсов СВПХТ.

4 Этап. Оценка результатов: рентген-, УЗИ-контроль, оценка профиля безопасности, качества жизни, выживаемости без прогрессии (ВБП), общей выживаемости (ОВ).

Основные положения, выносимые на защиту

1. СВПХТ обладает низкой токсичностью, обеспечивает высокий профиль безопасности.
2. СВПХТ позволяет повысить качество жизни пациентов и комплаенс терапии.
3. Проведение видеоторакоскопии обеспечивает визуализацию метастатических очагов поражения плевры, позволяет морфологически и иммуногистохимически подтвердить вторичные изменения, ангиохроматография дает возможность визуализировать зоны перфузии.
4. Применение СВПХТ в лечении метастатических плевритов при РМЖ увеличивает ВБП и ОВ.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объёмом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных цели и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация состоялась на заседании кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В.Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»

Основные положения диссертации были доложены на: Межрегиональной видеоконференции с разбором клинических случаев «Современные возможности диагностики и лечения злокачественных новообразований» (Москва, 24 января 2020г.), III Ежегодной международной конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященной памяти академика Г.В. Бондаря (Донецк, 29-30 апреля 2020 г.), Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 12-13 ноября 2020 г.), Online-конференции с международным участием «Актуальные вопросы фтизиопульмонологии» (Донецк, 22-23 октября 2020 г.), внеочередном XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова (Москва, 7-9 апреля 2021 г.), посвященном 25-летию I Съезда онкологов и радиологов, XX

научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 21 мая 2021 г.), Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 11-12 ноября 2021 г.), II Международном научно-практическом форуме «Технологии и инновации» (Астрахань, 8 февраля 2022 г.).

Публикации

Результаты диссертационной работы изложены в 21 печатной работе, из них 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР, 1 патент Украины, 11 тезисов в материалах съездов и конференций, 3 журнальных статьи.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 201 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 6 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 39 таблицами на 43 страницах и 41 рисунком на 22 страницах. Список использованной литературы содержит 129 научных публикаций, из них 50 изложена кириллицей, 79– латиницей, и занимает 15 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования:

Диссертация выполнена на основании ретроспективного исследования 146 пациенток, проходивших лечение в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г.В. Бондаря с 1995 по 2015 годы с диагнозом РМЖ, осложненным метастатическим плевритом. Отбор в исследование осуществлялся с соблюдением принципов рандомизированной выборочной совокупности. Все пациентки были детально ознакомлены с задачами исследования, программой лечебно-диагностических мероприятий и дали свое письменное информированное согласие на лечение. Исследование отвечало всем этическим требования, предъявляемым к научным работам, на что было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

В зависимости от плана лечения пациентки были распределены в исследуемую группу и группу сравнения.

Исследуемую группу составила 61 (41,8±4,1%) пациентка, получающая СВПХТ. Курсы полихимиотерапии проводили путем длительной внутриартериальной инфузии препаратов по известным и оригинальным методикам, доступы к артериальным сосудам также осуществляли по разработанным методикам в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря.

Группу сравнения составили 85 (58,2±4,1%) пациенток, получавших системную внутривенную химиотерапию в соответствии со стандартами лечения онкологических больных в сочетании с проведением курсов плевродеза.

Диагностика опухолевого процесса молочной железы проводилась на основании данных физикального обследования – пальпации молочных желез и подмышечных, над-, подключичных зон, в комбинации с визуализирующими

методами обследования, включающими ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных лимфатических узлов, маммографию.

Диагноз был верифицирован при помощи цитологического либо морфологического исследований ткани первичной опухоли. Для забора материала преимущественно использовалась трепан-биопсия опухоли с последующим патоморфологическим исследованием ткани, в случае невозможности выполнения трепан-биопсии, проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли с цитологическим исследованием материала. Выполнение трепан-биопсии осуществлялось под ультразвуковым контролем с соблюдением всех правил асептики и антисептики, обеспечивая безопасность исследования. Патоморфологическое исследование включало определение гистологического типа опухоли, степени злокачественности и дополнялось ИГХИ с изучением экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, эпидермального фактора роста 2 (Her-2/neu) и уровня пролиферативной активности Ki-67 для определения молекулярно-биологического подтипа опухоли. В работе использовался стрептавидин-биотиново-иммунопероксидазный метод, основанный на высоком химическом сродстве стрептавидина к биотину (реагенты фирмы Novocastra). Преимуществами его являются высокая чувствительность вследствие обнаружения даже «слабых» антигенов посредством фиксации большего количества молекул пероксидазы и возможное наличие только небольшого неспецифического окрашивания. Также использовалась система визуализации Envision фирмы DAKO. Определение рецепторов эстрогенов (клон 1Д5, Novocastra и DAKO), к рецепторам прогестерона (клон 1А6, Novocastra, клон PgR636, DAKO), к онкопротеину HER-2/neu (клон CB11, Novocastra и DAKO) и к Ki-67 (ClonMIB-1).

Проводилась оценка отдаленного метастазирования, с этой целью выполнялось УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, также выполнялась компьютерная томография (КТ) в случае, если результаты предыдущих методов диагностики были неоднозначны. Планово выполнялись фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), осмотр гинеколога. При подозрении на метастатическое поражение костей скелета выполнялась остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография (МРТ). При подозрении на метастатическое поражение головного мозга выполнялась МРТ с внутривенным контрастированием.

Для диагностики плеврального выпота стандартно на первом этапе проводилась рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. При незначительном количестве жидкости применялось уточняющее УЗИ плевральной полости, КТ органов грудной клетки. С целью верификации содержимого плевральной полости использовался торакоцентез либо аспирация плевральной жидкости под УЗ-контролем при малом объеме выпота или его осумковании. Выполнялся анализ плевральной жидкости. Для верификации опухолевой этиологии плеврита применялось цитологическое исследование (ЦИ) с целью обнаружения опухолевых клеток в плевральном выпоте. При отрицательных результатах проводились повторные пункции. В случае 3

отрицательных результатов ЦИ пациенткам было показано проведение торакоскопии с целью верификации процесса.

Обязательным этапом в обследовании пациенток было проведение электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковой допплерографии сосудов нижних конечностей, консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-гинеколога, врача-стоматолога и других врачей-специалистов смежных областей в зависимости от сопутствующей патологии с целью коррекции коморбидной патологии.

Лабораторные методы исследования включали оценку развернутого клинического анализа крови, клинического анализа мочи, биохимического анализа крови, включающего следующие показатели: общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГТТ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Исследование свертывающей системы включало протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, фибриноген. Всем пациенткам проводилось исследование на антитела к австралийскому антигену (HbsAg), антитела к вирусу гепатита С, антитела к ВИЧ, реакцию Вассермана.

При верификации метастатического плеврита пациенткам исследуемой группы выполнялась видеоторакоскопия с последующей катетеризацией внутренней грудной артерии. При проведении видеоторакоскопии, оценивали объем и характер поражения плевры, состояние париетального и висцерального листков плевры, выполняли полипозиционную биопсию. При подтверждении метастатического поражения париетальной либо сочетанного поражения париетальной и висцеральной плевры осуществляли катетеризацию внутренней грудной артерии через верхнюю эпигастральную артерию. Выполняли ангиохроматографию при помощи видеоторакоскопии визуализировали артерии, кровоснабжающие плевру, проводили проверку зоны инфузии химиопрепарата. Курсы СВПХТ проводили с использованием химиопрепаратов, представителей групп противоопухолевых антибиотиков (доксорубицин), алкилирующих агентов (циклофосфамид), антиметаболитов (фторурацил, метотрексат). Количество курсов определяли, исходя из оценки эффективности лечения, общего состояния пациенток, наличия и степени выраженности местных и системных побочных эффектов.

Пациенткам группы сравнения проводилась системная внутривенная химиотерапия в стандартных дозировках по схемам АС (доксорубицин 60 мг/м^2 в/в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в 1-й день, интервал 21 день), DC (доцетаксел 75 мг/м^2, в/в 1-й день, циклофосфамид 600 мг /м^2 в/в 1-й день, интервал 21 день), CAF (циклофосфамид 600 мг/м^2 в/в 1-й день, доксорубицин 60 мг/м^2 в/в 1-й день, 5-фторурацил 600 мг/м^2 в/в 1-й день интервал 21 день) в сочетании с проведением плевродеза химиопрепаратами циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил.

Расчет дозы химиопрепаратов выполнялся на площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Дюбуа и Дюбуа в модификации : ППТ (м^2)= вес(кг) ^{0,425x} рост (см) ^{0,725} ÷ 139,2. Перерасчет дозы на последующих курсах химиотерапии

производился по актуальным показателям роста и веса в том случае, если изменение массы тела пациента превысило 10%.

Согласно молекулярно-биологического подтипа опухоли пациенткам с гормонозависимыми опухолями проводилась гормонотерапия в зависимости от сохранения функции яичников. Пациенткам в постменопаузе были назначены ингибиторы ароматазы (ИА) – экземестан, летрозол либо антиэстрогены – тамоксифен, торемифен. Пациенткам с сохраненной менструальной функцией проводилась преимущественно лекарственная овариальная супрессия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн РГ) в сочетании с приемом антиэстрогенов, при достижении постменопаузальных уровней фоликулостимулирующего гормона и эстрадиола назначались ИА.

В плане комплексного лечения выполнялся хирургический этап у пациенток с первично-неоперабельным или рецидивирующим раком только после достижения полной или частичной регрессии первичного, рецидивного или метастатического очагов. Предпочтение отдавали функционально-щадящим модифицированным радикальным мастэктомиям по Маддену, Пейти и квадрантэктомиям с регионарной лимфатической диссекцией. Также выполняли мастэктомии по Холстеду.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследуемую группу были включены пациентки от 21 до 76 лет, средний возраст составил 50,3 (47,6; 53,0) года. Распределение по молекулярно-биологическому подтипу РМЖ в исследуемой группе: люминальный тип А – 11 (20,4%), люминальный тип В Her2-отрицательный – 16 (29,6%), люминальный тип В Her2-положительный – 13 (24,1%), Her2-позитивный (не люминальный) – 6 (11,1%), тройной негативный – 8 (14,8%). У 22 (36,1%) больных метастатический плеврит выявлен при первичном обращении. У 39 (63,9%) метастатический плеврит являлся продолжением болезни. Минимальный срок появления плеврита после комплексного лечения составил 5 месяцев, максимальный – 15 лет.

В группу сравнения были включены пациентки от 28 до 71 года, средний возраст составил 52,6 (50,3; 54,8) лет, преобладала возрастная категория 50-59 лет – 36,5±2,2%. Молекулярно-биологический подтип РМЖ методом ИГХИ изучался у 61 пациентки: люминальный тип А – 13 (21,3%), люминальный тип В Her2-отрицательный – 16 (26,2%), люминальный тип В Her2-положительный – 12 (19,7%), Her2-позитивный (не люминальный) – 8 (13,1%), тройной негативный – 12 (19,8%). У 16 (18,8%) пациенток метастатический плеврит был выявлен при первичном обращении, у 69 (81,2%) больных метастатический плеврит был диагностирован как продолжение болезни.

Из жалоб, предъявляемых больными, на первом месте была одышка – у 85,2% в исследуемой группе и у 80% в группе сравнения. Кашель отмечался у 46% больных исследуемой группы и 47,1% группы сравнения. Большую часть пациенток исследуемой группы беспокоила общая слабость 80,3%, в группе сравнения этот показатель был несколько ниже – 73%. Боли в грудной клетке на стороне поражения метастатическим плевритом беспокоили 39,3% больных исследуемой группы и 35,3% в группе сравнения. На повышение температуры тела до субфебрильных цифр жаловались 19,6% и 17,6% пациенток в исследуемой

группе и группе сравнения соответственно. Потерю аппетита и веса в большей степени отмечали пациентки исследуемой группы – 41%, в группе сравнения – 23,5%.

Длительность клинических проявлений от момента появления первых жалоб до обращения в РОЦ им. проф. Г.В.Бондаря значительно варьировала и составляла от нескольких недель до более года. Сходность клинической симптоматики метастатического плеврита с другими неспецифическими заболеваниями органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, низкая онконастороженность врачей первичного звена способствовали увеличению интервала до момента установки окончательного диагноза и получения специализированного лечения.

До проведения лечения более чем у половины пациенток исследуемой группы – 77%, преобладала 2 и 3 степень одышки – 42,6% и 34,4% соответственно по шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale). В группе сравнения показатель составил 69,4%, также преобладала 2 и 3 степень одышки 38,8% и 30,6% соответственно, что, безусловно, приводило к ограничению выполнения функциональных обязанностей как для женщин работоспособного возраста.

Рентгенологическая картина чаще всего была представлена субтотальным однородным затемнением легочного поля, на фоне которого практически не визуализировались элементы легочного рисунка, верхняя граница затемнения имела дугообразную форму и располагалась по направлению к наружному отделу легочного поля вниз к срединной линии. Также в случае большого объема жидкости в плевральной полости наблюдался один из важных рентгенологических признаков гидроторакса – смещение тени средостения в контрлатеральную сторону от зоны поражения. В 21 случае (9 пациенток в исследуемой, 12 в группе сравнения) визуализировался паракостальный осумкованный плеврит, рентгенологически представленный однородной тенью с четкими и ровными контурами, широкое основание которой прилегало к задним и боковым отдела грудной клетки, а выпуклые контуры тени выпота были обращены к легочному полю.

Важным условием четкого выполнения стандарта специального лечения злокачественного заболевания является хорошая переносимость всех методов терапии. В процессе проведения химиотерапии оценивались следующие виды токсичности: гематологическая, гастроинтестинальная, печеночная, кардиоваскулярная, кожная. Оценка токсичности химиотерапии проводилась с помощью шкалы по критериям CTCAE v.4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) после каждого цикла химиотерапии. Следует отметить, что проведение СВПХТ характеризовалось более высоким профилем безопасности.

В исследуемой группе после первого курса распределение показателей было более однородным, наблюдались статистически значимо более низкие показатели гематологической, гастроинтестинальной, печеночной, кардиоваскулярной и кожной токсичностей. Также следует отметить, что в исследуемой группе степень токсичности для всех данных не превышала первую, а в группе сравнения мы наблюдали эпизоды лейкопении второй степени.

После второго курса в исследуемой группе также мы наблюдали статистически значимо более низкие показатели гематологической, гастроинтестинальной, печеночной и кожной токсичностей. Значительно различались группы по кардиоваскулярной токсичности ($p<0,05$).Также следует отметить, что в исследуемой группе, как правило, мы наблюдали I степень токсичности и лишь единичные эпизоды II степени, в группе сравнения II степень встречалась значительно чаще, появлялись случаи токсичности III степени. В частности, наблюдались эпизоды лейкопении II-III степени, тромбоцитопении II степени, повышение АЛТ II степени, билирубинемию II степени, тошноту II степени, стоматит II степени, повышение и понижение артериального давления II степени.

Следует отметить, что после третьего курсы химиотерапии в группе сравнения наблюдались проявления стоматита, гастрита и сенсорной неврологической токсичности, чего не было отмечено среди пациенток, получающих курсы СВПХТ. В исследуемой группе наблюдались статистически значимо более низкие показатели гематологической, гастроинтестинальной, кардиоваскулярной, печеночной и кожной токсичностей ($p=0,0003$). Группы различались по наличию сенсорной неврологической токсичности среди пациенток группы сравнения и локальной кожной токсичности в исследуемой группе, что мы объясняли особенностью применения химиопрепаратов таксанового ряда и особенностями селективного внутриартериального введения химиопрепаратов. Применение внутриартериального пути введения приводило к высоким темпам нарастания концентрации препаратов в регионарном кровотоке, проникновению препарата через стенку сосудистого русла, что вызывало локальную кожную токсичность в виде сухого лекарственного эпидермита. Однако, следует отметить, что такие местные нежелательные явления были купированы применением внутриартериальной инфузии лидокаина, местным использованием мазей, содержащих пантенол и не привели к прекращению терапии.

В группе сравнения чаще встречали более выраженные проявления токсичности, соответствующие II степени, в частности, билирубинемию, тошноту, стоматит, аритмию, повышение и понижение артериального давления, нарушение функции сердца, а также алопецию. Возникали случаи фебрильной нейтропении, что потребовало проведения антибактериальной терапии и применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Следует отметить, что в связи с фебрильной нейтропенией очередной курс химиотерапии был отсрочен до восстановления необходимого стабильного абсолютного числа нейтрофилов. Статистически значимая разница наблюдалась для показателей фебрильной нейтропении ($p=0,01$), стоматита ($p=0,02$), гастрита ($p=0,04$), понижения артериального давления ($p=0,05$), нарушения функции сердца ($p=0,003$), алопеции ($p=0,006$).

Для изучения качества жизни пациенток был выбран опросник, разработанный группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака – EORTC QLQ-C30. Анкетирование пациенток проводилось до начала лечения далее после каждого курса химиотерапии. Уже

после проведения первого курса химиотерапии в группах наблюдались следующие изменения: в исследуемой группе статистически значимо отмечалось увеличение физической ($p<0,002$), ролевой ($p<0,01$), эмоциональной ($p<0,004$) и когнитивной ($p<0,00004$) активности. Среди шкал общего качества жизни статистически значимо была менее выражена одышка среди пациенток, получивших один курс СВПХТ ($p<0,002$). В группе сравнения нами были отмечены более выраженные показатели шкал «Тошнота и рвота», «Нарушение сна» и «Потеря аппетита», однако эти показатели не достигли статистически значимо разницы с исследуемой группой.

После проведения второго курса химиотерапии в исследуемой группе продолжали статистически значимо улучшаться показатели шкал «Физическая» ($p<0,001$), «Ролевая» ($p<0,001$), «Эмоциональная» ($p<0,001$) и «Когнитивная активность» ($p<0,001$). Среди симптомных шкал у пациенток исследуемой группы отмечалось уменьшение выраженности показателей «Слабость» ($p<0,001$), «Тошнота и рвота» ($p<0,001$), а также шкалы общего качества жизни «Одышка» ($p<0,001$). В группе сравнения показатели «Боль», «Нарушение сна» и «Потеря аппетита» были выше, однако по-прежнему не достигли статистически значимой разницы с исследуемой группой.

После третьего курса химиотерапии в исследуемой группе обратило на себя внимание статистически значимое повышение показателей всех пяти функциональных шкал: «Физическая» ($p<0,001$), «Ролевая» ($p<0,001$), «Эмоциональная» ($p<0,001$), «Когнитивная» ($p<0,001$) и «Социальная активность» ($p<0,001$). Также отмечалось уменьшение выраженности симптомной шкалы «Слабость» ($p<0,001$), а также шкал общего качества жизни «Одышка» ($p<0,001$) и «Потеря аппетита» ($p<0,007$). В группе сравнения пациентки отмечали более выраженные тошноту и рвоту, также нарушение сна в сравнении с исследуемой группой, однако разница была статистически не значима.

Оценка эффективности химиотерапии проводись по критериям RECIST 1.1. Полный эффект был принят за ликвидацию плеврита и отсутствие накопления жидкости в течении шести месяцев, частичный эффект – уменьшение остаточного количества жидкости не менее чем на 30%, которое не требовало ее эвакуации и не оказывало влияние на качество жизни, прогрессирование – увеличение количества жидкости, появление других отдаленных метастазов. В результате проведенного лечения – в исследуемой группе полный эффект (Complete Response – CR) был достигнут у 16 (26,2±1,6%) пациенток, частичный эффект (Partial Response – PR) – 14 (22,9±1,4%), стабилизация (Stable Disease – SD) – 24 (39,3±1,3%), прогрессия (Progressive Disease – PD) – 7 (11,5±1,1%). В группе сравнения после проведения 3-6 курсов системной химиотерапии в сочетании с 1-3 курсами плевродеза были получены следующие результаты: полный эффект – 10 (11,8±1,5%) пациенток, частичный – 24 (28,2±1,9%), стабилизация – 20 (23,5±1,9%), прогрессия – 31 (36,5±1,2%). Различия между группами были статистически значимы ($p=0,005$).

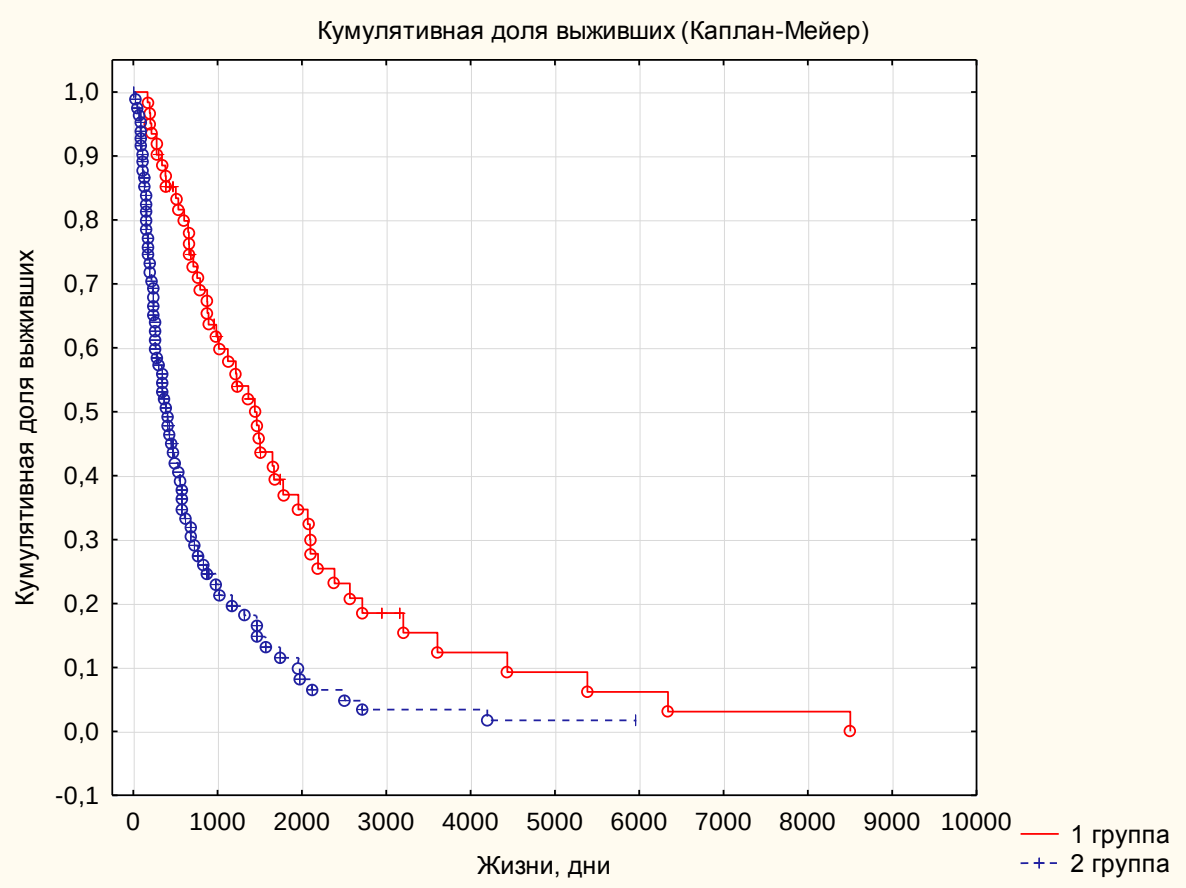

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессии в исследуемой группе и группе сравнения

Результаты исследования показали, что СВПХТ позволяет достичь повышения ВПБ и ОВ. В первый год наблюдения доля выживших без прогрессии в исследуемой группе составила 88,4±0,04%. В группе сравнения доля пациенток без прогрессирования на первом году наблюдения была значительно ниже и составила 53,2±0,06%. На третьем году наблюдения в исследуемой группе кумулятивная доля пациенток без прогрессирования составила 72,8±0,06% данный показатель значительно выше чем в группе сравнения, где он составил 30,2±0,05%, такая же тенденция сохранялась на всем периоде наблюдения (Рис. 1).

Средняя продолжительность жизни пациенток, которые получали курсы СВПХТ, составила 75,6 (27,6; 102) мес., этот показатель был значительно ниже в группе сравнения и составил 43,2 (10,8; 56,4) мес. Анализ ОВ по методу Каплана-Майера показал, что ОВ в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ОВ группы сравнения (Рис. 2). Данные подтвердились четырьмя тестами: Критерий Гехана-Вилкоксона = 3,75, p = 0,00018, F-Критерий Кокса = 1,53, p = 0,01071, Лог-Ранговый критерий = -3,45, p = 0,00056, Критерий Кокса-Ментела = 3,43, p = 0,00063.

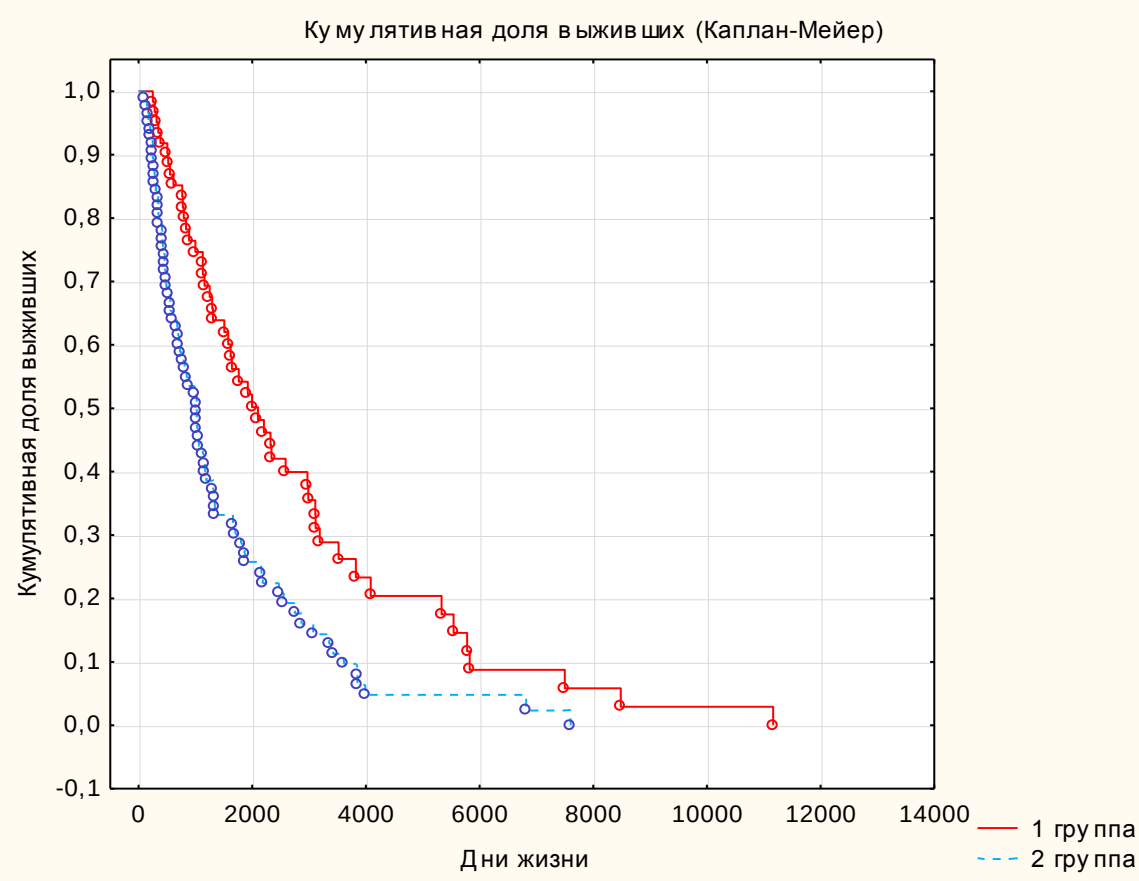

Рисунок 2. Общая выживаемость исследуемой группы и группы сравнения

ВЫВОДЫ

Диссертационное исследование позволяет оптимизировать диагностику и лечение одной из наиболее тяжело курируемых групп пациенток – больных с РМЖ, осложненным метастатическим плевритом. Предложен новый подход в лечении, который позволяет персонифицировать лекарственную терапию в зависимости от характера и объема поражения плевры.

1. Полученные данные результатов лечения больных РМЖ, осложненным метастатическим плевритом, подтвердили, что применение стандартных методов лечения (системная ПХТ и плевродез) не улучшает отдаленных результатов по сравнению с литературными данными, выживаемость без прогрессии составила 5,8±1,1 мес., общая выживаемость – 13,4±0,8 мес., накопление экссудата происходило в течение 13,8 (5,2; 20,8) дней.

2. Впервые в клинической практике, предложен метод, позволяющий оценить характер и объем поражения плевральной полости у больных РЖМ, осложненным метастатическим плевритом (патент Украины № 141894 27.04.2020). У 41 (67,2%) пациентки выявлено поражение париетальной плевры, у 7 (11,5%) – висцеральной плевры, у 13 (21,3%) – сочетанное поражение, что позволило персонифицировать протокол дальнейшего лечения.

3. Впервые в лечебной практике разработана клинически-ориентированная классификация использования методов лечения у больных РМЖ, осложненным метастатическим плевритом, в зависимости от характера и объема поражения

плевры. Включение СВПХТ у больных с поражением париетальной плевры (n=41) позволило стабилизировать накопление патологического экссудата (Stable Disease – SD) у 24 (39,3±1,3%) пациенток, получить полный ответ (Complete Response – CR) был достигнут у 16 (26,2±1,6%) пациенток, частичный эффект (Partial Response – PR) – 14 (22,9±1,4%), продолжение накопления экссудата (Progressive Disease – PD) – 7 (11,5±1,1%). Использование системной ПХТ в группе сравнения позволило получить полный эффект – 10 (11,8±1,5%) пациенток, частичный – 24 (28,2±1,9%), стабилизация – 20 (23,5±1,9%), прогрессия – 31 (36,5±1,2%).

4. СВПХТ обладает высоким профилем безопасности. В группе СВПХТ нежелательные явления статистически значимо наблюдались реже и были менее выражены. В исследуемой группе наблюдались статистически значимо более низкие показатели гематологической 24,6% (группа сравнения 41,3%), гастроинтестинальной 26,5% (группа сравнения 53,0%), кардиоваскулярной 32,7% (группа сравнения 49,4%), печеночной 9,8% (группа сравнения 41,8%) и кожной 36,0% (группа сравнения 62,4%) токсичностей (p=0,0003). Лабораторные показатели в исследуемой группе были более однородными, о чем говорят малые показатели коэффициента вариабельности: гемоглобин 5,8 и 10,5 для группы сравнения, АСТ (30,7 – исследуемая группа, 47,6 – группа сравнения), систолическое артериальное давление (11,3 – исследуемая группа, 19,3 – группа сравнения), диастолическое артериальное давление (11,3 – исследуемая группа, 12,9 – группа сравнения). Группы различались по наличию сенсорной неврологической токсичности среди пациенток группы сравнения и локальной кожной токсичности в исследуемой группе, что мы объясняли особенностью применения химиопрепаратов таксанового ряда и особенностей селективного внутриартериального введения химиопрепаратов. В группе сравнения статистически значимо чаще встречали более выраженные проявления токсичности, соответствующие II – III степени, в частности, билирубинемию, тошноту, стоматит, аритмию, повышение и понижение артериального давления, нарушение функции сердца, а также алопецию. Следует отметить, что в связи с фебрильной нейтропенией у 6 (7,1%) пациенток группы сравнения очередной курс химиотерапии был отсрочен до восстановления необходимого стабильного абсолютного числа нейтрофилов. В исследуемой группе случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Статистически значимая разница наблюдалась для показателей фебрильной нейтропении – 7% (p=0,01), стоматита – 11,8% (p=0,02), гастрита – 4,7% (p=0,04), понижения артериального давления – 18,8% (p=0,05), нарушения функции сердца – 23,5% (p=0,003), 62,4% аллопеции (p=0,006).

5. СВПХТ позволяет достичь высоких показателей качества жизни, повышая комплаенс специализированного лечения. СВПХТ статистически значимо повышала показатели функциональных шкал, уменьшала выраженность симптомных шкал и шкал общего качества жизни, что коррелировало и с лучшими показателями лечения. При анализе Т критерия Вилкоксона в группе с СВПХТ статистически значимо повысились показатели всех пяти функциональных шкал: «Физическая» 66,2 (64,27; 68,02) (p<0,001), «Ролевая»

62,9 (61,44; 64,30) (p<0,001), «Эмоциональная» 65,7 (63,13; 68,18) (p<0,001), «Когнитивная» 62,4 (60,91; 63,85) (p<0,001) и «Социальная активность» 65,8 (63,70; 67,94) (p<0,001), уменьшение выраженности симптомной шкалы «Слабость» 45,3 (43,12; 47,53) (p<0,001), а также шкал общего качества жизни «Одышка» 39,7 (36,11; 43,23) (p<0,001) и «Потеря аппетита» 21,6 (17,72; 25,40) (p<0,007). В группе сравнения мы наблюдали значительно низкое качество жизни. Показатели шкал «Физическая» 54,0 (52,66; 55,34), «Эмоциональная» 52,2 (50,46; 54,01) (p=0,01), и «Социальная активность» 55,0 (53,65; 56,35) (p=0,0005), незначительно возросли, в отличие от шкалы «Когнитивная» 55,7 (54,13; 57,16) (p=0,09) и «Ролевая активность» 56,4 (54,87; 57,84) (p=0,8), чьи показатели к окончанию курсов химиотерапии так и не достигли своих значений до начала специализированного лечения. По шкалам общего качества жизни значимо снизился только показатель «Одышка» 52,7 (50,67; 54,74), однако не достиг показателя исследуемой группы 39,7 (36,11;43,23). Показатель «Боль» 21,1 (17,23; 25,00) статистически значимо не изменился (p=0,02). А показатели «Слабость» 52,2 (50,92; 53,44) и «Потеря аппетита» 27,8 (24,43; 31,22) за период лечения возросли.

6. Использование СВПХТ в комплексном лечении больных РМЖ, осложненном метастатическим плевритом, позволило достичь повышения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

В первый год наблюдения ВБП в исследуемой группе составила 88,4±0,04% в группе сравнения – 53,2±0,06%. Трехлетняя ВБП в исследуемой группе составила 72,8±0,06%, в группе сравнения – 30,2±0,05%, пятилетняя в исследуемой группе – 47,8±0,07, в группе сравнения – 15,4±0,04%. Средняя ВБП в исследуемой группе – 22,5 (13,3; 26,4) мес., в группе сравнения – 13,4 (6,2; 16,4) мес. Анализ ВБП по методу Каплана-Майера показал что ВБП в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ВБП в группе сравнения. Данные подтверждены пятью тестами: критерий Гехана-Вилкоксона = 5,49089, p = ,00000, критерий Вилкоксона-Пето – 5,48706, p = ,00000, F-Критерий Кокса 1,745506, p = ,0013, Лог-Ранговый критерий = -4,79751, p = ,00000, Критерий Кокса-Ментела = 4,931433, p = 0,00000. Показатели ОВ также были выше в группе пациенток с внутриартериальным путем введения химиопрепаратов. Одногодичная ОВ в группе исследования составила 100±0,0001%, в группе сравнения 89,3±0,001%. Трехлетняя ОВ в исследуемой группе – 83,4±0,05%, в группе сравнения – 60,2±0,05%. Пятилетняя ОВ в исследуемой группе 61,9±0,06%, в группе сравнения значительно ниже – 32,9±0,05%. Средняя продолжительность жизни пациенток, которые получали курсы СВПХТ, составила 75,6 (27,6; 102) мес., этот показатель был значительно ниже в группе сравнения и составил 43,2 (10,8; 56,4) мес. Анализ ОВ по методу Каплана-Майера показал, что ОВ в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ОВ группы сравнения. Данные подтверждены четырьмя тестами: Критерий Гехана-Вилкоксона = 3,75, p = 0,00018, F-Критерий Кокса = 1,53, p = 0,01071, Лог-Ранговый критерий = -3,45, p = 0,00056, Критерий Кокса-Ментела = 3,43, p = 0,00063.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дифференциальная диагностика метастатических плевритов, визуализация метастатического поражения плевры осуществляется посредством видеоторакоскопии.

2. С целью повышения эффективности полихимиотерапии, рекомендовано выполнение биопсии метастатических очагов плевры с последующим ИГХИ для определения молекулярно-биологического подтипа опухоли и персонификации лекарственной терапии.

3. Висцеральную плевру кровоснабжают бронхиальные и легочные артерии, не входящие в систему внутренней грудной артерии. Использование способа СВПХТ посредством катетеризации внутренней грудной артерии при поражении метастатическим процессом только висцеральной плевры не эффективно, в виду того, что инфузия химиопрепарата проводится в бассейне другой артерии. Таким образом, проведение СВПХТ в плане лечения метастатического плеврита при РМЖ является целесообразным при изменении париетального либо сочетанного поражения плевры.

4. При проведении СВПХТ с целью обеспечения высокого профиля безопасности необходимо соблюдать временной режим длительной инфузии химиопрепаратов, проводить сопроводительную терапию.

5. При тщательной оценке показаний и противопоказаний, правильном выполнении манипуляций риск осложнений минимален, что характеризует СВПХТ как безопасный и высокоэффективный метод лечения метастатических плевритов при РМЖ.

6. Разработанный алгоритм лечения метастатических плевритов при РМЖ обеспечивает высокий профиль безопасности, позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Повышение эффективности назначения наркотических анальгетиков при лечении хронического болевого синдрома [Текст] / И. Е. Седаков, Д. А. Шкарбун, Н. И. Стеценко, В. В. Фролков, Я. В. Садрицкая // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 1 (24). – С. 10 – 14. Соискателем описан подбор оптимальных доз наркотических препаратов.

2. Многоликий рак молочной железы: от внутриопухолевой гетерогенности до изменения иммунофенотипа опухоли [Текст] / И. Е. Седаков, В. Н. Смирнов, А. В. Мотрий, Т. Л. Скочиляс, Я. В. Садрицкая, М. О. Мотрий // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 2 (25). – С. 58 – 62. Соискателем писаны схемы проведения химиотерапии у данной категории пациентов.

3. Профиль пациентов и латерализация при трижды негативном раке молочной железы начальной стадии [Текст] / И. Е. Седаков, Е. В. Бутенко, Я. В. Садрицкая, В. В. Фролков, А. В. Бондарь // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 3 (26). – С. 110 – 114. Соискатель предоставила истории болезни пациентов.

4. Седаков, И. Е. Метастатические плевриты при раке молочной железы: патогенез и варианты паллиативного лечения [Текст] / И. Е. Седаков, Я. В. Садрицкая, А. В. Рогалев // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 4 (27). – С. 132 – 137. Соискателем проанализированы литературные данные о лечении метастатических плевритов.

5. Паллиативная внутриартериальная химиотерапия метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, В. Н. Смирнов, Е. В. Бутенко, А. В. Рогалев, Я. В. Садрицкая, А. В. Делегойдина // Новообразование. – 2020. – Т. 12, № 1 (28). – С. 11 – 16. Соискателем описана методика селективной внутриартериальной химиотерапии, подбор схем, результаты лечения.

6. Анализ побочных эффектов селективной внутриартериальной и системной полихимиотерапии метастатического плеврита при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Е. В. Бутенко, Я. В. Садрицкая, В. Н. Смирнов, А. В. Рогалев, О. В. Колычева // Новообразование. – 2021. – Т. 13, № 2 (33). – С. 71 – 74. Соискателем проанализирован профиль безопасности проводимого лечения.

7. Спосіб лікування метастатичного плевриту при захворюванні на рак молочної залози [Текст] : пат. 141894 UA Україна : МПК (2020.01) A61 M 5/14 (2006.01), A 61 P 31/00, A 61 P 35/04 (2006.01) / Сєдаков І. Є. (UA), Садрицька Я. В. (UA); заявник та патентовласник Сєдаков І. Є. – № u 2019 11531 ; заявл. 29.11.2019 ; опубл. 27.04.2020, Бюл. № 8. – 4 с.

8. Садрицкая, Я. В. Профиль и латерализация трижды негативного рака молочной железы начальной стадии [Текст] / Я. В. Садрицкая, В. В. Фролков // «Актуальные проблемы клинической и теоретической медицины»: сб. материалов 81-го Международного медицинского конгресса молодых ученых, г. Донецк. – Донецк, 2019. – С. 333 – 334.

9. Повышение эффективности назначения наркотических анальгетиков при лечении хронического болевого синдрома [Текст] / И. Е. Седаков, Д. А. Шкарбун, И. Н. Стеценко, В. В. Фролков, Я. В. Садрицкая // X съезд онкологов России (17 – 19 апреля 2019 г). – Тезисы. – Нижний Новгород. – 2019. – С. 129.

10. Седаков, И. Е. Влияние экспрессии андрогеновых рецепторов на прогноз при раке молочной [Текст] / И. Е. Седаков, Я. В. Садрицкая, В. В. Фролков // X съезд онкологов России (17 – 19 апреля 2019 г). – Тезисы. – Нижний Новгород. – 2019. – С. 132.

11. Непосредственные результаты лечения метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, А. Ю. Попович, Е. В. Бутенко, Я. В. Садрицкая, В. Н. Смирнов, А. В. Рогалев, О. В. Колычева, А. В. Делегойдина // Евразийский онкологический журнал (23 – 25 апреля 2020 г.). – Приложение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 454.

12. Объективизация оценки эффективности неоадъювантной полихимиотерапии у больных трижды негативным раком молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Б. А. Богданов, В. Н. Смирнов, А. В. Мотрий, А. А. Рашевская, А. А. Тарасов, Г. В. Болобан, О. В. Колычева, Я. В. Садрицкая // Евразийский онкологический журнал (23 – 25 апреля 2020 г.). – Приложение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 457.

13. Непосредственные результаты лечения метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Е. Ю. Бутенко, Я. В. Садрицкая, В. Н. Смирнов, А. В. Рогалев, О. В. Колычева, А. В. Делегойдина // «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» : сб. тезисов 111 Ежегодной международной конференции, посвященной памяти акад. Г.В.Бондаря (29 – 30 апреля 2020 г.). – Донецк, 2020. – С. 6.

14. Оценка токсичности регионарной и системной химиотерапии метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Я. В. Садрицкая, Е. В. Бутенко, А. В. Рогалев, А. В. Делегойдина // «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» : сб. тезисов 111 Ежегодной международной конференции, посвященной памяти акад. Г.В.Бондаря (29 – 30 апреля 2020 г.). – Донецк, 2020. – С. 29.

15. Объективизация оценки эффективности неоадъювантной полихимиотерапии у больных трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) [Текст] / Б. А. Богданов, В. Н. Смирнов, А. В. Мотрий, А. А. Рашевская, А. А. Тарасов, Г. В. Болобан, О. В. Колычева, Я. В. Садрицкая // «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» : сб. тезисов 111 Ежегодной международной конференции, посвященной памяти акад. Г.В.Бондаря (29 – 30 апреля 2020 г.). – Донецк, 2020. – С. 29 – 30.

16. Гастроинтестинальная токсичность регионарной и системной химиотерапии метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Е. Ю. Бутенко, Я. В. Садрицкая, А. В. Рогалев, В.Н. Смирнов // Университетская клиника. – «Наука побеждать … болезнь» : материалы IV Международного медицинского форума Донбасса (12-13 ноября 2020 г., Донецк). – Донецк, 2020. – Приложение. – С. 460.

17. Гематологическая токсичность регионарной и системной химиотерапии метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Я. В. Садрицкая, Е. В. Бутенко, А. В. Рогалев, В.Н. Смирнов // «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций» : сб. тезисов 1У Ежегодной международной online-конференции, посвященной памяти акад. Г.В.Бондаря (22 – 23 апреля 2021 г.). – Донецк, 2021. – С. 18.

18. Гепатотоксичность селективной внутриартериальной и системной полихимиотерапии метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Я. В. Садрицкая, Е. В. Бутенко, А. В. Рогалев, В. Н. Смирнов // УII Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи 2021» (21 – 27 июня 2021 г.) : Тезисы. – СПб: АННМО «Вопросы онкологии», 2021. – С. 317.

19. Садрицкая, Я. В. Селективная внутриартериальная полихимиотерапия метастатических плевритов при раке молочной железы [Текст] / Я. В. Садрицкая // «Молодые ученые – медицине» : Материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием (21 мая 2021 г.). – Владикавказ, 2021. – С. 95 – 100.

20. Седаков, И. Е. Клинический случай лечения первично-множественных опухолей молочных желез [Текст] / И. Е. Седаков, А. В. Рогалев, Я. В. Садрицкая // Новообразование. – 2021. – Т. 13, № 2 (33). – С. 96 – 98.

21. Андрогены и рак молочной железы: что мы знаем? [Текст] / И. Е. Седаков, А. В. Рогалев, Я. В. Садрицкая, И. Н. Стеценко // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 2 (25). – С. 63 – 67.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСЛ – аспартатаминотрансфераза
ВБП – выживаемость без прогрессии
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
ИА – ингибиторы ароматазы
ИГХИ – иммуногистохимическое исследование
ОВ – общая выживаемость
РМЖ – рак молочной железы
СВПХТ – селективная внутриартериальная полихимиотерапия
ЩФ – щелочная фосфатаза
MRC – Medical Research Council Dyspnea Scale
CTCAE v. 4.03 – Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR – Complete Response
EORTC QLQ-C30 – Европейская организация исследования и лечения рака Quality of Life Study Group
PR – Partial Response
SD – Stable Disease
PD – Progressive Disease