

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

Диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Седаков Игорь Евгеньевич

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими экземплярами.
которые были представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 01.011.03
Золотухин С.Э.

Донецк – 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5-15
РАЗДЕЛ 1. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ (обзор литературы).....	16-52
1.1 Эпидемиология рака молочной железы.....	16-18
1.2. Современные представления о раке молочной железы.....	18-20
1.3.Исторические аспекты развития методов лечения рака молочной железы.....	20-26
1.4.«Естественная история» роста рака молочной железы.....	27-31
1.5.Метастатические плевриты. Особенности патогенеза.....	31-36
1.6. Клинические проявления и качество жизни. Способы лечения метастатических плевритов.....	36-41
1.7.Внутриартериальная химиотерапия: от первого введения до наших дней.....	41-50
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОК.....	51-83
2.1. Структура исследования.....	51-54
2.2. Общая характеристика больных, получавших селективную внутриартериальную полихимиотерапию.....	54-56
2.3. Общая характеристика больных, получавших внутривенную полихимиотерапию.....	56-59
2.4. Объективные, инструментальные и лабораторные методы исследования.....	60-64
2.5. Цитологические и патогистологические методы исследования.....	64-74
2.6. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов опухолей молочной железы.....	74-78
2.7. Статистические методы.....	78-79

2.8 Принципы лечения.....	79
2.9. Оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов проводимого комплексного лечения.....	80-81
РАЗДЕЛ 3. ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ СХЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПЛЕВРИТОМ.....	82-90
РАЗДЕЛ 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ СЕЛЕКТИВНУЮ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ.....	91-109
4.1 Общая характеристика больных исследуемой группы.....	91-99
4.2. Особенности проведения селективной внутриартериальной полихимиотерапии	99-103
4.3. Анализ токсичности селективной внутриартериальной полихимиотерапии и особенности сопроводительной терапии.....	103-109
РАЗДЕЛ 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ СИСТЕМНУЮ ВНУТРИВЕННУЮ ПОЛИХИМИОТРАПИЮ.....	110-125
4.1 Общая характеристика больных группы сравнения.....	112-118
4.2. План лечения пациенток группы сравнения	118
4.3. Особенности проведения системной полихимиотерапии.....	118-125
РАЗДЕЛ 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ	126-135
РАЗДЕЛ 7. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ....	136-153
7.1. Функциональный статус ECOG.....	136-137

7.2. Динамика метастатического плеврита.....	138-139
7.3. Динамика одышки	139-140
7.4. Оценка эффективности по шкале RECIST.....	140-141
7.5. Профиль безопасности.....	142-150
7.6. Качество жизни.....	151-153
РАЗДЕЛ 8. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ.....	154-163
8.1. Анализ безрецидивной выживаемости.....	154-159
8.2 Анализ общей выживаемости.....	159-163
РАЗДЕЛ 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ. ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПЛЕВРИТА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	164-179
ВЫВОДЫ.....	180-183
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	184
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	185-186
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	187-201

ВВЕДЕНИЕ

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 РМЖ 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[40]. 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 [82].

При анализе статистики распространенность РМЖ в Российской Федерации (РФ) продолжает увеличиваться, составляя 471,5 на 100 000 населения в 2018г., 489,8 в 2019г. и 500,5 в 2020г. РМЖ в 2020г. занял первое место в РФ в структуре онкологической патологии, составив 18,5% [11]. По данным мировой статистики в 2020г. РМЖ также лидировал среди новых случаев онкопатологии в общей структуре и составил 11,7%, опередив рак легкого [82].

Ведущей локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости в Донецкой Народной Республике также является молочная железа – 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[25], 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 – IV стадии онкологического процесса. Метастатический плеврит является одним из наиболее тяжелых осложнений злокачественных новообразований. Среди всех плевральных выпотов метастатические составляют 15-20% [49]. По частоте развития метастатических плевритов РМЖ находится на втором месте (48%), незначительно уступая раку легкого (50%) [22].

Однако обратившись к электронно-поисковой системе PubMed с запросом «метастатический плеврит при РМЖ», ресурс находит всего 30 источников за весь период с 1965 по 2022гг. и всего 2 публикации за последние 5 лет.

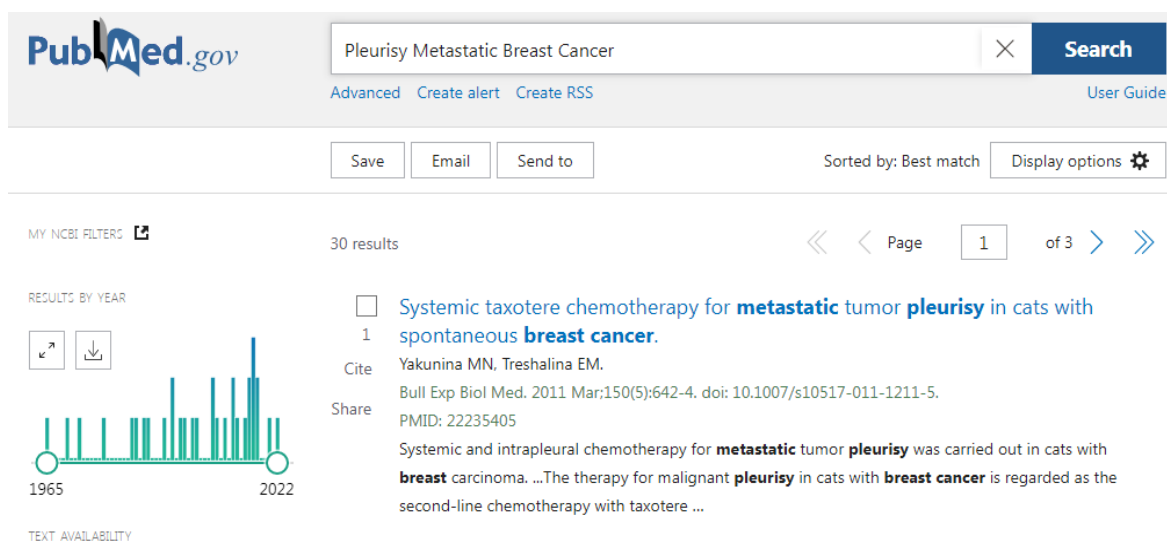


Рис. 1. Статистика публикаций по теме «метастатический плеврит при раке молочной железы» в электронно-поисковой системе PubMed

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 [8] 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 с эвакуацией жидкости до плевродезов и плеврэктомий.

Применение плевродеза с использованием цитостатиков, склерозантов, тетрациклина, эритромицина, нитрата серебра [84; 102], интерлейкина-2, интерферонов, культуры *Corynebacterium parvum*, ОК 432, радионуклидов золота, фосфора, йода [22], 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 [22].

Однако использование всех вышеперечисленных методов лечения позволяет достичь весьма скромных 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 катетеризиро-

ванные 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 [29]. 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 [47,90,106, 107]. Необходимо отметить, что в литературе представлены исследования внутриартериальной химиотерапии именно местно-распространенного РМЖ, продемонстрировавшие высокий местный контроль [65, 74,89,91,114].

Однако не встречается сообщений о применении внутриартериальной химиотерапии при лечении метастатических плевритов при РМЖ.

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 схему комплексного лечения больных РМЖ, осложненным метастатическим плевритом, обеспечивающую улучшение ближайших и отдаленных результатов, повышение качества жизни, посредством включения в план лечебных мероприятий 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, осложненным 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 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 21.01.20г.; 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 ВHer2 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 09.06.20 г., Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ лечения метастатического поражения париетальной плевры при люминальном В Her2 негативном 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 – ассоциированного 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 сочетанного поражения, 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 листков плевры, позволяет морфологически и иммуногистохимически подтвердить вторичные изменения, ангиохроматография дает возможность визуализировать зоны перфузии.

4.Применение СВПХТ в лечении РМЖ, осложненного метастатическим плевритом, 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 08.09.2022 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 2020 г.), 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 2020г.), 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 ра-

диологов, 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 2022г.).

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 изложены кириллицей, 79 – латиницей, и занимает 15 страниц.

Автор считает своим долгом выразить благодарность научному руководителю, профессору, главному внештатному онкологу Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики Игорю Евгеньевичу Седакову, всем сотрудникам Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В.Бондаря и кафедре онкологии и радиологии им.акад. Г.В.Бондаря ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», совместные разработки с которыми явились основанием для данной работы.

РАЗДЕЛ 1

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

(Обзор литературы)

1.1. Эпидемиология рака молочной железы

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. Согласно статистике, у 1 из 8 женщин в течение жизни будет диагностирован РМЖ [40].

По данным, представленным в 2016 г. на Ежегодной конференции ASCO, в США не менее чем у 20% пациенток диагноз РМЖ был установлен до 50 лет. Это приводит к 50 000 новых случаев рака 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. [63]

В общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России за 2017г. РМЖ находится на втором месте после рака легкого, составляя 11,5%, являясь для женского населения ведущей онкологической патологией – 21,1%. При анализе динамики заболеваемости отмечается неутешительная тенденция роста. Прирост заболеваемости с 2007 по 2017г. составил 33,4%, а среднегодовой темп прироста – 2,82%. Наибольший удельный вес заболеваемости РМЖ составил 32,4% в возрастной категории 40-44 г. [11]. Преобладание пациенток молодого возраста с данной патологией встречается также и в других регионах, например, в странах Африки и Среднего Востока, где средний возраст больных РМЖ не превышает 50 лет. [88]

При анализе статистики распространенность РМЖ в РФ продолжает увеличиваться, составляя 471,5 на 100 000 населения в 2018г., 489,8 в 2019г. и 500,5 в 2020г. РМЖ в 2020г. занял первое место в РФ в структуре онкологической патологии, составив 18,5% [9]. По данным мировой статистики в 2020г.

РМЖ также лидировал среди новых случаев онкопатологии в общей структуре и составил 11,7%, опередив рак легкого. [82]

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 и экономического значения. Благодаря развитию программ маммографического скрининга, мы стали чаще диагностировать РМЖ еще на доклиническом этапе, что позволяет раньше начать специализированное лечение и получить высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости. В обзоре рандомизированных и контролируемых испытаний маммографии указывается на 20%-ное снижение смертности от РМЖ у женщин в возрастной категории от 50 до 70 лет. [30]

РМЖ относится к опухолям визуальной локализации, что подразумевает, что внимательное отношение к себе и своим близким поможет на ранних стадиях выявить патологию, однако несмотря на привлечение пациенток в скрининговые программы и профилактические осмотры, все же значительная доля пациентов поступают в специализированные учреждения, находясь уже на III – IV стадии онкологического процесса. Однако наблюдается и положительная динамика. В РФ удельный вес больных РМЖ с опухолевым процессом III стадии от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в 2017 г. составил 21,6%, снизившись на 4,7% по сравнению с показателем 2007 г. Удельный вес пациенток с IV стадией в 2017г. составил 29,5%, также снизившись по сравнению с показателем 2007г. на 7,3%. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза РМЖ за период с 2007 по 2017 гг., снизилась с 10,1% до 6%. [11] В 2019г. РМЖ в поздних стадиях был выявлен в 27,7%, этот показатель остался без динамики и в 2020г. [9]

Ведущей локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости в Донецкой Народной Республике также является молочная железа - 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. [25] Данные соотносятся со структурой в РФ: в возрастной группе 30-59 лет наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы 16,4%, среди лиц пожилого возраста (60 лет и старше) занимает третье место 9,8%, уступая опухолям кожи с меланомой -17%, а также опухолям трахеи, бронхов и легких – 10,2% [9]

1.2.Современные представления о раке молочной железы

В течение последних десятилетий представления о РМЖ глобально изменились. На смену привычным в онкологии нозологическим единицам пришли молекулярно-биологические подтипы, которые, несмотря на формальную принадлежность к одному и тому же заболеванию, фактически представляют собой самостоятельные патологические состояния с уникальными характеристиками. Одна из причин указанного разнообразия кроется в гетерогенности самой микроскопической структуры РМЖ [122].

Впервые неоднородность клеток по форме и морфологии в пределах одной опухоли была описана еще Рудольфом Вирховым в XIX веке [126]. Со времен Вирхова представления о феномене внутриопухолевой гетерогенности значительно расширились. На сегодняшний день под опухолевой гетерогенностью понимают совокупность фенотипических, генетических, эпигенетических и других характеристик, демонстрирующих меж и/или внутриопухолевые различия, и присущих отдельным клеткам или популяциям клеток [103,127]. Механизмы формирования такой неоднородности до конца не известны. Считается, что внутриопухолевое разнообразие развивается либо из-за генетических (эпигенетических) нарушений в самих опухолевых клетках, либо под влиянием

опухолевого микроокружения, либо на фоне взаимодействия этих факторов [93].

Наиболее изучена внутриопухолевая гетерогенность при РМЖ. Для опухолей молочной железы описано внутриопухолевое кариотипическое разнообразие, аллельный имбаланс различной природы, а также наличие субпопуляций клеток с различной чувствительностью к терапии [80,86].

Первая молекулярно-генетическая онкологическая классификация, построенная не на основе клинико-анатомической и морфологической гетерогенности опухолевых клеток, а по признаку их молекулярно-генетической гетерогенности была создана в 2000г. с помощью кластерного анализа 465 генов, которые координировались в гибридизационных пробах 8102 мРНК и образовали 5 различных молекулярных подтипов РМЖ. Последние разделились на две подгруппы с положительным статусом рецепторов эстрогенов (ER), формирующих люминальный А и люминальный В подтипы, одну подгруппу с амплификацией гена второго рецептора эпидермального фактора роста - HER/2-neu (HER/2 позитивная подгруппа) и одну подгруппу базального типа РМЖ, характеризующуюся отсутствием экспрессии ER и HER/2-neu при отсутствии амплификации соответствующих кодирующих генов. Еще одна подгруппа обозначена как неклассифицируемый РМЖ. [119]

На сегодняшний день мы четко знаем, что РМЖ – заболевание гетерогенное, с разными патогенетическими путями развития, включающее в себя несколько уникальных и различных подтипов. [33,38]

Вся работа клинического онколога начинается с морфологического заключения о природе опухоли и ее биологических характеристиках. Уточнение молекулярно-биологических и патогенетических характеристик позволяет ближе подойти к индивидуализации системной терапии и в ряде случаев отказаться от заведомо неэффективного, токсичного и дорогостоящего лечения. [34]

С клинической точки зрения важнейшие биологические отличия между разными подтипами РМЖ отражает экспрессия канонических биомаркеров:

рецепторов эстрогенов, прогестерона и рецептора эпидермального фактора роста. Определение которых по рекомендациям American Society of Clinical Oncology 2007 года стало необходимым. В 2009 г. была предложена упрощенная суррогатная модель молекулярно-генетической классификации рака молочной железы, основанная на показателях экспрессии ER , рецепторов прогестерона (PR), HER/2-neu и уровня пролиферативной активности Ki67. [13]

В целом больные с опухолями, экспрессирующими ER и PR, являются кандидатами на проведение гормонотерапии, в то время как пациенткам, экспрессирующим HER2, показана анти-HER2-терапия. Больные с опухолями, не экспрессирующими три указанных маркера, – трижды негативными, являются кандидатами для химиотерапии.

Полноценная трактовка опухолевого фенотипа позволяет максимально индивидуализировать лечебную тактику. В большинстве фундаментальных работ последних десятилетий было убедительно показано, что максимально положительный эффект дает комбинированный либо комплексный вариант терапии. Данный факт, безусловно, не мог не повлиять на изменение идеологии хирургических подходов в лечении рака данной локализации.

1.3.Исторические аспекты развития методов лечения рака молочной железы

История хирургии РМЖ прошла долгий путь от разгромных, поистине калечащих операций, до органносохранной и пластической хирургии. В 1891–1894 гг. W. Halsted и W. Meyer представили результаты предложенного ими хирургического вмешательства, включавшего удаление молочной железы вместе с грудными мышцами и лимфатическим узлами трех уровней. Так возникла, а затем сформировалась классическая операция по Холстеду—Мейеру, которая на протяжении более 100 лет оставалась основной в хирургическом лечении больных раком молочной железы большинства стадий [45].

В 1898 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант модифицированной радикальной операции, который предусматривал сохранение большой грудной мышцы с пересечением и удалением малой грудной мышцы, что позволяло легче удалить все три уровня подмышечной клетчатки с лимфатическими узлами в едином блоке. При изучении отдаленных результатов было установлено, что они оказались идентичными и сравнимыми с операцией Холстеда. Преимуществами этой модификации считают лучшее заживление раны, незначительное число послеоперационных осложнений и лучшие косметические, а также функциональные результаты [6,17,45].

Следующим этапом в развитии модифицированных операций было удаление лимфатических узлов I–II уровня в едином блоке с молочной железой с сохранением обеих грудных мышц, предложенное J. Madden (1965). Собственно, именно этот тип хирургического вмешательства стал прообразом современной операции с сохранением обеих грудных мышц. Начиная с 90-х годов, модифицированный вариант радикальной мастэктомии с сохранением большой и малой грудных мышц являлся стандартом оперативных пособий при всех стадиях РМЖ [6] до недавнего времени.

Еще одним важным событием в истории хирургического лечения следует считать появление в 70–80-е годы прошлого столетия так называемой органосохраняющей операции, которую первоначально выполняли в объеме квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией лимфатических узлов I–III уровней и последующим проведением лучевой терапии [2,35,36]. Эта возможность появилась с введением маммологического скрининга, что привело к существенному увеличению среди впервые выявленных случаев заболевания «раннего» РМЖ. Привлекательность методики состояла в том, что сохранялась часть молочной железы без ущерба для радикализма, но с несравненно более высоким косметическим результатом. Нюансом лечебной тактики являлось обязательное облучение остаточной части органа в целях максимального контроля локального рецидивирования.

В течение последних лет произошли преобразования, направленные на повышение безопасности больных, были разработаны более щадящие консервативные методики лечения больных с РМЖ. Эти веяния коснулись и лучевой терапии. Наряду с традиционным планированием на сегодняшний день широко применяются «boost» – дополнительное прицельное облучение, трехмерная конформная лучевая терапия, IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности). Лучевая терапия используется и во время операционного вмешательства – молочная железа облучается частично (дистанционная, интраоперационная брахитерапия). Комбинированные методики (оперативное лечение + лучевая терапия) позволяют добиться благоприятных отдаленных результатов лечения и хорошего косметического эффекта [64].

Появление эндокринной терапии принято ассоциировать с именем британского хирурга G.T. Beatson, впервые выполнившего овариоэктомию пациентке с РМЖ и таким образом достигшего ремиссии заболевания. В 1952 году Чарльз Хаггинс начал удалять надпочечники, чтобы лишить опухоль доступа к эстрогену. А Рольф Леффт и Херберт Оливеркун удаляли также гипофиз – еще один источник, стимулирующий выработку эстрогена.

История развития гормональной терапии отражает постепенное внедрение более простых и менее агрессивных методов лечения. Так, ингибиторы ароматазы (ИА) заменили собой адреналэктомию, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ) – овариоэктомию, антиэстрогены заменили эстрогены у больных в менопаузе, а прогестины – отчасти андрогены. Значительно изменилось отношение к гормонотерапии при гормонопозитивном РМЖ, внедрен режим адъювантной гормонотерапии ИА и режим переключения с тамоксифена на ИА, продолжает изучаться эффективность увеличения продолжительности гормонотерапии более 5 лет. Расширился спектр препаратов, первым представителем нового класса стероидных антиэстрогенов стал фулвестрант. Зарегистрирован режим гормонотерапии экземестан + эверолимус, показанием к его применению является прогрессирование на фоне приема ИА [18,20].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев РМЖ в процессе лечения развивается резистентность, гормонорезистентность считается основной причиной прогрессирования гормонопозитивного РМЖ. [72, 120]

Нарушение четкой работы клеточного цикла, является основой существования опухолевых клеток, РМЖ не исключение. Регуляция клеточного цикла и переход в каждую фазу осуществляются путем периодической активности последовательно сменяющих друг друга циклин-зависимых киназ (CDK). При люминальном А- и В-подтипе РМЖ намного чаще наблюдаются мутации, приводящие к активации CDK. Амплификация циклина D1 встречалась в 29% и 58%, а CDK4 – в 14% и 25% опухолей люминального подтипа А и В соответственно. Согласно доклиническим экспериментам на 47 клеточных линиях рака молочной железы человека, геномная активность ER α сохраняется и обеспечивает CDK4/E2F-зависимую транскрипционную программу, даже в условиях эстрогенной депривации. Таким образом, чувствительность гормонорецептор-положительных клеточных линий РМЖ к ингибиторам CDK стала главным аргументом для изучения этой группы препаратов в сочетании с эндокринотерапией. Ожидания успешных результатов применения такой комбинации оправдались на этапе клинических исследований. В ходе исследований MONALEESA (рибоциклиб), PALOMA (палбоциклиб) и MONARCH (абемациклиб) удалось получить увеличение выживаемости без прогрессирования практически в 2 раза у женщин с гормонопозитивным + HER2 -негативным метастатическим раком молочной железы в пре- и постменопаузальном периоде жизни [51,64,75,78,104,105,108-110,125].

Продолжается изучение возможных механизмов гормонрезистентности. В частности открытие мутации гена PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-KinaseCatalyticSubunitAlpha) в 40% случаев гормонорецептор-положительного HER2- негативного РМЖ определяет резистентность опухоли к гормонотерапии.[53] Это определило разработку таргетных препаратов, направленных на инактивацию PI3K (phosphoinositide 3-kinase). В международном исследовании III фазы SOLAR-1 был изучен альпелисиб - специфичный

ингибитор каталитической α -субъединицы PI3K, участвующей в патологической активации молекулярного каскада PI3K-mTOR-Akt, (phosphoinositide 3-kinase – mammalian target of rapamycin – protein kinase B) связанной с рефрактерностью РМЖ к гормонотерапии [53,54]. Эффективность применения альпелисиба в сочетании с фулвестрантом была доказана для группы пациентов, резистентных к гормонотерапии с мутацией PIK3CA. Выигрыш в медиане выживаемости без прогрессии совместно со снижением риска рецидива на 52% (95% ДИ; OR=0,48) по сравнению с применением плацебо в сочетании с фулвестрантом наблюдался у всех пациентов с мутацией PIK3CA [55].

Экспрессия ER и PR лежит в основе разделения РМЖ на молекулярно-биологические подтипы, но экспрессия рецепторов андрогенов (AR) не учитывается [79]. AR, обнаружен в 90% случаев РМЖ [100], он локализуется совместно с ER и PR в эпителиальных клетках, но отсутствуют в миоэпителии и строме. При ТНРМЖ AR обнаруживается в 30% случаев, при этом его роль в возникновении и развитии опухолей остается неясной. AR преобладает при карциномах ранних стадий и метастатических карциномах [58], но его уровень и активность отличаются у разных пациентов в зависимости от содержания ER. Несмотря на то, что AR обнаруживается в сравнительно небольшом числе случаев ТНРМЖ, последняя классификация подтипов ТНРМЖ выдвигает AR в качестве нового биомаркера наряду с традиционными. Подтип LAR характеризуется повышенными уровнями AR, сверхэкспрессией эндогенных AR-лигандов и мутациями в гене PI3K. LAR встречается в 11% случаев ТНРМЖ и составляет почти 2% от всех карцином молочной железы. Клинические исследования показали, что ингибиторы AR могут оказаться эффективными и при лечении пациентов с базально-подобным раком, что объясняется существованием, по меньшей мере, двух подгрупп ТНРМЖ с экспрессией AR [73,111].

Успешное лечение больных РМЖ невозможно без использования химиотерапии, прошедшей следующие этапы развития: 1970-е годы – доантрациклиновый период (CMF, CMFVP), 1980-е – антрациклиновый (AC, FAC, AVCMF, FEC, CEF), в 1990-е начала применяться высокодозная химиотерапия, в 2000-е

– таксановый период (новые режимы: метрономная, dosedance-терапия). Все эти методики сегодня нашли место в практической деятельности [19].

Однако представления современной онкомамологии XXI века значительно отличаются от взглядов онкологов прошлого столетия, когда ключевым методом лечения онкологических заболеваний был хирургический. На сегодняшний день на первый план выходит лекарственная терапия, возможности которой позволяют достичь совершенно других результатов лечения.

С появлением таргетной терапии произошел скачок в лечении Her2-позитивного РМЖ. Если 15 лет назад выживаемость больных с данным молекулярно-биологическим подтипом была крайне не велика, больные погибали от быстро прогрессирующих висцеральных метастазов и метастазов в центральную нервную систему, в настоящее время возможен длительный контроль болезни. В основе стратегии лечения Her-2-позитивного РМЖ лежит блокада рецепторов Her-2, которая достигается благодаря применению моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену (трастузумаб, пертузумаб) и малых молекул – ингибиторов тирозинкиназы EGFR и HER-2 (лапатиниб). С целью более полного блокирования сигнальных путей применяется двойная блокада Her-рецепторов с использованием трастузумаба и пертузумаба. Исследование CLEOPATRA показало, что добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу привело к увеличению выживаемости, медиана ОВ составила 56,5 месяца (95% ДИ 49,3 – не достигнута) в группе с пертузумабом и 40,8 месяца (95% ДИ, 35,8–48,3) в группе без пертузумаба.

Трастузумаб эмтанзин – новый таргетный препарат класса конъюгатов «антитело + лекарственное средство» для лечения HER2-положительного диссеминированного РМЖ. Многообещающие результаты были получены в исследовании II фазы по сравнению эффективности и токсичности трастузумаба эмтанзина в дозе 3,6 мг/кг каждые 3 недели против стандартной комбинации РМЖ в 1-й линии лекарственного лечения. Объективный ответ в группе трастузумаб эмтанзина составил 64,2%, в группе трастузумаб+доцетаксел – 58,0%.

Выживаемость без прогрессии (ВБП) у больных, получавших трастузумаб эмтанзин составила 14,2 месяца, против 9,2 месяца в контрольной группе ($p=0,035$) [14]

Важным этапом является появление эффективного варианта второй и третьей линии химиотерапии метастатического РМЖ, препарата с принципиально новым механизмом действия – эрибулина (производное морской губки *Halichondria okadai*), ингибирующим микротрубочки посредством секвестрирования тубулина в неактивные конгломераты. Исследование EMBRACE показало, что эрибулин продлевает ОВ пациенток в среднем на 2,7 месяца по сравнению с терапией по выбору врача (ОВ – 13,2 месяца и 10,5 месяца соответственно, соотношение рисков – 0,81 (95%, ДИ, 0,67–0,96), $p=0,014$). Многообещающие результаты были продемонстрированы и при ТНРМЖ, для которого характерен наиболее неблагоприятный прогноз.

Открылись новые возможности лечения ТНРМЖ. До недавнего времени при данном подтипе единственным вариантом лекарственного лечения была химиотерапия, теперь стало возможным проведение иммунотерапии. Атезолизумаб стал первым зарегистрированным в России иммуноонкологическим препаратом, одобренным для применения в комбинации с наб-паклитакселом для первой линии терапии PD-L1 (programmeddeath-ligand 1)-положительного неоперабельного распространенного ТНРМЖ.

Активно используются все новые группы препаратов: mTOR-ингибиторы, PI3K-ингибиторы, при HER2-положительном подтипе – лапатиниб, нератиниб, пертузумаб, TDM-1, AntiHER2 комбинации, трастузумаб + mTOR, при ТНРМЖ – новые цитостатики (эрибулин, иксабепилон, винфлюнин), соли платины, бевацизумаб, PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) ингибиторы, AntiEGFR (цетуксимаб, эрлотиниб), антиандрогены. [112]

1.4 «Естественная история» роста рака молочной железы

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении РМЖ, все же, по данным многочисленных авторов, опухоль уже с первой и даже в доклинической стадии является генерализованной. N. Boyd и соавт. (1981) отмечают, что почти 80 % больных умирает от диссеминации, несмотря на успешное удаление первичной опухоли. Считается, что РМЖ у многих больных к моменту обнаружения первичной опухоли является уже системным процессом. В обзоре Vorherr (1981) подчеркнута сложность проблемы потенции РМЖ к метастазированию, так как не исключена возможность, что «клинически ранний» РМЖ может быть биологически «поздним». При соответствующих биологических условиях опухоль может быстро прогрессировать, и в ранние сроки заболевания больные погибают. В таких случаях совсем малые по размеру опухоли (0,1-0,3 см) могут метастазировать по лимфатическим и кровеносным сосудам и приводить к летальному исходу. Преинвазивные раки в 1-5 % наблюдений являются уже системными [37].

Период времени от гипотетической «первой» раковой клетки до смерти больной после достижения опухолью «критической» массы получил название «естественной истории» роста РМЖ [85]. Её продолжительность зависит от скорости роста опухоли и метастазов, а также времени начала процесса метастазирования. В связи с этим выделяется понятие «фактической» и «потенциальной» скорости роста. Потенциальная скорость роста определяется условно, при этом допускается, что пролиферативный пул составляет 100% клеток и «клеточные потери» отсутствуют. Изучение фактической скорости роста крайне затруднительно по понятным этическим причинам, так как предполагает определение динамики объема опухоли во времени по данным маммографии или физикального исследования без проведения соответствующего противоопухолевого лечения. Практически это возможно крайне редко при отказе больной от лечения, а также в программах скрининга [44,76,98]. Среднее фактическое время удвоения первичной опухоли составляет 90–110 дней.

На основании имеющихся данных о фактической скорости роста можно выделить:

- 1) стремительно растущие опухоли с временем удвоения менее 30 дней (20% всех случаев рака молочной железы);
- 2) опухоли с умеренным темпом роста и временем удвоения 90–100 дней (60%);
- 3) медленно растущие опухоли с временем удвоения более 110 дней (20%).

Потенциальная скорость роста определяется на основе данных о пролиферативной активности опухоли с помощью метода гистоавторадиографии, проточной цитометрии, бромдиоксиуридинового теста [27,99].

Для описания развития первичного рака молочной железы было предложено несколько моделей. Наиболее простая модель роста разработана J.Schwartz (1961).

Согласно этой модели (рис. 1) «естественная история» роста начинается от гипотетической «первой» клетки и завершается гибелью организма после 40 удвоений объема, при этом клеточная популяция достигает 10^{13} и опухолевая масса 1 кг.

Предполагается, что опухоль растет экспоненциально и более $\frac{3}{4}$ «истории» (от «первой» клетки до 10^9 клеток, или 1 см³ объема) происходит на доклиническом этапе. Не более 1/4 приходится на клинический этап.

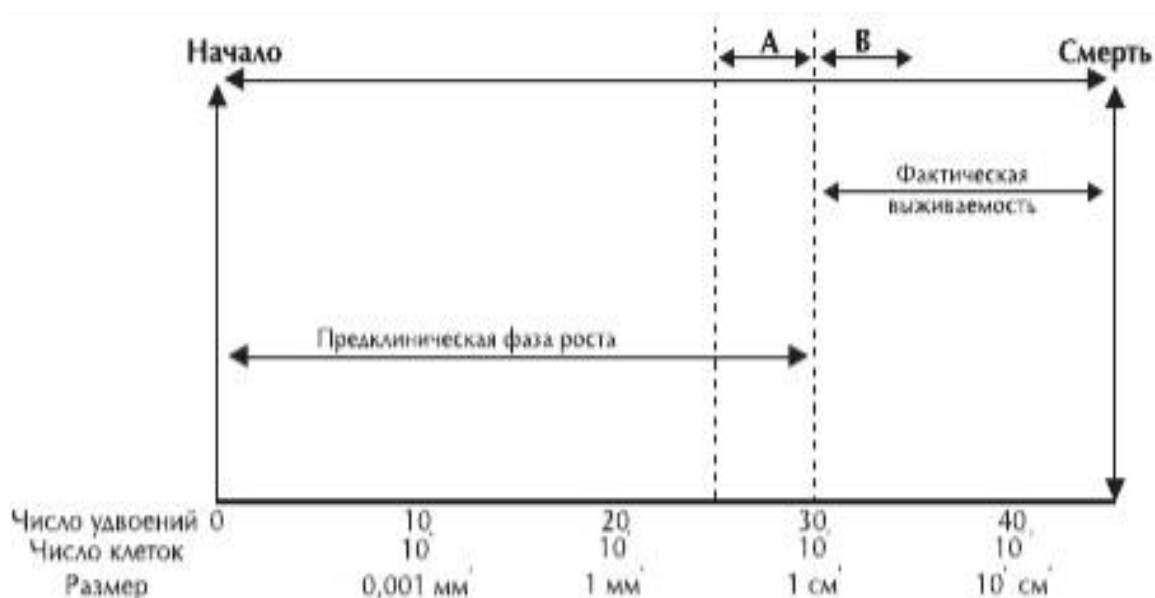


Рисунок 1.1. Модель естественной истории роста рака молочной железы J.Schwartz

Опухоль может быть определена с помощью пальпации при размере, превышающем 1 см, когда число клеток в ней составляет 10^9 . Для достижения этого размера требуется более 30 удвоений объема. Согласно расчетам С. Henderson и соавт. [85], допустив экспоненциальный характер роста РМЖ и приняв среднее время удвоения, равное 100 дням, легко подсчитать, что продолжительность «естественной истории» роста до клинической манифестации равна 10 годам. Причем она может колебаться от 1,75 года при скорости роста менее 35 дней до 18,4 года при времени удвоения более 110 дней. При этом средняя продолжительность предклинического этапа для первичного рака молочной железы составляет 8,4 года.

Опухоли с временем удвоения более 400 дней растут настолько медленно, что часто не успевают достичь клинически определяемого размера на протяжении всей жизни (рис. 1.2).

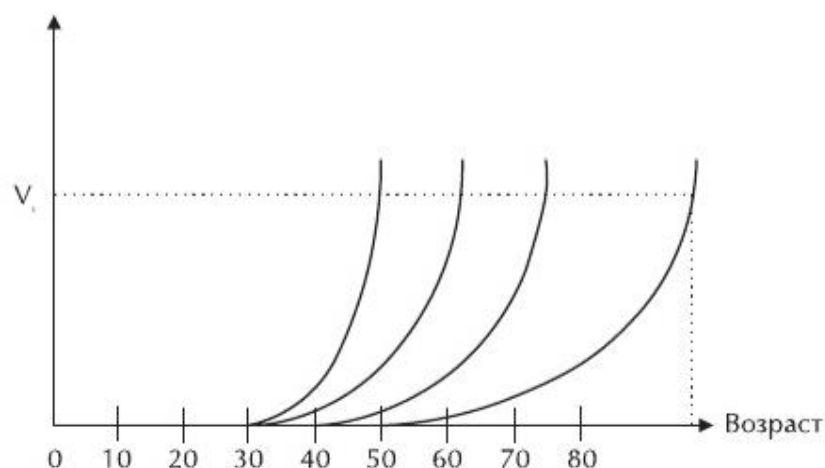


Рисунок 1.2. Возраст больных во время клинической манифестации опухолей молочной железы с разной скоростью роста

Подтверждением этого факта являются данные J.Andersen и соавт. [57], которые при гистологическом исследовании послойных срезов молочных желез у женщин, умерших от разных причин, в 25,3% случаев выявили рак, в том числе у 8,4% инвазивный. В известной степени в пользу этого говорят и результаты программ скрининга, в которых в первых раундах выявляются преимущественно медленно растущие индолентные опухоли. Это позволяет предположить, что истинная заболеваемость РМЖ может быть значительно выше, чем мы представляем по данным о частоте клинически манифестирующих опухолей (по аналогии с раком предстательной железы, неинвазивные формы которого при микроскопическом исследовании выявляются практически у всех мужчин старше 75 лет).

Вторым по значимости этапом после инициации опухоли в «естественной истории» РМЖ является начало метастазирования, которое, в конечном счете, определяет исход заболевания. Предполагается, что формирование метастазов является длительным процессом, начинающимся на ранних этапах «естественной истории» развития и нарастающим со временем [97]. Принципиальная возможность метастазирования появляется уже с началом ангиогенеза в опухоли. Ранее считалось, что ангиогенез начинается после того, как количество опухо-

левых клеток превысит 10^3 , а диаметр опухоли будет 0,5 мм. Однако недавно было показано, что процесс формирования в опухоли сосудов может начинаться ещё раньше – при числе клеток, равном 100–200. С этого момента раковые клетки уже могут попадать в кровяное русло. Расчеты показывают, что метастазы, как правило, образуются задолго до клинического проявления опухоли в течение первых 20 удвоений [76,121,124]. Распространение опухолевых клеток происходит в первую очередь по лимфатическим путям посредством эмболизации, которому предшествует проникновение опухолевых клеток в межтканевые щели во время роста опухоли. Зонами метастазирования для РМЖ являются легкие, средостение, печень, кости, головной мозг, не редко в процесс метастазирования вовлекается плевра.

1.5. Метастатические плевриты. Особенности патогенеза

В последние несколько десятилетий частота злокачественных экссудативных плевритов постоянно возрастает, в основном это связано с ростом заболеваемости злокачественными опухолями. Оказание паллиативной помощи больным с распространенными формами злокачественных образований является одной из важнейших задач онкологической службы[39].

Метастатический плеврит является одним из наиболее частых осложнений злокачественных новообразований. Развитие метастатического плеврита при вторичном поражении плевры в Европе достигает примерно от 375 000 до 400 000 пациентов в год[10]. По сводным данным литературы, удельный вес плевритов в структуре пульмонологических заболеваний составляет 3,4-3,8%, а опухолевую природу диагностируют у каждого четвертого пациента. Среди всех плевральных выпотов опухолевые составляют 15-20% [49,123].

Частота развития метастатических плевритов при раке легкого составляет 40-50%, РМЖ – до 48%, при лимфомах и лейкозах – до 26%, при раке яичников – до 10%, при раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, саркоме, меланоме и других злокачественных опухолях – у 1-6% пациентов. Экссудативные плевриты при мезотелиоме плевры встречаются у 40-60%

больных, но постепенно рост опухоли может привести к полной облитерации плевральной полости. [31] Вторичные злокачественные новообразования плевры встречаются гораздо чаще, чем первичные опухоли. Метастазирование в плевру происходит гематогенным, лимфогенным и имплантационным путями [68,87].

Период между появлением первичной опухоли и образованием вторичного плеврального выпота в среднем составляет два года, но в отдельных случаях может быть более продолжительным, до 20 лет [15]. Таким образом, метастатический плеврит при раке молочной железы является довольно частым жизнеугрожающим осложнением опухолевого процесса.

Прежде чем рассматривать этиологию и патогенез развития метастатического плеврита, остановимся на физиологии нормальной плевры и плевральной жидкости.

Существует пять плевро-пульмональных образований, которые рассматривают с позиций их анатомической организации: париетальная система микроциркуляции, париетальное интерстициальное пространство, плевральная полость, легочный интерстиций, микроциркуляторное ложе висцеральной плевры. Плевральная полость ограничена висцеральной плеврой, покрывающей легкое, и париетальной плеврой, покрывающей грудную стенку и диафрагму. Между листками расположено, плевральное пространство, ширина которого в среднем составляет 18-20 мкм., в норме содержащее небольшое количество жидкости, до 0,3 мл/кг. Жидкость и белки попадают в плевральное пространство из системного кровотока. Starling и Tubby интерпретировали образование плевральной жидкости, как итог взаимодействия гидростатического и коллоидно-осмотического давлений. Это положение сохраняет свою силу и в настоящее время. В последние 15-20 по данным Broaddus V.C. лет был достигнут консенсус, что в норме плевральная жидкость формируется в результате перетока жидкой составляющей крови из системных плевральных сосудов обоих плевральных листков через проницаемые плевральные мембраны в плевральную

полость и выводится оттуда по лимфатической системе париетальной плевры. Процесс образования фильтрата происходит в апикальных отделах париетальной плевры. Омывая плевральную полость, жидкость достигает диафрагмальной и медиастинальной частей париетальной плевры.

Внутриплевральное давление по данным Laifook S.J. изменяется приблизительно на 0,5 мм.вод.ст. на 1 см высоты. Такой вертикальный градиент давления подразумевает, что плевральная жидкость не образует статический столб, но медленно течет от вершины к основанию плеврального пространства.

Лимфатическая система обеспечивает дренаж экстраплеврального париетального интерстиция и плевральной полости, в которую открыты лимфатические стоматы диаметром 1-40 мкм, связанные напрямую с пристеночными париетальными лимфатическими сосудами и сформированные прерыванием мезотелиального слоя там, где мезотелий прилежит и соединяется с подлежащим лимфатическим эндотелием. Лимфатические сосуды париетальной плевры имеют множество ответвлений. В субмезотелиальном слое сеть лимфатических сосудов выражена резче и имеются так называемые лакуны. Стомы располагаются только над лакунами. В месте нахождения стом мезотелиальные клетки с микроворсинками неразрывно связаны с эндотелиальными клетками лимфатических сосудов. При введении в плевральную полость эритроцитов (или угольной пыли) они концентрируются вокруг стом, а также вокруг лакун и лимфатических сосудов. Поэтому, полагают, что стомы и связанные с ними лакуны и лимфатические сосуды являются основными путями выведения и твердых частиц из плевральной полости. В нормальных условиях ток лимфы по лимфатической системе составляет 0,1-0,15 мл/кг в час, но имеет возможность увеличиваться до 30 мл/ч. Когда продукция жидкости превосходит указанные возможности плевры по реабсорбции, происходит ее накопление.

Висцеральная плевра создает механическую поддержку легкому, способствуя поддержанию его формы. На висцеральной плевре стомы отсутствуют, а лимфатические сосуды отделены от мезотелиальных клеток слоем соедини-

тельной ткани. Отсутствие стом в висцеральной плевре объясняет тот наблюдаемый факт, что твердые частицы, введенные в плевральную полость, выводятся через париетальную плевру.

Париетальная плевра получает артериальный приток из межреберных артерий и дренируется в одноименные вены. Кровоснабжение висцеральной плевры происходит из бронхиальных артерий, а дренирование – в легочные вены. Висцеральная плевра имеет широкую лимфатическую сеть, не соединяющуюся с плевральной полостью [28].

Вышеизложенная информация описывает функционирование здоровой плевральной полости. Что же происходит при нарушении работы этой слаженной системы?

Существует несколько различных механизмов образования плеврального выпота при злокачественных новообразованиях, они могут быть обусловлены как прямым, так и опосредованным влиянием опухоли. Проявлениями прямого влияния являются метастазы в плевру, которые увеличивают проницаемость ее капилляров.

Повышение проницаемости плевральной поверхности для белка, ведет к увеличению его концентрации в плевральной полости. В результате этого уменьшается абсолютный градиент онкотического давления, что нарушает в норме наблюдаемое равновесие, и жидкость поступает в плевральную полость, вследствие чего снижается концентрация белка и восстанавливается градиент онкотического давления. В свою очередь поступление жидкости способствует увеличению внутриплеврального давления. У некоторых больных экссудативным плевритом в плевральную полость каждые 24 ч поступает более 10 г белка. Несомненно, выведение белка должно осуществляться лимфатическими сосудами, поэтому объем плеврального выпота увеличивается до тех пор, пока количество белка, выводимого лимфатическими сосудами, не будет равно количеству белка, поступающего в плевральную полость.

Прямое влияние вызывает и обструкция лимфатических узлов, снижая лимфатический отток из плевральной полости. В такой ситуации, для достижения равновесия необходимо увеличение концентрации белка в лимфатических сосудах. Увеличение же концентрации белка в плевральной жидкости ведет к накоплению последней. Данный механизм образования плеврального выпота часто наблюдается в случаях вторичного плеврального выпота, возникающего при метастатическом процессе. Leskie и Tothill изучали лимфатический отток у 8 больных раком легких и у 6 больных раком молочной железы с метастазами. Было установлено, что средняя скорость лимфатического оттока у данных больных составляла 0,08 мл/(кг-ч), т. е. менее 40% скорости лимфатического оттока при транссудативном плевральном выпоте. У больных со злокачественным плевральным выпотом скорость лимфатического оттока и скорость поступления белка в плевральную полость варьируют. У некоторых больных злокачественный плевральный выпот вызван увеличением поступления белка в плевральную полость, а не снижением лимфатического оттока.

Также одной из причин, приводящей к развитию плеврального выпота, является снижение давления в плевральной полости. Данный вариант возможен при обтурации просвета бронха с последующим развитием ателектаза нижней доли либо всего легкого. При снижении внутриплеврального давления градиент гидростатического давления увеличивается и происходит накопление плевральной жидкости продолжающееся до тех пор, пока внутриплевральное давление не увеличится до такой степени, что объем абсорбируемой плевральной жидкости станет равным объему образующейся жидкости.

Как мы понимаем, наиболее часто в патогенезе метастатического плеврита задействовано несколько механизмов с преобладанием одного основного. К примеру, основным механизмом может служить нарушение эвакуации плевральной жидкости по лимфатической системе, сочетающееся с одновременным увеличением проницаемости белка в плевральную полость. Не стоит забывать и об опосредованном влиянии опухоли, что проявляется опухолевыми эмболами

сосудов легких, гипопроteinемией. [15] Следует помнить, что предшествующая лучевая терапия также может быть причиной экссудации в плевральную полость [12].

1.6. Клинические проявления и качество жизни. Способы лечения метастатических плевритов

Накопление в плевральной полости достаточного количества жидкости (не менее 700-800 мл) приводит к сдавлению легкого, возникновению компрессионного ателектаза, смещению средостения, что в свою очередь, вызывает вентиляционные нарушения, приводя к дыхательной недостаточности преимущественно по рестриктивному типу. Качество жизни таких пациентов значительно снижается. Однако стоит отметить, что у 25% пациентов плеврит протекает бессимптомно и является случайной находкой при рентгенологическом исследовании [8].

Кроме проявлений легочной недостаточности, в 70-80% случаев распространенного заболевания встречается болевой синдром [115]. Хроническая боль ведет к дезадаптации, ненормальному восприятию болевых и неболевых импульсов, сопровождается различными нарушениями функций ЦНС [46], на смену эмоциональному возбуждению приходит апатия [94]. Все это в комплексе оказывает влияние на качество жизни. В последние годы в медицине произошло осознание того факта, что качество жизни является важнейшим фактором эффективности лечебных методик и прогнозирования исхода заболевания. По определению А.А. Новика и соавт., «качество жизни – это интегральная характеристика физического, психического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии». В современной зарубежной медицине широко используется более узкий термин *health related quality of life* – качество жизни, связанное со здоровьем. По сути, это объективный показатель, основанный на субъективном восприятии, который

характеризует разницу между ожиданиями пациента и его достижениями. Чем меньше выражены эти различия, тем выше качество жизни. Основными инструментами определения качества жизни являются опросники. Наиболее известные опросники для исследования качества жизни: краткая форма оценки здоровья - MOSSF-36(MedicalOutcomesStudy-ShortForm), опросник оценки качества жизни Европейской группы изучения качества жизни (EUROQOL - EuroQOL Group), Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile), опросник здоровья Мак Мастера (McMasterHealthIndexQuestionnaire [MHIQ]), обобщенная шкала оценки качества жизни (Overall Quality of Life Scale). Использование опросников в практической деятельности, позволяет придерживаться правила: основной критерий эффективности лечения – это объективное улучшение качества жизни [79].

Тяжесть состояния пациента в совокупности с низким качеством жизни остро ставят перед врачом задачу о необходимости устранения плеврального выпота для увеличения дыхательной поверхности легочной ткани, ликвидации компрессии легкого и органов средостения, купирования явлений обтурационной пневмонии, кроме этого для создания условий и возможности специфического противоопухолевого лечения [16]. Симптомы, связанные с метастатическим плевритом, не купируются применением только терапевтических мероприятий. Такие пациенты нуждаются в хирургических вмешательствах, выполнение которых нередко носит ургентный характер [116].

Наиболее быстрым и на первый взгляд эффективным решением является выполнение плевральной пункции с эвакуацией выпота, данная процедура носит исключительно симптоматический характер. Показанием для плевроцентеза служит наличие жидкости в плевральной полости с уровнем выше 2–3 ребра, сопровождающееся симптомами легочно-сердечной недостаточности - выраженная одышка в покое. При отсутствии клинических симптомов дыхательной недостаточности выполнение плевроцентеза не показано. Однако метастатический плеврит характеризуется упорно рецидивирующим течением, в связи с чем пункции приходится выполнять многократно, что повышает риск развития

осложнений, связанных с манипуляцией (инфицирование, кровотечение, пневмоторакс) [8]. При этом необходимо помнить, что 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 статуса и истощению больных [12] и его быстрой гибели в течение нескольких месяцев [8].

По рекомендациям Российского общества клинической онкологии при быстром и клинически значимом накоплении экссудата, требующем повторных плевральных пункций с частотой более трех раз в месяц, показано выполнение плевродеза – искусственно созданного посредством химического или механического воздействия асептического воспаления плевры, целью развития которого является облитерация плевральной полости для предотвращения рецидивов метастатического плеврита.

Для создания плевродеза применяют лекарственные препараты с местно-раздражающим действием, такие как блеомицин или цисплатин, а также поверхностно активное вещество с неспецифическим склерозирующим эффектом – тальк. (табл.1.1). Применение плевросклерозирующих средств приводит к облитерации плевральной полости за счет асептического воспаления плевральных листков, их склеивания и последующего сращения париетальной и висцеральной плевры с прекращением продукции плеврального выпота [26,96].

Таблица 1.1

Препараты, рекомендуемые Российским обществом клинической онкологии для проведения плевродеза

Препараты	Дозы, рекомендуемые на 1 введение
Блеомицин	15–30 мг
Цисплатин	50 мг
Тальк	2000–4000 мг
5-фторурацил	500–1000 мг
Этопозид	150–200 мг

Введение лекарственных средств внутривлебрально рекомендуется осуществлять не чаще 1 раза в неделю, не более 3 введений в общей сложности [26]. Несмотря на то, что внутривлебральное введение относится к локальной химиотерапии, нельзя не учитывать общерезорбтивный токсический эффект химиопрепаратов. Так при введении препаратов платины были отмечены тошнота, рвота, а также гематологическая токсичность [22]. А эффективность такого пути введения цитостатиков колеблется от 60% до 80%.

По данным литературы для проведения плевродеза также используют тетрациклин, эритромицин, митоксантрон, нитрат серебра [84,102]. Ряд авторов рекомендует внутривлебральное введение биопрепаратов таких как, интерлейкин-2, интерфероны, культура *Corynebacterium parvum*, ОК 432. Однако следует отметить, внутривлебральное введение модификаторов биологических реакций, в частности, цитокинов интерферона-α и интерлейкина-2, широкого практического применения не получило. Интерферон при введении в плевральную полость вызывает гипертермию и требует использования жаропонижающих средств [22]. Иммунотерапия используется как самостоятельно (интерлейкин-2 – 55 % ответов на лечение при внутривлебральном введении), так и в сочетании с химиопрепаратами (интерферон-α с цисплатином – 27 % ответов) [12]. Также ранее с целью плевродеза использовали радионуклиды золота, фосфора, йода. [31]. По рекомендациям D.K Muduly, A.Medford калиброванный тальк является

основным склерозантом [56,101], а тетрациклин используется при его неэффективности [56]. Плевродез тальком у больных с метастатическим плевритом применяется с 1935 г. В 1958 г. J. Chambers применил внутривнутриплевральное введение стерильного талька 20 больным с канцероматозом плевры и плевритом. Положительный эффект был достигнут у 18 (85%) больных [8]. Однако до сих пор некоторые врачи опасаются использовать эту методику, поскольку после нее описаны случаи острого респираторного дистресс-синдрома. В литературе высказывалось мнение, что на частоту данного осложнения влияет размер частиц талька. В проспективное когортное исследование, проведенное J. Janssen и соавт, вошло 558 больных, средний возраст – около 64 лет, с метастатическим плевритом. Среди злокачественных опухолей, осложнившихся плевритом, чаще всего встречался немелкоклеточный рак легкого (41%), рак молочной железы (22%) и мезотелиома (15%). Для плевродеза использовался препарат талька Steritalc, частицы которого имели средний размер 24,5 μm , а объемная концентрация мелких частиц ($<5 \mu\text{m}$) – всего 11%. Больным проводилась торакоскопия с введением 4 г талька с помощью пневматического атомайзера. Не было отмечено ни одного случая острого респираторного дистресс-синдрома. Из осложнений плевродеза относительно часто имела место лихорадка (на 1-4 дни после этой процедуры). Полученные результаты свидетельствуют о том, что можно избежать токсичности талька в виде острого респираторного дистресс-синдрома, если использовать его препараты с большим размером частиц [117]. Эффективность торакоскопического плевродеза порошком талька в лечении метастатических экссудативных плевритов превышает 90 % [12]. В свою очередь эффективность применения тетрациклина достигает 80 %, однако более чем у 60 % больных наблюдается выраженный болевой синдром, требующий назначения наркотических анальгетиков.

Вариантом лечения метастатического плеврита является оперативный, представляющий собой максимально полную циторедукцию. Преимуществами этого метода являются наиболее полная макроскопическая резекция, более тщательный локальный контроль, недостатком же - существенное снижение ре-

зервов организма. Наиболее частым осложнением данного вида оперативного вмешательства является истечение воздуха из плевральной полости до 10% случаев [129], послеоперационная летальность составляет 5% [70,113]. Парие- тальная плеврэктомия практически всегда эффективна, однако ее выполнение возможно у 7-10% пациентов, в связи с ее высокой травматичностью, такие хирургические вмешательства являются уделом узкого круга высокоспециали- зированных медицинских центров.

Однако использование всех вышеперечисленных методов лечения позво- ляет достичь весьма скромных результатов: при проведении плевродеза медиа- на выживаемости составляет 7,6 — 8,4 мес., при плеврэктомии — 9-21 мес. [22]. Двухлетняя выживаемость при плеврэктомии достигается в 11-45% случа- ев. Таким образом, оптимальный метод лечения метастатических плевритов на сегодняшний день не определен, что обосновывает актуальность данной темы.

1.7. Внутриа- ртериальная химиотерапия: от первого введения до наших дней

В абсолютном большинстве исследований используются режимы внутри- венной инфузии препаратов, задачей системной внутривенной химиотерапии является воздействие на визуализированные и возможные скрытые метастазы в различных органах, а также местная ликвидация первичного опухолевого про- цесса. Данные режимы являются наиболее популярными, а их преимущества и недостатки широко представлены в литературе.

История применения химиотерапии показывает, что использование всего арсенала химиопрепаратов позволяет достичь максимально возможного эффек- та, однако, все же, не так часто приводит к желаемому результату. Повышение эффективности лекарственного метода лечения возможно посредством приме- нения новых путей введения, что позволит повысить эффективность препаратов и одновременно снизить их токсичность.

Метод внутриартериального введения препаратов не является новым, однако в силу объективных причин не настолько широко используемым. 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 и пораженных сегментов молочной железы [1,3,7,59,106].

Методы регионарного использования химиопрепаратов начали разрабатываться еще в середине 20 века. О внутриартериальном введении противоопухолевого препарата сообщил в 1932г. Lawers. Однако родоначальниками этого метода считают Klorp и соавт. (1950) и Bierman и соавт. (1950), которые первыми сообщили о внутриартериальном введении эмбихина [4,77]. Дальнейшее применение этого метода у больных подтвердило увеличение эффективности и снижение системной токсичности [61,62,95]. В опытах с перевиваемыми опухолями на крысах и собаках было показано, что однократное или повторное введение препарата в регионарную артерию приводит к значительным изменениям в опухоли (вплоть до полного некроза) без существенного влияния на местные ткани [4]. J.C. Bateman и соавт. [60] в 1951 г. провели сравнительное исследование изменений клеточного состава периферической крови при внутривенном и внутриартериальном введении эмбихина. Внутриартериальное введение препарата сопровождалось значительно меньшими побочными явлениями по сравнению с внутривенным без снижения эффективности. Постоянное усовершенствование методик и аппаратуры для искусственного кровообращения позволило R.F. Ryan с соавт. в 1957 г. [118] изолировать различные органы собаки и перфузировать их эмбихином без серьезных осложнений. Данные исследования создали доказательную базу для дальнейшего внедрения методики регионарной химиотерапии в клиническую практику.

Экспериментально-клиническое изучение регионарной химиотерапии при злокачественных опухолях в нашей стране начато в 60-х годах. Внутриаrтериальная химиотерапия при раке молочной железы берет свое начало в 1960-х годах и является одной из форм регионарной химиотерапии, которая позволяет легко достичь высоких локальных концентраций с меньшим количеством побочных эффектов [29,71].

В 1968 году Белинский Б.Т. и соавт. сообщили о девяти интраоперационных катетеризациях внутренней грудной артерии с ревизией и биопсией парастернальных лимфоузлов. Введение сосудистого катетера во внутреннюю грудную артерию осуществляли в конце операции Холстеда после резекции 2-3 см второго реберного хряща у его грудинного прикрепления. Проксимальный конец артерии перевязывали, а в дистальный вводили на глубину 2 см катетер, который фиксировали к сосуду и коже и выводили через контрапертуру. Во время введения химиопрепаратов авторы измеряли артериальное давление, частоту пульса, а также выполняли электрокардиографию. Кроме незначительного учащения пульса других реакций авторами не отмечено. Уже к 70-м годам XX столетия были опубликованы первые результаты и даны подробные рекомендации по длительной внутриаrтериальной химиотерапии злокачественных опухолей, обобщенные в работах С.А. Гаспаряна, Г.Е. Островерхова и Н.Н. Трапезникова [24].

Также внутриаrтериальная химиотерапия применялась Helman в 1968г. при лечении РМЖ, но не получила широкого распространения из-за отсутствия подходящих катетеров, опасений по поводу возможности тромбоза артерий и незнания фармакокинетики используемых препаратов. Примерно тогда же были опубликованы и различные технические приемы выполнения таких инфузий, причем наиболее популярными явились доступы к бассейну подключичной артерии через глубокую артерию плеча [24].

Новый путь введения химиопрепаратов подвергся строгой критике оппонентов. Эффективность ставилась под сомнение, подчеркивалась относительная

техническая сложность выполнения и вызывала опасения длительность непрерывных внутриартериальных инфузий [52].

Начиная с 90-х годов улучшились технические возможности и началось более активное применение внутриартериальной химиотерапии при раке молочной железы. Известны исследования Y. Takatsuka, (1994), W. Lewis, (1995), Y. Uzuama, (2000), в которых представлены высокие показатели полного ответа, значительное увеличение общей выживаемости, также исследователи отмечали меньшее число осложнений и лучшую переносимость химиотерапии, чем при системной внутривенном введении [90,106,107]. Исследования Murakami M. (2001г.), Kitagawa K. (2002г.), Fiorentini G. (2003г.), Pacetti P. (2006г.), Shimamoto H. (2011г.), были сосредоточены на внутриартериальной инфузионной химиотерапии местнораспространенного РМЖ, и результаты продемонстрировали высокий местный контроль [65,74,89,91,114,128].

Внутриартериальная инфузия позволяет использовать эффект первого прохождения химиотерапевтических препаратов, создавая более высокие локальные концентрации лекарств на мембране опухолевой клетки и, следовательно, повышая клеточное поглощение лекарств. Воздействие препарата на опухоль начинается с момента поглощения препарата через клеточную мембрану [128]. Согласно данным Sullivan и Watkins (1962) и Костакел с соавторами (1963) внутриартериальное введение позволяет повысить концентрацию химиопрепарата. Определяя концентрацию метотрексата в инфузируемой опухоли и интактной ткани, Sullivan установил, что содержание препарата в опухоли в 4,5 раза превышает его концентрацию в периферической ткани. Аналогичные данные получены Костанкелом в 1963г при введении ТиоТЭФ-Р³² в подключичную артерию больным с РМЖ [77]. По данным ряда других авторов, направленная доставка цитостатиков обеспечивает повышение их локальной концентрации более чем в 10 раз по сравнению с системной химиотерапией [7,66]. Одновременно снижается системное распространение препарата, что уменьшает его концентрацию в плазме крови в 2—4 раза, и нивелирует общую

токсичность (астенический синдром, тошноту, рвоту, диарею, мукозиты, лейкопению и тромбоцитопению) [5].

Чем больше концентрация препарата, тем скорее можно ожидать уменьшения массы и объема новообразования и регионарных метастазов, переводить нерезектабельные опухоли в резектабельные [1,23,42, 69, 89,114].

Lewis и соавторы предположили, что внутриартериальная химиотерапия позволит вводить более высокие дозы препарата в область молочной железы, усиливая тем самым положительный эффект без отрицательной стороны в виде увеличения системной токсичности [90].

В исследовании JinsongHe и соавторов 47 больных ТНРМЖ были случайным образом распределены на две группы: группа внутриартериальной химиотерапии (n=24) и системной (n=23). Пациентки в группе внутриартериальной химиотерапии получали предоперационную суперселективную внутриартериальную химиотерапию с режимом CEF (С: циклофосфамид [600 мг/м²]; Е: эпирубицин [90 мг/м²]; F: 5-фторурацил [600 мг/м²]), а пациентки в группе сравнения получали неoadъювантную внутривенную химиотерапию с режимом CEF. Средний курс лечения группе внутриартериальной химиотерапии был короче, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Уровень ремиссии поражений составил 91,6% в группе внутриартериальной химиотерапии и 60,9% в группе внутривенной, соответственно. Авторы пришли к выводам, что в качестве неoadъювантной терапии суперселективная внутриартериальная химиотерапия эффективна при ТНРМЖ, преимуществами которой являются короткий курс лечения и благоприятные показатели ремиссии, а также прогноз [66].

В ретроспективном исследовании Wei Zhang и соавторов были проанализированы результаты доставки внутриартериально вводимых химиотерапевтических препаратов пациентам с МРРМЖ. Двадцать восемь пациентов получили в общей сложности 64 внутриартериальные химиоинфузии. Общий показатель эффективности (полный и частичный ответ) составил 85,7% . Всем пациентам с III стадией после химиотерапии была проведена оперативное лечение в 100%

случаев. Среднее время от первого внутриаириального курса химиотерапии до операции составило $2\pm 1,2$ месяца. Авторы пришли к выводам, что внутриаириальная химиотерапия является безопасной и эффективной терапией, позволяющей в относительно короткие сроки добиться снижения МРРМЖ [71].

В исследовании XiaoyiWang внутриаириальная химиотерапия была проведена в 53 случаях МРРМЖ. Клиническая стадия IIIa была определена у 10 пациентов, стадия IIIb - у 24 пациентов и стадия IIIc - у 19 пациентов. Средний возраст составил 47,7 лет. Для пациентов IIIb и IIIc катетеры устанавливались в подключичную артерию. Для пациентов с IIIa стадией катетеры вводили в грудную артерию через подкожную пункцию бедренной артерии. Согласно технике Сельдингера, катетер 6F вводился чрескожно в бедренную артерию. Затем катетер проводили до отверстия подключичной артерии. Пациентам проводилось от одного до четырех циклов химиотерапии (в среднем 1,6 цикла) с использованием таксотера, эпидоксорибуцина, 5-фторурацила и/или циклофосфида. Интервал между двумя циклами составлял 21 день. Семь случаев были идентифицированы как полный ответ (CR, 13,2%), 41 случай был частичным ответом (PR, 77,4%) с показателем эффективности (CR + PR, 90,6%), в 5 случаях была стабилизация заболевания (SD, 9,40%) и ни в одном случае не наблюдалось прогрессирования. Боль в ипсилатеральной верхней конечности присутствовала в 7 случаях. В двух случаях наблюдалась ипсилатеральная атрофия верхних конечностей после доставки препарата через просвет подключичной артерии. В одном случае наблюдались боль в шее и головная боль, в то время как в одном случае был очевиден некроз местной кожи. Гематологическая токсичность выше 3 степени наблюдалась в 6 случаях (11,30%). Системная токсичность была легкой и не влияла на качество жизни пациентов. Общая выживаемость была определена как 18/51 (35,3%), а выживаемость без прогрессирования 10/51 (19,6%). Была отмечена низкая системная токсичность и хорошая комплаентность пациентов [128].

Целью исследования Lewis была оценка практической целесообразности лечения пациенток с различными стадиями РМЖ с помощью внутриаrтериальной химиотерапии. Три группы пациентов получили в среднем четыре (2-4) цикла комбинированной химиотерапии: группа I – первично операбельная (n = 10); группа II – МРРМЖ (n = 20); группа III - локорегиональный рецидив (n = 22). Уровень ответа (полный ответ, частичный ответ и смешанный ответ) в этих группах пациентов составили 100% в группах I и II, и 86% в группе III. Среди побочных эффектов была отмечена дизестезия в руке. У пациентов в группах I и II опухоли были уменьшены, что позволило провести операцию. В группе III также был достигнут местный контроль, когда другие методы лечения оказались безуспешными. Использовался инфраклавикулярный доступ к подключичной артерии в большинстве случаев. Альтернативные доступы включали надключичный с правой стороны и подмышечный с любой стороны. В последнее время для доступа к катетеру используется трансфеморальный артериальный подход. Lewis варьировал доступы: если целью является лечение всей грудной стенки, то катетер помещается в подключичную артерию, но если требуется более локализованный подход к молочной железе, то катетер может быть специально помещен во внутренней грудной или боковой грудной артерии. У многих пациентов развилась пигментация области лечения, которая прошла после завершения лечения. Поток лекарств иногда приводил к химическому дерматиту, поражающему небольшой участок кожи с эритемой и зудом, что, вероятно, было вызвано линейным потоком в главной артерии, в результате чего очень высокие дозы препарата достигали мелких сосудов кожи. Возможные преимущества использования этого пути для доставки химиопрепарата непосредственно в область опухоли очевидны [90].

Достигается более высокая локальная концентрация препарата в опухоли, чем при использовании системного внутривенного пути. По данным Aigner, как правило, дозы препаратов вводимых внутриаrтериально, могут быть на 25% выше, чем при внутривенном введении, что, несомненно, приведет к незначительному системному токсическому воздействию [92].

Показатели ответов, наблюдаемые в группах I и II были расценены как превосходные, причем 22 пациенткам было выполнено оперативное лечение. Более того, ответ был быстрым, в течение двух циклов лечения. Пациенты в группе III также получили хороший ответ, хотя он был менее выраженным, чем в группах I и II - что объясняется объемом предварительного лечения, которое проводилось в этой группе [90].

Таким образом, эти результаты согласуются с данными других исследователей в этой области, которые сообщали о показателях ответа от 83% до 92% [92].

Недостатками этой формы терапии оказались местная токсичность, т.е. проблемы с функционированием руки на ипсилатеральной стороне. Это противоречит сообщениям клиницистов Aigner, deDycker, Nogucchi, Stephens, из которых только Nogucchi сообщил о каких-либо местных осложнениях в виде медленного заживления ран при использовании определенных схем. Местная токсичность обычно клинически проявлялась в виде парестезии, затрагивающей пальцы, иногда с сопутствующей каузалгией и потерей мелкой двигательной функции. Интересно, что такая местная токсичность не была связана с используемой схемой лечения и не была более выраженной у пациентов с локо-региональным рецидивом.

На сегодняшний день применяются катетеризации боковой грудной артерии, ретроградная и трансфеморальная катетеризация подключичной артерии, грудинно-ключовидной, внутренней грудной, подлопаточной артерии, верхней грудной, задней грудной или торакоакромияльной артерий. С целью прицельной внутриартериальной химиотерапии метастазов, расположенных в надключичной ямке, выполняют катетеризацию реберно-шейного или щитошейного ствола. Работы разных исследователей показывают, что возможно более широкое использование бассейна внутренней грудной артерии для проведения адъювантной регионарной химиотерапии с целью воздействия на парастернальный лимфатический коллектор, а через обилие анастомозов — и на лимфоузлы сре-

достения и лимфоидную сеть плевры для профилактики и лечения возникших ранних и поздних рецидивов и метастазов [81].

Современные онкологи убеждены в достаточной надежности и высокой эффективности внутриартериальных способов инфузии противоопухолевых препаратов как в адьювантном, так и в неоадьювантном режимах.

Преимущество направленной внутриартериальной доставки цитостатиков заключается в создании повышенной концентрации химиопрепарата в зоне нашего интереса. По данным ряда авторов, направленная доставка цитостатиков обеспечивает повышение их локальной концентрации более чем в 10 раз по сравнению с системной химиотерапией [7,66].

Многими авторами отмечается, что более низкая частота побочных воздействий и лучший эффект ответных реакций со стороны организма отмечены именно у пациенток после внутриартериальной химиотерапии, чем при системной химиотерапии с использованием тех же химиопрепаратов и схем лечения [43,49].

Использование метода внутриартериальной химиотерапии в неоадьювантном режиме при РМЖ позволяет достичь значительного клинкорентгенморфологического эффекта. При применении этого метода уменьшение объемной части жизнеспособного опухолевого компонента, который исследовался морфометрически в послеоперационном материале, достигает в среднем 40%. Объективный эффект от проведенной внутриартериальной химиотерапии отмечен у 92% больных. Использование курсов внутриартериальной химиотерапии сокращает время до начала радикального противоопухолевого лечения на 1,5 месяца [81].

Порезультатами патогистологических исследований после внутриартериальной химиотерапии отмечается периваскулярный некроз в участках опухоли. Особенно важной патоморфологической характеристикой эффективности внутриартериальной химиотерапии является гибель опухолевых микроэмболов в венозных и лимфатических микрососудах — анатомических зонах потенциального метастазирования. Вместе с этим периваскулярный некроз приводит к по-

вышению проницаемости микрососудистого русла для химиопрепаратов. При проведении от одного до двух курсов внутриартериальной химиотерапии микроциркуляция в паренхиме опухоли сохранялась, тогда как после третьего курса внутриартериальной химиотерапии отмечалось уменьшение микроциркуляторного компонента при морфологическом исследовании в связи с разрушением эндотелия и мышечного слоя и последующего склероза [32,41,50].

Трехлетняя выживаемость при использовании внутриартериальной химиотерапии составляет в среднем 96,4% проведенная терапия увеличивает выживаемость на 8,6-16,9% по сравнению с результатами при проведении системной химиотерапии и лучевой терапии соответственно [81].

Проведенный анализ литературы показывает, что, несмотря на достигнутые успехи современной онкологии, проблема лечения метастатического плеврита при РМЖ диктует необходимость разработки нового направления в химиотерапии, нацеленного на:

- визуализацию и оценку характера и объема поражения плевры, биопсию, проведение иммуногистохимического исследования;
- разработку схем проведения селективной внутриартериальной полихимиотерапии
- обеспечение максимальной доставки химиопрепаратов и достижение их высоких концентраций в зоне метастазирования
- повышение качества жизни пациенток
- увеличение показателей выживаемости без прогрессии и общей выживаемости
- достижение высокого комплаенса, за счет снижения токсичности терапии.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

2.1. Структура исследования

В основу настоящего исследования положены сведения из историй болезни, амбулаторных карт диспансерного наблюдения 146 пациенток, получавших лечение в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря с 1995 по 2015 годы с диагнозом рак молочной железы, метастатический плеврит. Большинство пациенток имели местно-распространенный рак T₂₋₄N₀₋₃M₀₋₁

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.

Критерии включения пациенток в протокол исследования:

1. Информированное согласие на участие в исследовании;
2. Морфологическая верификация рака молочной железы;
3. Общее состояние по шкале Карновского не ниже 70% или шкале EasternCooperativeOncologyGroup (ECOG) 0-2 балла;
4. Отсутствие беременности и лактации;
5. Подтвержденный цитологически метастатический плеврит.

Критерии исключения:

1. ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит (В, С);
2. Перенесенный инфаркт миокарда в течение полугода перед включением в исследование;
3. Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение полугода перед включением в исследование;
4. Сердечная недостаточность 2Б по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов хронической сердечной недостаточности (NYHA);

5. Гемодинамически значимое нарушение сердечного ритма и проводимости: атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, желудочковая тахикардия;
7. Беременность, лактация;
8. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
9. Наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний;
10. Наличие метакронных и синхронных опухолей другого генеза;
11. Метастатическое поражение ЦНС, печени;
12. Острые инфекционные заболевания;
13. Хроническая привязанность к алкоголю, наркотическим препаратам;
12. Гнойно-воспалительные процессы;
13. Тромбофлебиты, эндартерииты, варикозное расширение вен (относительное противопоказание);
14. Психические заболевания;
15. Технически невыполнимая катетеризация внутренней грудной артерии;
16. Отказ от участия в исследовании.

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

Исследуемую группу составила 61 ($41,8 \pm 1,1\%$) пациентка, получающая СВПХТ. Курсы полихимиотерапии данному контингенту пациенток 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.

У 22 (36,1%) больных метастатический плеврит выявлен при первичном обращении. У 39 (63,9%) больных метастатический плеврит возник после проведения комплексного либо комбинированного лечения рака молочной железы и был расценен как продолжение болезни.

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

У 16 (18,8%) пациенток метастатический плеврит был выявлен при первичном обращении, у 69 (81,2%) больных метастатический плеврит был диагностирован как продолжение болезни.

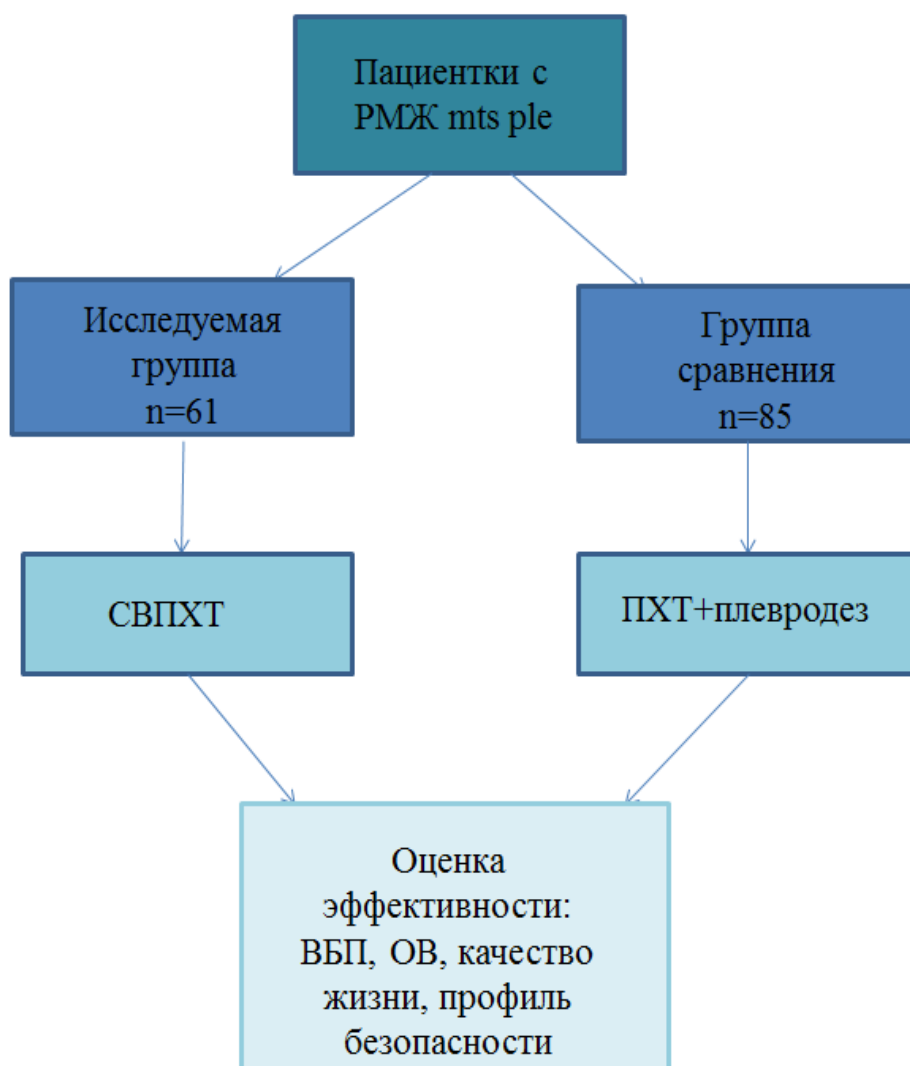


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

2.2. Общая характеристика больных, получавших селективную внутриартериальную полихимиотерапию

Средний возраст больных исследуемой группы составил 50,3 [47,6; 53,0] лет. Минимальный возраст составил 21 год, максимальный 76 лет. Незначительно преобладала возрастная категория 40-49 лет – $36 \pm 1,2\%$, самыми малочисленными были возрастные категории старше 70 лет и 20-29 лет по $1,6 \pm 1,6\%$. Основной удельный вес ($80,3\%$) приходился на женщин работоспособного возраста - от 30 до 60 лет (табл. 1.1).

Таблица 2.1

Распределение пациенток исследуемой группы по возрасту

Возраст	Кол-во наблюдений	Удельный вес, (%)
20 – 29 лет	1	$1,6 \pm 1,6\%$
30 – 39 лет	7	$11,5 \pm 1,1\%$
40 – 49 лет	22	$36 \pm 1,2\%$
50 – 59 лет	20	$32,8 \pm 0,9\%$
60 – 69 лет	10	$16,4 \pm 1,1\%$
Старше 70 лет	1	$1,6 \pm 1,6\%$

Оценка состояния репродуктивной системы выявила сохраненную менструальную функцию у 24 пациенток ($39,3 \pm 1,3\%$) данной группы. Нарушения менструального цикла различной степени выраженности и продолжительности отмечены более чем у половины больных – в 37 ($60,7 \pm 1,3\%$) случаях (табл. 2.2.). Продолжительность менопаузы до 5 лет отмечена у 18 ($48,6\%$) пациенток, от 5 до 10 лет - в 9 ($24,3\%$) случаев, от 10 до 15 лет – 5 ($13,5\%$), от 15 до 20 лет – 1 ($1,6\%$), более 20 лет - 4 ($6,6\%$)% наблюдений.

Таблица 2.2

**Распределение пациенток исследуемой группы по продолжительности
менопаузы**

Продолжительность менопаузы	Кол-во наблюдений	Удельный вес, (%)
1 – 5 лет	18	48,9
5 – 10 лет	9	24,3
10 – 15 лет	5	13,5
15 – 20 лет	1	2,7
Свыше 20 лет	4	10,8
Всего	37	100

Первичная опухоль среди пациенток исследуемой группы располагалась в левой молочной железе у 30 (49,2%) пациенток, в правой молочной железе у 28 (45,9%) пациенток, билатеральное поражение молочных желез встречалось у 3 (4,9) больных.

Сопутствующая соматическая патология диагностирована у 49,2% пациенток данной группы. Распределение больных по характеру сопутствующей патологии представлено в таблице 2.3. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (27,9%), к которым относили ишемическую болезнь сердца, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, гипертоническую болезнь, стенокардию, нарушения ритма и проводимости, патологию венных сосудов конечностей. Следующими по частоте встречаемости являлись заболевания женской половой сферы (9,8%) и гастроэнтерологическая патология (хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12 - перстной кишки, гепатит и пр.) которая отмечена у 6,6% больных, заболевания эндокринной сферы – у 3,2% женщин.

Таблица 2.3

Сопутствующая патология пациенток исследуемой группы

Сопутствующая патология	Кол-во наблюдений
1. Заболевания сердечно–легочной системы	17
- ишемическая болезнь	6
-гипертоническая болезнь	6
-варикозная болезнь	1
-вегетососудистая дистония	2
- церебральный атеросклероз	1
- мерцательная аритмия	1
2. Заболевания женской половой сферы	6
-фибромиома матки	5
-мастопатия	1
3. Гастроэнтерологическая группа заболеваний	4
- желчекаменная болезнь	1
-язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	1
-гепатит А	1
- хронический панкреатит	1
4. Заболевания эндокринной системы	2
-сахарный диабет	1
-ожирение	1
5. Другая патология	1
- липома верхней трети голени	
Всего	30

2.3. Общая характеристика больных, получавших системную внутривенную полихимиотерапию

Средний возраст больных группы сравнения составил 52,6[50,3;54,8] лет. Минимальный возраст пациенток – 28 лет, максимальный – 71 год. Преобладала возрастная категория 50-59 лет – 35,6%, самыми малочисленными были возрастные категории 20-29 лет и старше 70 лет по 1,2% и 5,1% соответственно. Основной удельный вес (70,4 %) приходился на женщин работоспособного возраста - от 30 до 60 лет (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Распределение пациенток группы сравнения по возрасту

Возраст	Кол-во наблюдений	Удельный вес, (%)
20 – 29 лет	1	1,2±1,2%
30 – 39 лет	10	11,8±1,5%
40 – 49 лет	21	24,7±1,7%
50 – 59 лет	31	36,5±1,2%
60 – 69 лет	21	24,7±1,7%
Старше 70 лет	1	1,2±1,2%.

При оценке состояния репродуктивной системы у 21 (24,7%) женщин определена сохраненная менструальная функция. Нарушения менструального цикла различной степени выраженности и продолжительности отмечены у большей группы больных – в 64 (75,3%) случаях (табл. 2.5.). Продолжительность менопаузы до 5 лет отмечена у 25 (39,1%) пациенток, от 5 до 10 лет - в 17(26,6%) случаев, от 10 до 15 лет - у 11 (17,2%) пациенток, от 15 до 20 лет – 6 (9,3%) пациенток, более 20 лет – 5 (7,8%) пациенток.

Таблица 2.5

Распределение пациенток группы сравнения по продолжительности менопаузы

Продолжительность менопаузы	Кол-во наблюдений	Удельный вес, (%)
1 – 5 лет	25	39,1
5 – 10 лет	17	26,6
10 – 15 лет	11	17,2
15 – 20 лет	6	9,3
Свыше 20 лет	5	7,8
Всего	64	100

Первичная опухоль среди пациенток группы сравнения располагалась в левой молочной железе у 42(49,4%) пациенток, в правой молочной железе у 41 (48,2%) пациенток, билатеральное поражение молочных желез встречалось у 2 (2,3%) больных.

Сопутствующая соматическая патология диагностирована у 54,1% пациенток данной группы. Распределение больных по характеру сопутствующей патологии представлено в табл.2.6. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (54,1%), к которым относили ишемическую болезнь сердца, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, гипертоническую болезнь, стенокардию, нарушения ритма и проводимости, патологию венозных сосудов конечностей. Следующими по частоте встречаемости являлась патология эндокринной системы у 23,5% женщин (сахарный диабет, патология щитовидной железы, ожирение). На третьем месте гастроэнтерологическая патология (хронический холецистит, хронический панкреатит, гепатит А, С) отмечена у 14,1% больных. Реже встречались заболевания женской половой сферы 9,4%, дыхательной системы – 3,5%, мочевыделительной – 2,3%.

Таблица 2.6

Сопутствующая патология пациенток группы сравнения

Сопутствующая патология	Кол-во наблюдений
1. Заболевания сердечно–сосудистой системы	46
- ишемическая болезнь	17
- гипертоническая болезнь	21
- варикозная болезнь	5
- тромбофлебит	2
- дисциркуляторная энцефалопатия	1
2. Заболевания дыхательной системы	3
- бронхиальная астма	1
- хронический бронхит	1
- туберкулез	1
3. Заболевания женской половой сферы	8
- фибромиома матки	4
- мастопатия	2
- киста яичника	2
4. Гастроэнтерологическая группа заболеваний	12
- желчекаменная болезнь	2
- хронический холецистит	2
- гепатит А	5
- гепатит С	2
- хронический панкреатит	1
5. Заболевания эндокринной системы	20
- сахарный диабет	10
- зоб щитовидной железы	4
- ожирение	6
6. Заболевания мочевыделительной системы	2
- мочекаменная болезнь	1
- хронический пиелонефрит	1
Всего	91

2.4. Объективные, инструментальные и лабораторные методы исследования

Диагностика опухолевого процесса молочной железы проводилась на основании данных физикального обследования – пальпации молочных желез и зон регионарного лимфооттока, в комбинации с визуализирующими методами обследования, включающими ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов, маммографию. Осмотр и пальпация молочных желез проводились в положении стоя и лежа, оценивались состояние кожных покровов, симметричность, наличие выделений из соска, в случае выявления образования в молочной железе, увеличенных лимфатических узлов оценивалась их форма, края, размеры, структура, подвижность и локализация. Для оценки локализации опухоли в молочной железе применяли стандартное деление на квадранты: верхне-наружный, верхне-внутренний, нижне-внутренний, нижне-наружный.

Рентгенологическое исследование молочных желез проводили на аппарате «МАММОМАТ 1000» в стандартных проекциях.

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 ЦИ материала. Выполнение трепан-биопсии осуществлялось под ультразвуковым контролем с помощью аппарата ToshibaAplioXGSSA-790A»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.

Проводилась оценка отдаленного метастазирования, с этой целью выполнялось УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого

таза, рентгенография органов грудной клетки на аппарате «Clinodegit», также выполнялась КТ при помощи компьютерного томографа «LightSpeedRT16» в случае, если результаты предыдущих методов диагностики были неоднозначны. Планово выполнялись ФГДС, осмотр гинеколога. При подозрении на метастатическое поражение костей скелета выполнялась остеосцинтиграфия, МРТ. При подозрении на метастатическое поражение головного мозга выполнялась МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

Длительность заболевания до обращения в учреждение здравоохранения у большей части больных составила до трех месяцев 58 (39,7%), однако, у 11 (7,59 %) пациенток данный период составил год и более. Несвоевременность обращения больных за специализированной помощью повлекла за собой не только субъективное ухудшение самочувствия, но и объективное ухудшение общего состояния, что объясняется большим объемом поражения тканей опухолевым процессом, легочной недостаточностью, опухолевой интоксикацией. Сходность клинической симптоматики метастатического плеврита с другими неспецифическими заболеваниями органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем также способствовала увеличению интервала до момента установки окончательного диагноза и получения специализированного лечения. Из жалоб, предъявляемых больными, на первом месте была одышка – у 120 пациенток (82,2%). Кашель отмечался у 46,6% больных. Слабость в той или иной мере беспокоила 111 больных (76,7%). Боли в грудной клетке на стороне поражения метастатическим плевритом беспокоили 54 больных (37%). На повышение температуры тела жаловались 27 пациента (18,5%). Потерю аппетита и веса отмечали 45 больных (30,8%).

Общее состояние больных оценивалось по индексу Карновского и шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Таблица 2.7

Индекс Карновского и шкала ECOG.

Индекс Карновского	Ак- тив- ность %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная актив- ность	0
Способен к нормальной деятельно- сти, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы забо- левания, но ближе к нормальному состоя- нию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятель- ности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять боль- шую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребыва- нии в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслужи- вать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умиравший	10		

Для диагностики плеврального выпота стандартно на первом этапе проводилась рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. При рентгенографии грудной клетки жидкость в одной или обеих плевральных полостях была выявлена у 100% больных. При незначительном количестве жидкости применялось уточняющее УЗИ плевральной полости, КТ органов грудной клетки. С целью верификации содержимого плевральной полости ис-

пользовался торакоцентез либо аспирация плевральной жидкости под УЗ-контролем при малом объеме выпота или его осумковании. Выполнялся анализ плевральной жидкости, Для дифференциальной диагностики экссудата и трансудата использовался уровень белка в плевральном выпоте: экссудат содержит более 30 г/л белка, трансудат – менее 30 г/л. 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 трех отрицательных результатов цитологического исследования пациенткам было показано проведение торакоскопии с целью верификации процесса.

Обязательным этапом в обследовании пациенток было проведение электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также антропометрические измерения. Консультации врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-гинеколога, врача-стоматолога и других врачей-специалистов смежных областей осуществлялись по необходимости 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, мочеви́на, креатинин, билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), 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 выявлении сопутствующей патологии пациенток обязательно консультировали специалисты соответствующего профиля.

При верификации метастатического плеврита пациенткам исследуемой группы выполнялась видеоторакоскопия с последующей катетеризацией внутренней грудной артерии. При проведении видеоторакоскопии, оценивали характер и объем 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 ангиографию при помощи видеоторакоскопии визуализировали артерии, кровоснабжающие плевру, проводили проверку зоны инфузии химиопрепарата. Все пациентки, включенные в протокол настоящего исследования, дали письменное информированное согласие на планируемый вид лечения.

2.5. Цитологические и патогистологические методы исследования

При обследовании пациентов ЦИ проводились для верификации первичного очага в ткани молочной железы, вторичных процессов в регионарных лимфоузлах и плевральной жидкости с целью определения стадийности заболевания и распространенности опухолевого процесса.

Материалом для ЦИ служили пунктаты опухолевидных образований и отделяемое сосков молочной железы, отпечатки и соскобы с эрозированных поверхностей опухоли и соскобы с разрезов удаленных опухолей и тканей молочной железы и регионарных лимфоузлов, а также смывы с операционной раны и плевральная жидкость.

При проведении тонкоигольной аспирационной биопсии опухоли молочной железы соблюдались все правила асептики и антисептики, анестезия не применялась. В случае небольшого и однородного по консистенции очага поражения (диаметром до 4см) ограничивались однократным получением пункта из центра опухоли. При выраженности кожных симптомов иглу вводили в

центр определяемого участка измененной кожи. При диаметре очага поражения более 4 см или неодинаковой его плотности в разных участках пункцию производили в двух и более местах. Наличие полости распада в центре опухоли давало основание эвакуировать ее содержимое, а затем повторно пунктировать пальпируемое уплотнение.

Выделения из соска получали путем легкого надавливания пальцами на область соска, околососковую зону и осторожно на ткань молочной железы по секторам. Мазки готовили как из первой, так и из последующих капель, особенно при кровянистом отделяемом.

Отпечатки выполняли путем прикладывания предметного стекла непосредственно к эрозированной поверхности или изъязвившейся опухоли.

Соскобы брали скальпелем или шпателем с разрезов удаленных опухолей и тканей молочной железы и лимфатических узлов, материал равномерно распределялся по стеклу.

Весь полученный материал наносился на предварительно обработанные предметные стекла и высушивался на воздухе. Смывы и плевральная жидкость центрифугировались, из осадка приготавливались препараты для исследования.

Для окрашивания цитологических препаратов использовались общепринятые методы окраски по Романовскому-Гимзе, Май-Грюнвальду, Лейшману азур-эозиновыми смесями с предварительной фиксацией спиртосодержащими красителями, а также интраоперационные экспресс-методы окраски по Астраханцеву, Алексееву и Нечаевой.

В цитологических препаратах РМЖ характеризовался четко выраженными клеточными признаками злокачественности, благодаря чему диагноз рака при достаточном числе клеток правильно устанавливался у подавляющего числа больных.

В цитологическом заключении о РМЖ возможно указывать как гистологическую форму опухоли, так и степень дифференцировки клеток ее паренхимы. Однако в первом случае трактовка цитограмм не всегда достоверна вследствие возможной пестроты гистологического строения РМЖ, а также из-за

нарушения межклеточных контактов, разрушения многоклеточных структур и изменения соотношения элементов паренхимы и стромы в цитологических препаратах. Более информативно указывать в цитологическом заключении степень дифференцировки клеток опухоли, что и было использовано нами в данной работе. Цитологическая дифференцировка РМЖ классифицировалась как высокая, умеренная, низкая и недифференцированный рак.

Высокодифференцированный РМЖ цитологически характеризовался присутствием значительного числа клеток, сохранивших морфологические признаки клеток железистого эпителия: эксцентричное расположение ядер, признаки секреторной активности цитоплазмы, выраженная формообразовательная функция и относительно незначительный клеточный полиморфизм (рис. 2.1). В цитограммах большинство клеток лежали рядами, железистоподобными комплексами, вытянутыми структурами, напоминающими протоки, папиллярными комплексами. Цитоплазма отмечалась мелкозернистая или пенистая, неравномерно окрашенная, часто содержащая гранулы. Клетки преимущественно средние и мелкие, изредка присутствовали и более крупные клетки. Форма клеток округлая и овальная, реже неправильная. Ядра круглые и овальные, различные по величине, часто с грубым интенсивно окрашенным хроматином, занимали значительную часть клетки, ядрышки в них определялись не всегда, но нередко были увеличены.

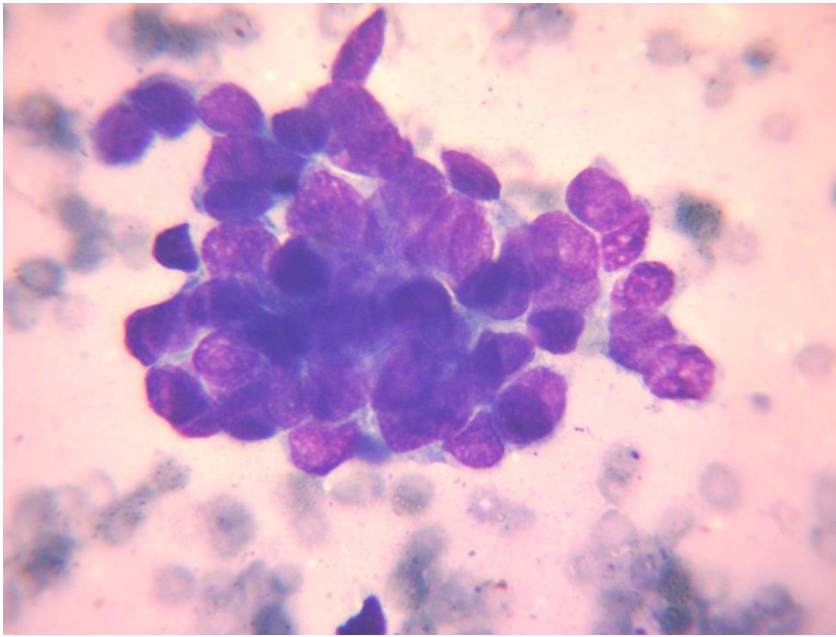


Рисунок 2.1. Цитограмма рака молочной железы с высокой дифференцировкой клеток. Окраска по Романовскому-Гимзе, X 900.

Цитологические признаки РМЖ с умеренной дифференцировкой клеток паренхимы отличались клеточным разнообразием: полиморфизм клеток более выражен, однако морфологическое сходство клеток с клетками железистого эпителия сохранено, отмечалась незначительная адгезивная способность большинства клеток паренхимы, в результате чего клетки располагались изолированно друг от друга. Всегда присутствовали многоклеточные группы или комплексы, указывающие на железистую дифференцировку - атипичные ацинарные (железистоподобные), протоковые структуры или ряды, в которых клетки находились в тесной связи (рисунок 2.2). Клетки крупные, имели округлую, призматическую неправильную форму. Ядра крупные, полиморфные, с грубым хроматином, множественными ядрышками, неровными контурами. Цитоплазма большинства клеток была относительно обильная, неомогенная, мелкозернистая или с признаками секреторной активности в виде просветлений, скоплений пылевидных гранул, с фестончатым контуром или с отрывом ее участков.

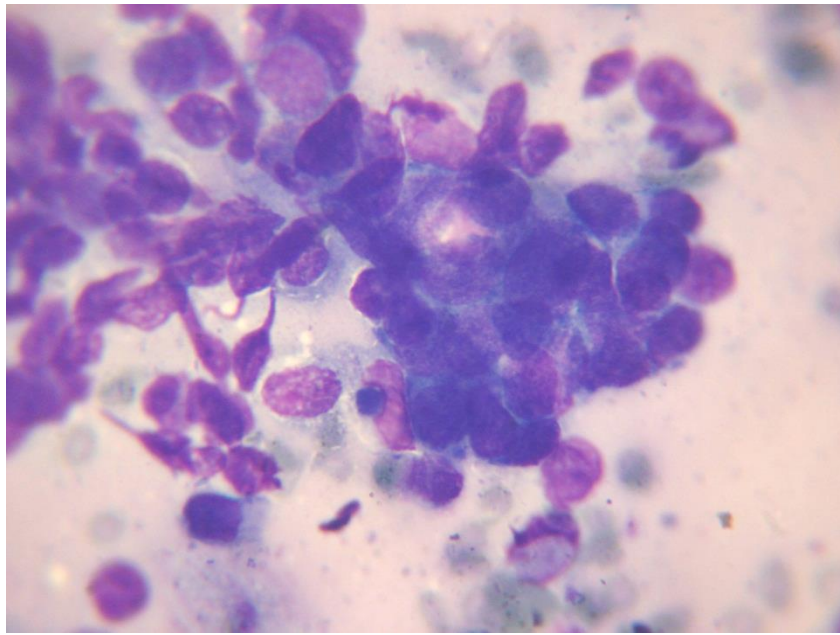


Рисунок 2.2. Цитограмма рака молочной железы с умеренной дифференцировкой клеток. Окраска по Романовскому-Гимзе, X 900.

При низкодифференцированном РМЖ большинство клеточных элементов в цитологических препаратах не имело сходства с клетками эпителия протоков и ацинусов железы и не образовывало какие-либо многоклеточные структуры, указывающие на принадлежность к клеткам железистого эпителия (рисунок 2.3). Клетки рака крупные, располагались изолированно друг от друга или небольшими группами, часто встречались двуядерные, а иногда и многоядерные опухолевые клетки. Иногда клетки располагались в виде фасеток, хотя многочисленных структур обычно не отмечалось. Прибольшой клеточности в препарате удавалось обнаружить «приспосабливаемость» клеток рака по форме в небольших рядах и многослойных скоплениях. Полиморфизм клеток был резко выражен, ядра полиморфны, ядрышки, как правило, множественные и увеличенные. Цитоплазма мелкозернистая или гомогенная, обильная, окрашивалась неравномерно. Практически всегда в препаратах обнаруживались фигуры митоза, а элементы стромы были немногочисленны.

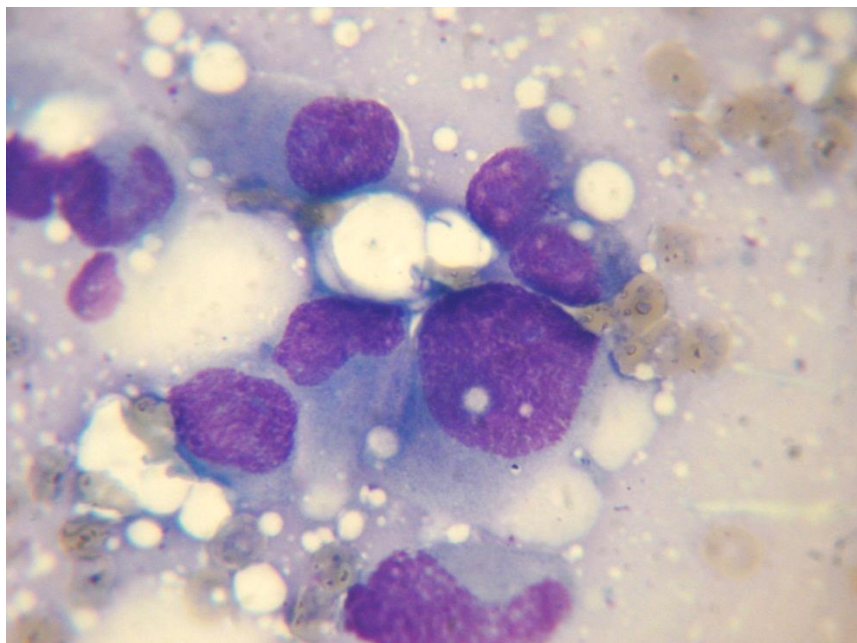


Рисунок 2.3. Цитограмма рака молочной железы с низкой дифференцировкой клеток. Окраска по Романовскому-Гимзе, X 900.

При невозможности четко указать степень цитологической дифференцировки РМЖ или при недостаточном количестве клеточных элементов рака в материале пунктата опухоли молочной железы в цитологическом заключении указывали о наличии злокачественной опухоли либо злокачественных опухолевых клеток.

При оценке состояния железистой ткани молочной железы, окружающей первичную опухоль, наличие в цитограммах соскобов операционного материала уплощенных эпителиальных клеток выстилки кисты, клеток железистого эпителия с признаками пролиферации и псевдомолозивных клеток свидетельствовало о наличии в ткани молочной железы фиброзно-кистозных изменений.

Описанные выше критерии злокачественности клеток РМЖ позволили четко указывать на наличие клеточной диссеминации опухоли вне основного очага поражения при изучении цитограмм соскобов тканей железы на операционном материале, а также свидетельствовать о наличии метастатического процесса в удаленных подмышечных лимфоузлах.

При изучении клеточного состава смывов с операционной раны и плевральной жидкости указывалось наличие в них опухолевых клеток (ОК) также на основании клеточных критериев злокачественности.

Общее количество приготовленных и просмотренных цитологических препаратов в данном исследовании составило порядка 300.

Гистологические исследования проводили на материале, полученном при толстоигольной трепан-биопсии опухоли молочной железы и во время выполнения хирургического этапа лечения для морфологической верификации процесса, а также на операционном материале удаленных тканей молочной железы и подмышечной клетчатки с целью постановки окончательного патогистологического диагноза с указанием гистологической степени злокачественности опухоли, ее гистоструктуры и наличием метастазов в удаленных лимфоузлах.

Биопсийный материал обрабатывался с помощью замораживающего микротомы, кусочки ткани операционного материала подвергались стандартной парафиновой проводке с предварительной фиксацией в формалине. Вырезка материала была крайне тщательной, опухоль молочной железы, патологические участки и все удаленные лимфоузлы взяты на исследование соответственно маркировке. Толщина готовых парафиновых срезов составляла 5 ± 1 мкм. Окраску препаратов проводили гематоксилином и эозином.

Подавляющее большинство РМЖ при гистологическом исследовании составляли инфильтрирующие карциномы, причем без указания на их происхождение, т.к. при далеко зашедшей инвазии трудно установить – развился рак из долек или протоков. Эти опухоли классифицировали на основе степени тканевой и клеточной атипии, при этом учитывали следующие признаки: образование канальцев, гиперхроматоз и митозы, полиморфизм ядер. В зависимости от степени их выраженности, которая определяется по бальной системе, условно выделили 3 степени злокачественности: I степень – 3-5 баллов, II степень – 6-7 баллов и III степень – 8-9 баллов.

Баллы определяли следующим образом:

1) первая группа признаков:

- выраженное образование канальцев – 1 балл;
- умеренное образование канальцев – 2 балла;
- отсутствие канальцев – 3 балла;

2) вторая группа признаков:

- отсутствие в полях зрения при большом увеличении гиперхромных ядер и митозов – 1 балл;
- 2-3 митоза или гиперхромных ядра – 2 балла;
- более 3 гиперхромных ядер или митозов в поле зрения – 3 балла;

3) третья группа признаков:

- мономорфность ядер – 1 балл;
- умеренный полиморфизм – 2 балла;
- резко выраженный полиморфизм – 3 балла.

В группу инфильтрирующих карцином входили все опухоли молочной железы, имеющие строение железистого, солидного и скirrosного рака. Первые два варианта составили большинство всех случаев рака.

Инфильтрирующие карциномы I (низкой) степени злокачественности в большинстве случаев являлись аденокарциномами и были представлены множественными тубулярными либо солидно-железистыми структурами, располагающимися в плотной фиброзной ткани (рисунок 2.4). Тубулярные и солидные комплексы образованы довольно мономорфными клетками со светлыми либо гиперхромными ядрами. Митозы встречались редко.

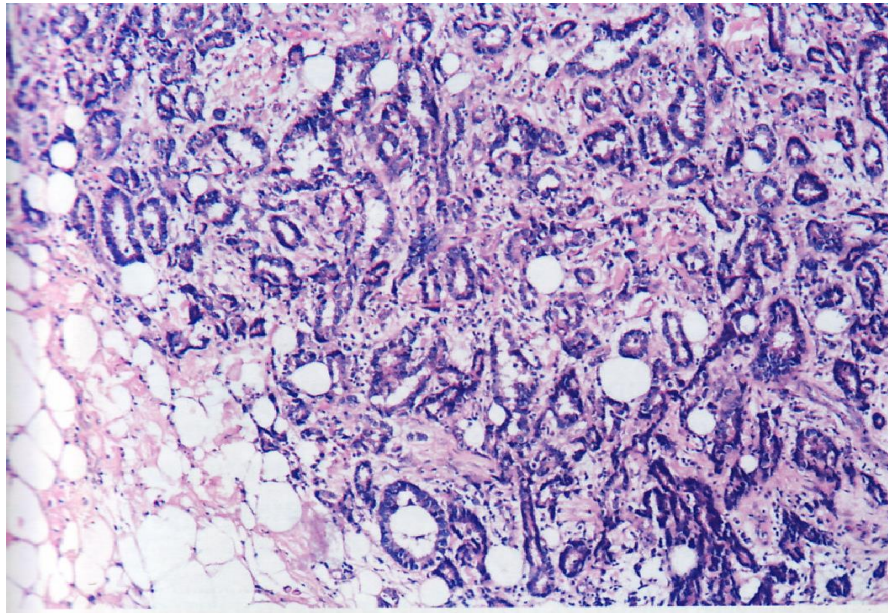


Рисунок 2.4. Инфильтрирующая карцинома молочной железы I степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином, X 200.

Инфильтрирующие карциномы II (умеренной) степени злокачественности были представлены, как правило, альвеолярными структурами различной величины, лежащими в рыхлой или, что встречалось чаще, в плотной фиброзной ткани. Местами обнаруживались сплошные клеточные поля, иногда в центральных отделах опухоли были видны участки гиалинизированной соединительной ткани с вкраплениями в ней мелких групп опухолевых клеток, что соответствовало картине скирра (рис. 2.5). Клетки различной величины и формы, ядра от гиперхромных до очень светлых, пузырьковидных с крупными ядрышками, часты неправильные митозы.

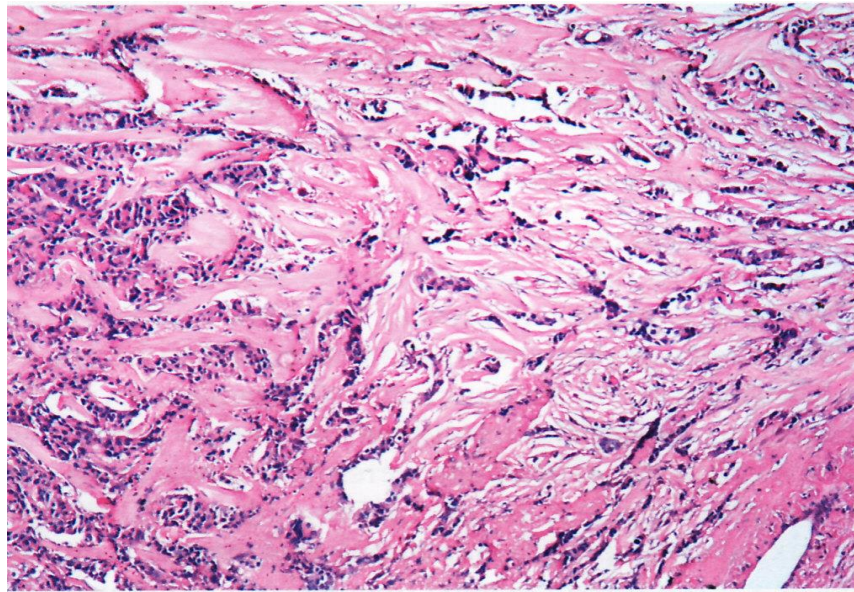


Рисунок 2.5. Инфильтрирующая карцинома молочной железы II степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином, X 200.

Для инфильтрирующих карцином молочной железы III (высокой) степени злокачественности характерно наличие солидных структур различной величины, а также рост в виде сплошного клеточного пласта (рис. 2.6). Строма скудная, аргирофильная с небольшим количеством коллагеновых волокон. Полиморфизм клеток резко выражен. Ядра крупные, светлые с множественными нуклеолами, либо гиперхромные, уродливых очертаний. Патологические митозы многочисленны. Характерна инвазия лимфатических и кровеносных сосудов.

Из особых гистологических вариантов рака молочной железы в данной работе отмечены внутрипротоковый, криброзный, медулярный и слизистый раки с соответствующей гистологической картиной.

Метастазы карциномы молочной железы в удаленных регионарных лимфатических узлах определялись по характерному наличию комплексов клеток железистого рака при микроскопии препаратов.

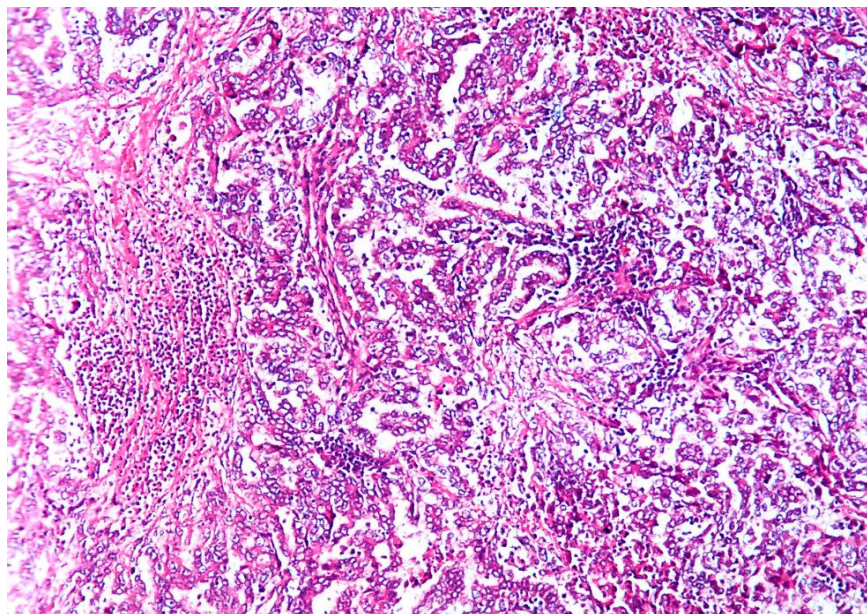


Рисунок 2.6. Инфильтрирующая карцинома молочной железы III степени злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином, X 200.

Во время выполнения работы просмотрено около 250 гистологических препаратов.

2.6. Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов опухолей молочной железы

С 1999 года в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г.В. Бондаря внедрен в клиническую практику и широко используется метод ИГХ определения гормонального статуса опухолей молочной железы: ER, PR. Несколько позднее стали исследоваться гиперэкспрессия онкопротеина HER-2/neu.

В работе использовался стрептавидин–биотиново–иммунопероксидазный метод, основанный на высоком химическом сродстве стрептавида к биотину. Преимуществами его являются высокая чувствительность вследствие обнаружения даже «слабых» антигенов посредством фиксации большего количества молекул пероксидазы и возможное наличие только небольшого неспеци-

фического окрашивания. Для ИГХ исследований применялись реагенты фирмы Novocastra (Великобритания) и ДАКО (Дания).

Из 146 больных, включенных в данное исследование, 115 проведено иммуногистохимическое определение ERиPR в ткани опухоли молочной железы.

Из 115 больных 85 гормональный статус опухоли определяли на материале, полученном при выполнении толсто-игольной трепан-биопсии опухоли и 30 пациенткам – на операционном материале. При этом лишь в 6 случаях при трепан-биопсии опухоли получено недостаточное количество материала для проведения иммуногистохимической реакции. Последнее было связано либо с особенностями гистологической структуры рака – наличием большого количества стромального компонента, либо небольшим размером опухоли. Повторно этим больным наличие рецепторов стероидных гормонов определяли в образцах ткани опухоли, взятых из операционного материала.

Предпочтение отдавали методике исследования гормонального статуса опухоли молочной железы на криостатных срезах замороженной ткани. Это сводило к минимуму риск получения ложноотрицательных результатов вследствие блокирования антигенной структуры ткани после использования белково-разрушающей формалиновой фиксации, а также из-за потери рецепторов, особенно эстрогеновых, за счет их высокой термолабильности.

В 98 наблюдениях исследование проводили на замороженных срезах и только в 17 – на депарафинизированных и дегидратированных. Во втором случае перед иммуноокрашиванием образцов проводили демаскировку антигена с помощью высокотемпературной обработки ткани (тепловая индукция эпитопного возврата, HIER), осуществляемой погружением срезов ткани на стеклах в восстанавливающий буфер и прогреванием их на водяной бане при $t = 90-95^{\circ}\text{C}$ в течение 20-30 минут.

В дальнейшем протокол исследования был одинаков как для криостатных, так и депарафинизированных срезов и включал ингибирование эндогенной пероксидазы последующем выполнении трехэтапной иммуноферментной реакции. На первом этапе наносили немеченые первичные мышинные монокло-

нальные антитела к рецепторам эстрогенов и прогестерона (клоны 1Д5 и 1А6 соответственно). На втором – связующие вторичные биотилированные мышьяные антитела, затем – стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена. Количество связавшейся с гистологическим препаратом пероксидазы определяли с помощью гистохимической реакции, в качестве субстрата использовали диаминобензидин. Для визуализации гистологической структуры срезов, ткани опухоли обработанные ИГХ-препараты, докрашивали раствором гематоксилина.

Поскольку ER и PR исключительно ядерные антигены, при оценке иммуноферментного окрашивания учитывали только реакции в цветовой гамме от желтого до темно-коричневого цвета окрашенных ядер клеток паренхимы опухоли. Неспецифическое связывание, выявляемое в строме опухоли, изредка в лимфоидных клетках, а также в цитоплазме раковых клеток, не учитывали.

Учет позитивных реакций проводили количеством отреагировавших клеток и выражали в процентах к общему количеству злокачественно трансформированных клеток на площади гистологического препарата, а также по интенсивности их иммуноокрашивания.

Варианты интенсивности окрашивания оценивали следующим образом:

- «–» - отсутствие окрашивания;
- «+» - слабopоложительное окрашивание;
- «++» - умеренноположительное окрашивание;
- «+++» - сильноположительное окрашивание.

Клинически опухоли молочной железы считались позитивными как по ER так и по PR, при выявлении иммунореакции более чем в 10% клеток (рис. 2.7).

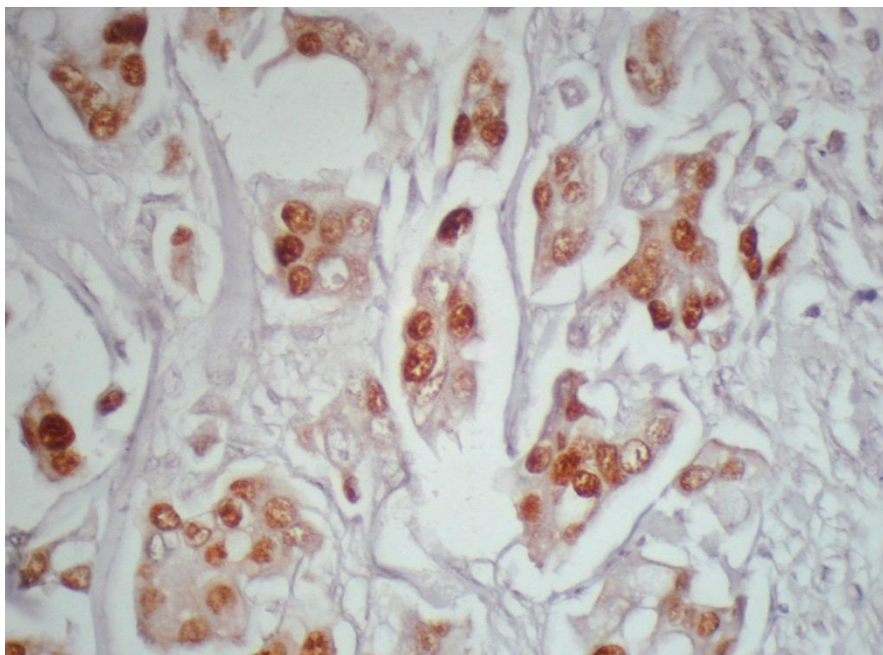


Рисунок 2.7. Инфильтрирующая протоковая карцинома молочной железы. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами к рецепторам эстрогенов (клон 1Д5), X 400.

Степень выраженности иммуноферментной реакции классифицировали на три группы:

- слабопозитивная реакция – при наличии специфического связывания в 11-30% опухолевых клеток;
- умереннопозитивная – при наличии специфического связывания в 31-70% опухолевых клеток;
- сильнопозитивная – при наличии специфического связывания в 71-100% опухолевых клеток.

Число иммуноокрашенных клеток при микроскопии считали в 8 полях зрения либо на 800 опухолевых клетках без учета разрушенных и некротизированных.

При оценке ИГХ реакции на белок HER-2/neu принимали во внимание интенсивность и полноту окрашивания цитолеммы опухолевых клеток.

Яркая мембранная непрерывная по контуру клетки реакция обозначала выраженную экспрессию онкопротеина и указывалась как «3+».

Если наблюдалась прерывистость контура окрашенной цитолеммы с умеренной интенсивностью окраски, то такая реакция учитывалась как «2+».

Более слабая реакция в небольшом проценте клеток оценивалась как «1+».

«0» - отсутствие иммунореакции на онкопротеин HER-2/neu в опухолевых клетках.

Цитоплазматическое окрашивание в расчет не принималось.

Изучение рецепторного статуса опухоли молочной железы имеет первостепенное значение в индивидуализации программы адекватной гормонотерапии, химиотерапии больных РМЖ и в формировании прогностических факторов течения опухолевого процесса.

Автором самостоятельно выполнена интерпретация результатов ИГХИ, результаты которых использованы в данной работе.

2.7. Статистические методы

В нашем исследовании применялся ретроспективный анализ медицинской документации пациенток, включенных в исследование, а также результаты динамического наблюдения за ними. Полученные результаты, заносились в единую таблицу «Microsoft Excel». Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica 10». В связи с тем, что для большинства исследуемых параметров характер распределения был отличным от нормального, использовали непараметрические методы статистического анализа. Определяли медиану (Me), интерквартильный размах [Q1;Q3], доверительные интервалы, стандартное отклонение, Пирсона Хи-квадрат, М-П Хи квадрат, Йетса хи-квадрат. Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, а для выявления статистически значимых изменений показателей в динамике лечения – Т критерий

Вилкоксона. Расчеты кумулятивной выживаемости проводились методом Кап-лан-Майера. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

2.8 Принципы лечения

Пациентки исследуемой группы получали курсы СВПХТ с использованием препаратов фторурацил, метотрексат, циклофосфамид, доксорубицин. Пациентки группы сравнения – курсы системной внутривенной полихимиотерапии в сочетании с плевродезом. Количество курсов определяли, исходя из оценки эффективности лечения, общего состояния пациенток, наличия и степени выраженности местных и системных побочных эффектов.

Согласно молекулярно-биологического подтипа опухоли пациенткам с гормонзависимыми опухолями проводилась гормонотерапия в зависимости от сохранения функции яичников. Пациенткам в постменопаузе были назначены ИА – экземестан, летрозол либо антиэстрогены – тамоксифен, торемифен. Пациенткам с сохраненной менструальной функцией проводилась преимущественно лекарственная овариальная супрессия аналогами ГнРГ в сочетании с приемом антиэстрогенов, при достижении постменопаузальных уровней ФСГ и эстрадиола было возможно назначение ИА. Некоторым пациенткам была выполнена хирургическая кастрация - лапароскопическая овариоэктомия.

В схемы комплексного лечения пациенток была включена лучевая терапия первичного очага и регионарных областей, которую проводили на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат» в режимах укрупненного или классического фракционирования дозы.

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. Мастэктомии по Холстеду выполняли редко.

2.9. Оценка непосредственной эффективности и отдаленных результатов проводимого комплексного лечения

Для оценки непосредственного лечебного эффекта при проведении специализированного лечения использовались результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки, УЗИ плевральных полостей. Оценка проводилась по шкале Recist1.1. Плеврит по шкале Recist1.1 классифицируется как неизмеряемый очаг. Однако по правилам Recist1.1 немаркерный очаг также может использоваться для оценки прогрессирования заболевания, если его изменение отражает течение опухолевого процесса. Данное утверждение позволяет в нашем исследовании рассматривать изменения количества плеврального выпота, как критерий оценки ответа.

Результаты измерений классифицировали по 4 градациям, соответствующим различной эффективности лечения:

- полный ответ (CompleteResponseCR) – исчезновение всех очагов опухоли, обусловленное комплексной терапией;
- частичный ответ (PartialResponsePR) – уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%;
- прогрессирование заболевания (ProgressiveDisease – PD) – большее или равное 20% увеличение размеров диаметров основных опухолевых очагов, или появление новых поражений;
- стабилизация заболевания (StableDisease – SD) – все остальное.

При оценке лечебного эффекта учитывали динамику объективного состояния пациенток, оценку общего состояния онкологического больного по шкале ECOG-WHO, динамику регресса плеврита, оценку качества жизни по опроснику, разработанному группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTCQualityofLifeStudyGroup) EORTCQLQ-C30, оценку тяжести одышки MRC (MedicalResearchCouncilDyspneaScale), оценка токсичности химиотерапии проводилась с помощью

шкалы по критериям CTCAEv.4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Отдаленные результаты лечения оценивали по следующим параметрам:

- выживаемость без прогрессирования (ВБП)
- общая трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемости.

(ОВ)

РАЗДЕЛ 3

ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ СХЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПЛЕВРТОМ

Для подведения химиопрепаратов к органу-мишени и отдаленным метастазам изначально использовались различные методики катетеризации артерий, в частности глубокой артерии плеча, мышечной ветви плечевой артерии, грудно-акромиальной ветви подключичной артерии, внутренней грудной, подлопаточной, боковой грудной артерии.

Методика катетеризации внутренней грудной артерии активно применяется в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря. Ее эффективность и безопасность в лечении местно-распространенных первично-неоперабельных форм рака молочной железы была неоднократно доказана профессором Седаковым И. Е. (патент Украины № 29318 от 01.07.2000, патент РФ № 2169014 от 20.06.2001, патент Украины № 60120 от 15.09.2003, патент Украины № 60122 от 15.09.2003, патент Украины № 15380 от 15.08.2006, патент Украины, № 60887 от 25.06.2011).

Внутренние грудные артерии расположены на внутренней поверхности передней грудной стенки, впереди от восходящей аорты и сердца с перикардом, по сторонам от грудины. Они отходят от подключичных артерий и обеспечивают кровоснабжение органов грудной полости и мягких тканей передней грудной стенки, включая молочные железы.

Внутренние грудные артерии условно подразделены на три отдела: начальный, грудинный и конечный. В нашем исследовании особый интерес представлял грудинный отдел внутренней грудной артерии. От грудинного отдела отходят десять групп ветвей, кровоснабжающих грудину, её надкостницу, ребра, парастернальные лимфатические узлы, межреберные мышцы, перикард и париетальную плевру:

- артерии вилочковой железы;
- перикардально-диафрагмальные артерии;
- средостенные артерии;
- бронхиальные ветви;
- передние межреберные артерии;
- задне-латеральные ветви;
- передние перфорирующие артерии;
- грудинные ветви;
- плевральные ветви;
- мышечно-диафрагмальные артерии

В кровоснабжении париетальной плевры участвуют плевральные ветви, которые направляются к медиастинальной, реберной и диафрагмальной частям париетальной плевры от соответствующих ветвей внутренней грудной артерии. От перикардально-диафрагмальной артерии идут ветви к медиастинальному отделу плевры, от передних межреберных ветвей и латеральной грудной артерии – к реберному отделу плевры, а от одной из конечных ветвей внутренней грудной артерии – мышечно-диафрагмальной артерии – к диафрагмальному отделу париетальной плевры.

Висцеральную плевру кровоснабжают бронхиальные и легочные артерии, не входящие систему внутренней грудной артерии. Использование способа селективной внутриартериальной химиотерапии посредством катетеризации внутренней грудной артерии при поражении метастатическим процессом только висцеральной плевры не целесообразно, в виду того, что инфузия химиопрепарата проводится в бассейне другой артерии.

Именно такие особенности кровоснабжения париетальной плевры позволили нам применить методику катетеризации внутренней грудной артерии у пациенток с метастатическим поражением париетального либо сочетанным поражением париетального и висцерального листков плевры.

С целью визуализации метастатического поражения париетального либо висцерального листков плевры на первом этапе мы проводили видеоторакоскопию. Следует отметить, что к абсолютным противопоказаниям к данному оперативному вмешательству мы отнесли следующие:

- некорригируемая коагулопатия
- острый инфаркт миокарда
- острое нарушение мозгового кровообращения
- выраженная облитерация плевральной полости.

Относительные противопоказания:

- декомпенсированная сердечно-сосудистая патология, печеночная, почечная недостаточность
- легочная недостаточность 3 степени
- декомпенсированный сахарный диабет
- нарушения кислотно-щелочного баланса.

Процедура проводится под тотальной внутривенной анестезией с применением искусственной вентиляции легких. Пациент располагается на здоровом боку. Выполняется обработка кожи, в заранее выбранных межреберных промежутках кожа рассекается скальпелем. Место введения троакара определяется с учетом локализации наиболее выраженных патологических изменений в плевральной полости. С помощью троакара выполняются 2-3 прокола мягких тканей грудной стенки, через которые в плевральную полость вводится торакоскоп и вспомогательные инструменты. Как правило, для введения манипуляторов под контролем торакоскопа устанавливают торакопорты в шестом-седьмом межреберье по передней подмышечной линии и в седьмом-девятом межреберье — по задней подмышечной линии. Торакопорты располагают в виде равнобедренного треугольника. В случае облитерации плевральной полости после разреза производится разведение межреберных мышц тупым путем, разделяют спайки, после чего вводят торакопорт. Торакоскоп вводится через торакопорт, производится осмотр плевральной полости. Эндоскопический инструментарий

вводится через дополнительные торакопорты. В места стояния торакопортов устанавливаются дренажи, которые подключаются к вакуумной системе, для создания в плевральной полости отрицательного давления, что будет способствовать расправлению спавшегося легкого и восстановлению его функций. Дренаж может быть удален через 2 – 5 дней после выполнения торакоскопии.

Выполняется ревизия плевральной полости, эвакуация экссудата с лечебной и диагностической целью, проводится биопсия подозрительных очагов на плевре с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

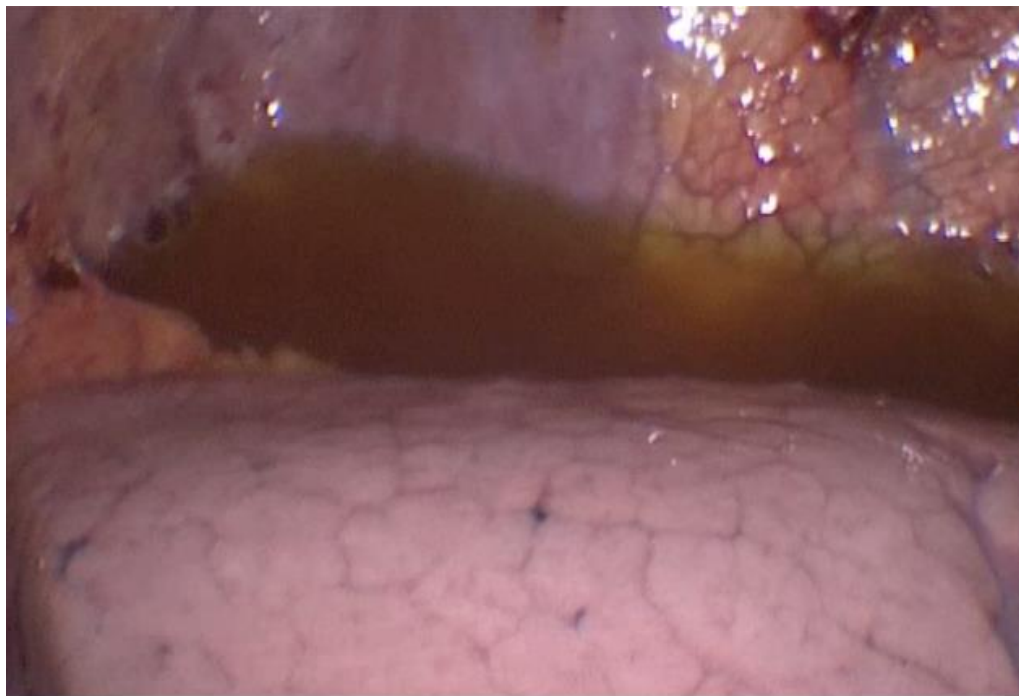


Рисунок 3.1. Б. SamammaedextraeT2N1M1(plex) G3, ER-23%,PR-30%, Her2neu – 0, Ki-67 – 23%. Видеоторакоскопия. Визуализируется серозно-геморрагический экссудат в правой плевральной полости.

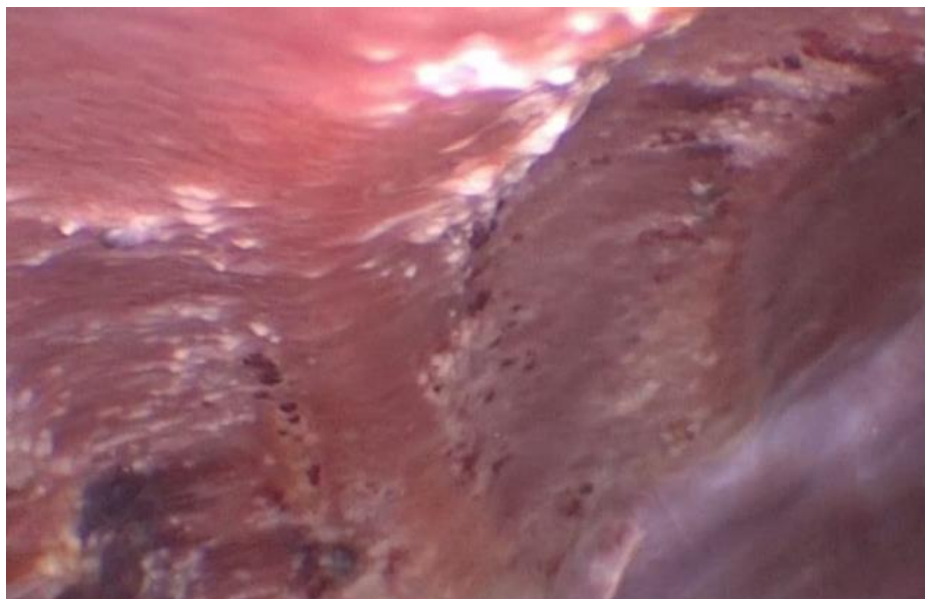


Рисунок 3.2. Видеоторакоскопия. Визуализируются многочисленные участки метастатического поражения реберной части париетальной плевры.

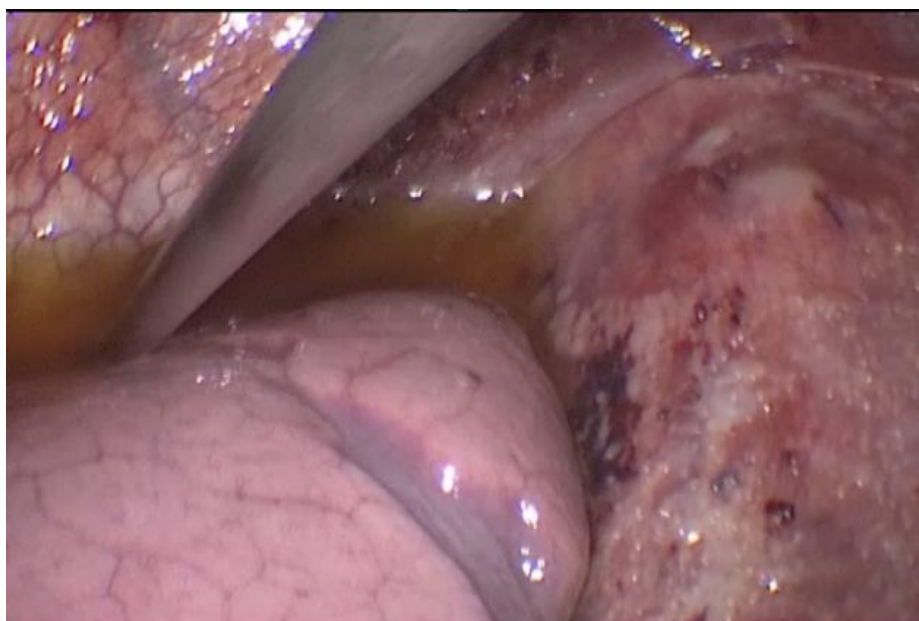


Рисунок 3.3. Эвакуация экссудата.

Использование торакоскопии применялось у 61 пациентки, у 41(67,2%) пациентки выявили поражение париетальной плевры, у 7 (11,5%) пациенток поражение висцеральной плевры, у 13 (21,3%) пациенток сочетанное поражение, что повлияло на персонификацию дальнейшего протокола лечения.

При подтверждении метастатического поражения париетальной либо сочетанного поражения париетальной и висцеральной плевры целесообразен пе-

реход к этапу катетеризации внутренней грудной артерии. Для реализации селективной доставки химиопрепаратов нами использовалась оригинальная методика катетеризации внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную с последующим проведением СВПХТ ее бассейн (патент Украины № 60122 от 15.09.2003). Выполняют косой разрез кожи (соответственно стороне поражения) параллельно к хрящам VIII-X ребер, которые образуют дугу, от мечевидного отростка на 5-6 см. Раскрывают переднюю пластинку влагалища прямой мышцы живота вдоль, отделяют ее остро от первой сухожильной перемычки. Мышечные волокна разделяют вдоль их направления, разводят в стороны и находят ствол верхней эпигастральной артерии, который расположен на задней пластинке влагалища прямой мышцы живота. Ствол верхней эпигастральной артерии выделяют на протяжении 2-3 см, перевязывают дистальный конец, подводят под ствол металлическую площадку с прорезом, фиксируют сосуд в прорезе, надсекают стенку поперек пополам и вводят в отверстие катетер, который проводят в проксимальном направлении до уровня 1-го межреберного промежутка, расстояние до которого измеряют у больной предварительно. Катетер фиксируют к стенке артерии 2-3 лигатурами после чего проводится инфузия 10 мл 1% раствора метиленового синего, при помощи видеоторакокопии происходит визуализация окрашивания артерий, питающих плевру – проверка зоны инфузии химиопрепарата.

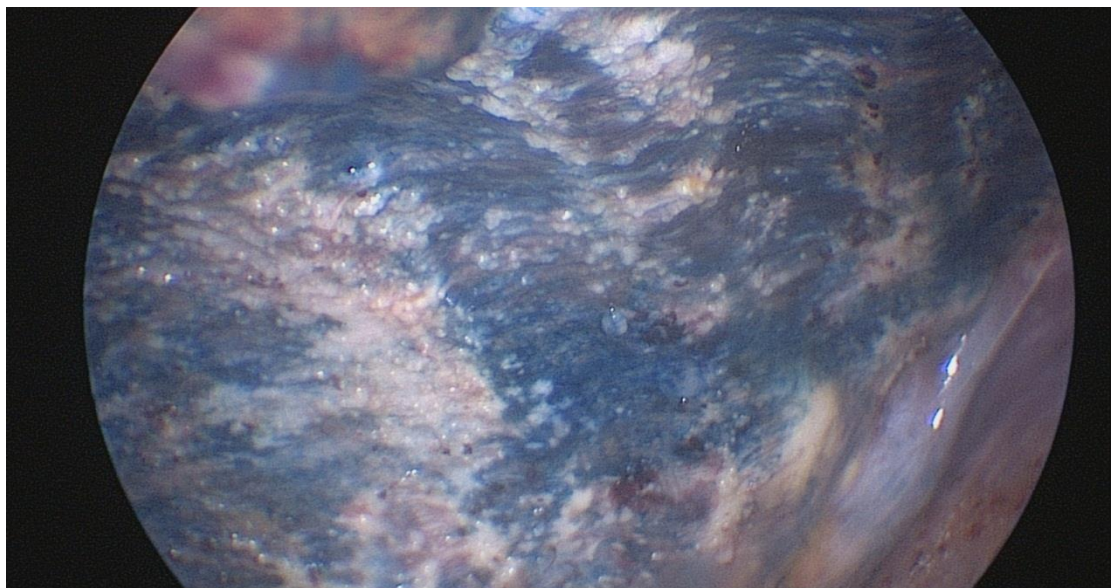


Рисунок 3.4. Проверка зоны инфузии химиопрепарата. Определяется интенсивное окрашивание зон метастатического поражения реберной части париетальной плевры.

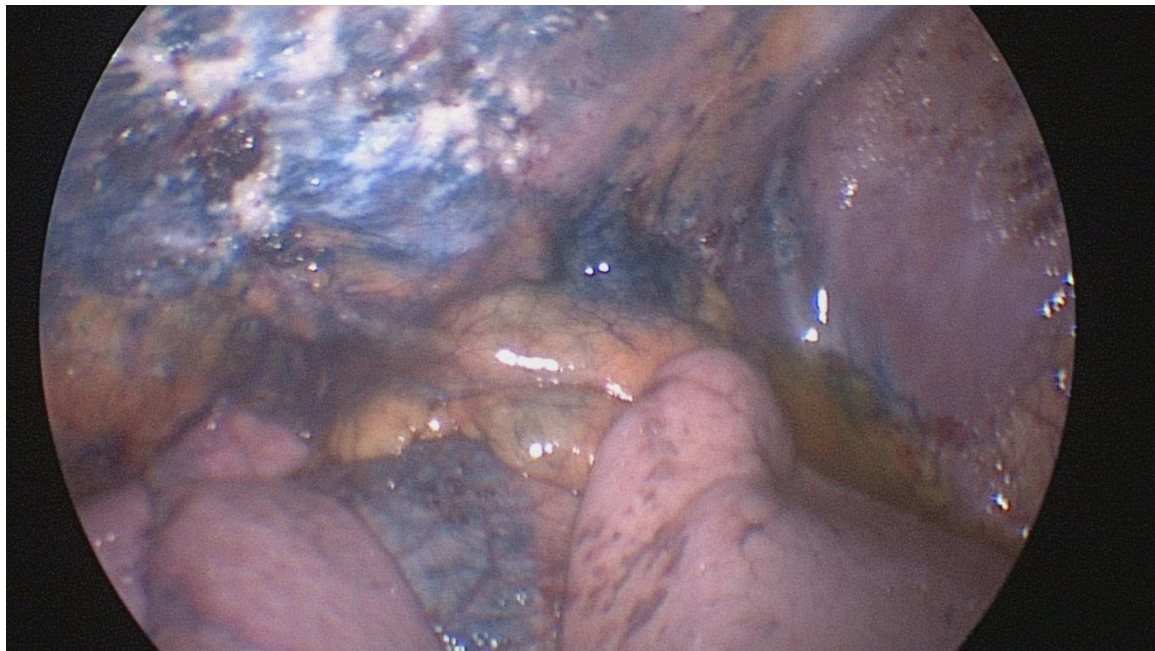


Рисунок 3.5 Интенсивное окрашивание париетальной плевры, корня легкого, средостения.



Рисунок 3.6 Окончательный этап катетеризации внутренней грудной артерии, фиксация катетера на передней брюшной стенке. Обструктивный тип окрашивания.

Свободный конец катетера выводят на поверхность кожи проколом иглой Дюфо рядом с разрезом, который ушивают послойно. Вставляют свободный конец катетера в устройство-заглушку, промывают их раствором гепарина 5000 ед. на 10,0 физиологического раствора.

На основании данного исследования мы определили показания к проведению видеоторакоскопии с последующей катетеризацией внутренней грудной артерии:

1. Отсутствие верификации опухолевого плеврита
2. Визуализация характера и объема метастатического поражения плевры.
3. Дифференциальная диагностика первичного и вторичного поражения плевры.
4. Биопсия метастатических очагов с последующим проведением патогистологического и иммуногистохимического исследований.
5. Контроль зоны инфузии химиопрепарата.

Впервые разработана клинически-ориентированная классификация метастатического поражения плевры, которая позволила наряду с молекулярно-биологическими свойствами опухоли персонифицировать комплексное лечение у данной категории пациенток.

У пациенток с выявленным во время торакоскопии поражением париеальной плевры максимальная эффективность получена от проведения СВПХТ, клинически улучшение наступало после 1-2 циклов, прекращалось накопление патологического экссудата, нами отмечены наиболее высокие показатели полного ответа, ВБП и ОВ.

У больных с висцеральным поражением плевры максимальная эффективность получена от комбинированной системной ПХТ 2-3 линии в сочетании с плевродезом.

Пациенткам с сочетанным поражением плевры, по нашим данным, показано проведение СВПХТ. Данная группа показала большую частоту частичных ответов и лучшие отдаленные результаты, чем группа с поражением висцеральной плевры, получающая системную ПХТ в сочетании с плевродезом, однако результаты лечения были хуже, чем в группе пациенток с поражением париетальной плевры, получающих СВПХТ.

При проведении исследования нами доказано, что максимальная эффективность СВПХТ была достигнута в случаях с поражением париетальной плевры. Считаем, нецелесообразным применение СВПХТ у пациенток с поражением висцеральной плевры. У данных больных СВПХТ не проводилась, пациентки получали лечение по стандартам группы сравнения.

Таким образом, проведение видеоторакоскопии является необходимым диагностическим этапом, позволяющим не только визуализировать характер и объем поражения плевры, но и осуществить биопсию очагов для проведения гистологического и ИГХ-исследования, провести дифференциальную диагностику с первичным опухолевым поражением плевры – мезотелиомой плевры, определить пораженность опухолевым процессом париетального либо висцерального листков, при помощи введения контрастного вещества осуществить контроль зоны инфузии химиопрепаратов. Необходимость выполнения видеоторакоскопии доказана в Патенте Украины № 141894 «Спосіб лікування метастатичного плевриту при захворюванні на рак молочної залози» 27.04.2020.

РАЗДЕЛ 4

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ СЕЛЕКТИВНУЮ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

В данном разделе отражены особенности течения заболевания и эффективности лечения 61 пациентки исследуемой группы, получавшей СВПХТ методом селективной доставки химиопрепаратов в бассейн внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную.

4.1. Общая характеристика больных исследуемой группы

В исследуемую группу были включены 61 пациентка, средний возраст которых составил 50,3 [47,6; 53,0] года. Минимальный возраст составил 21 год, максимальный 76 лет. Основной удельный вес 80,3% приходился на женщин работоспособного возраста - от 30 до 60 лет.

У 22 (36,1%) больных метастатический плеврит выявлен при первичном обращении. У 39 (63,9%) больных метастатический плеврит возник после проведения комплексного либо комбинированного лечения рака молочной железы и был расценен как продолжение болезни. Минимальный срок появления плеврита после комплексного лечения составил 5 месяцев, максимальный - 15 лет.

Распределение больных исследуемой группы в зависимости от критерия Т международной классификации TNM представлено в таблице 4.1. Стоит отметить, что в данной группе преобладали пациентки с местно-распространенным раком молочной железы с прямым распространением на грудную стенку или кожу (Т3-4) - 32 пациенток (52,4%), локализованным процессом от 2 до 5 см в наибольшем измерении, (Т2) - 27 пациенток (44,3%).

Таблица 4.1

Распределение пациенток по критерию Т

Критерий Т	Кол-во наблюдений	Удельный вес, %
0	1	1,6
1	1	1,6
2	27	44,3
3	6	9,8
4	26	42,6
Всего	61	100%

Распределение больных исследуемой группы в зависимости от критерия N международной классификации TNM представлено в таблице 4.2. Преобладало поражение подмышечных лимфатических узлов на стороне поражения – 32 (49,6%)

Таблица 4.2.

Распределение пациенток по критерию N

Критерий N	Кол-во наблюдений	Удельный вес, %
x	1	1,6
0	14	26,1
1	32	49,6
2	14	22,7
Всего	61	100%

Пациенткам с продолжением болезни, получившим в анамнезе комплексное либо комбинированное лечение, были проведены оперативные вме-

шательства. Все оперативные вмешательства были проведены в радикальном объеме.

Таблица 4.3

Распределение пациенток по видам выполненного оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Кол-во наблюдений
Мастэктомия по Маддену	13
Мастэктомия по Пейти	14
Мастэктомия по Холстеду	8
Квадрантэктомия с лимфатической диссекцией	2
Мастэктомия по Беку	1

Проведено патогистологическое исследование операционного материала - опухоли и регионарных лимфатических узлов (табл. 4.4). В подавляющем большинстве случаев (39) были выявлены различные варианты инфильтрирующих карцином, железисто-скirrosный рак – лишь в 1 случае.

Таблица 4.4

Результаты патогистологических исследований опухолевой ткани молочных желез

Гистологический вариант, степень дифференцировки опухолевых клеток	Кол-во наблюдений
Инфильтрирующая карцинома G1 – высокодифференцированная	1
Инфильтрирующая карцинома G2 – умереннодифференцированная	13
Инфильтрирующая карцинома G3 – низкодифференцированная	12
G4 – недифференцированная	1
Железисто-скirrosный	1

Молекулярно-биологический подтип РМЖ методом ИГХИ изучался у 54 пациенток: 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%).

Из жалоб, предъявляемых больными, на первом месте была одышка 52 пациентки (85,2%), как при физической нагрузке так и в покое. Кашель отмечался у 28 больных (46%). Общая слабость в той или иной мере беспокоила 49 больных (80,3%). Боли в грудной клетке на стороне поражения метастатическим плевритом беспокоили 24 больных (39,3%). На повышение температуры до субфебрильных цифр тела жаловались 12 пациенток (19,6%). Потерю аппетита и веса отмечали 25 больных (41%).

Таблица 4.5

Жалобы пациенток на момент обращения

Жалоба	Абс.значения	%
Одышка	52	85,2
Кашель	28	46
Общая слабость	49	80,3
Боль в грудной клетке	24	39,3
Повышение температуры тела	12	19,6
Потеря аппетита	25	41

Длительность клинических проявлений от момента появления первых жалоб до обращения в РОЦ значительно варьировала и составляла от нескольких недель до более года. Большая часть пациенток обратилась за специализированной помощью в срок до трех месяцев (57,4%).

Таблица 4.6

Длительность клинических симптомов до обращения в РОЦ.

	Длительность симптомов (месяц)					
Кол-во паци- ентов	До 1	1-3	3-6	6-9	9-12	Более 12
61	14 (23%)	21 (34,4%)	10 (16,4%)	9 (14,85)	5 (8,2%)	2 (3,3%)

Следует отметить, что 8 пациенток (13,1%) при появлении вышеуказанных жалоб, проходили лечение в терапевтических отделениях, получая противовоспалительную, антибактериальную терапию по поводу заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В связи с неэффективностью лечения были направлены на консультацию к онкологу.

При первичном осмотре пациенткам было предложено определить тяжесть одышки по шкале MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) (табл.4.7.) Данная шкала проста в использовании и позволяет быстро определить степень одышки.

Таблица 4.7.

Шкала диспноэ MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности

Продолжение таблицы 4.7

3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выходить за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

До проведения лечения у 47 (77%) пациенток исследуемой группы преобладала 2 и 3 степень одышки 42,6% и 34,4% соответственно. Что, безусловно, приводило к ограничению выполнения функциональных обязанностей, как для женщин работоспособного возраста.

Таблица 4.8

Распределение пациенток при первичном осмотре по шкале одышки MRC

Кол-во баллов по шкале MRC	Асб. Значения	%
0	4	6,6
1	6	9,8
2	26	42,6
3	21	34,4
4	4	6,6

При проведении инструментального обследования в объеме рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, как правило, жидкость в плевральной полости визуализировалась на стороне первичного поражения, однако, у 6 пациенток был выявлен двусторонний экссудативный плев-

рит, у 5 пациенток выпот определялся в гетеролатеральной плевральной полости.

Рентгенологическая картина чаще всего была представлена субтотальным либо тотальным 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 – линия Дамуазо. При левосторонней локализации затемнение перекрывало тень сердца, сливаясь с ней. Также в случае большого объема жидкости в плевральной полости наблюдался один из важных признаков гидроторакса – смещение тени средостения в противоположную сторону от зоны поражения. В нескольких случаях (9 пациенток) 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.

Ориентирами для определения верхней границы выпота послужили задние отрезки ребер по задней подмышечной линии. Для определения объема гидроторакса мы использовали классификацию, приведенную в табл. 4.9.

Таблица 4.9

Классификация гидроторакса по объему

Объем	Границы
Малый гидроторакс	уровень верхней границы выпота не достигает заднего отрезка VII ребра
Средний гидроторакс	граница выпота между задними отрезками V-VII ребер.
Большой гидроторакс	граница выпота определяется выше заднего отрезка V ребра.
Тотальный гидроторакс	затемнение распространяется на все либо практически все легочное поле.

Исходя из полученных данных по количеству плеврального выпота, пациентки распределились следующим образом.

Таблица 4.10

Распределение пациенток по объему плеврального выпота

	Малый гид- роторакс	Средний гид- роторакс	Большой гид- роторакс	Тотальный
Кол-во паци- енток	5 (8,2%)	21(34,5)	27 (44,3%)	8 (13%)

При малом гидротораксе и в случаях осумкованного выпота дополнительно выполнялось ультразвуковое исследование плевральной полости с последующим торакоцентезом по контролю УЗИ.

Всем пациенткам выполнялся торакоцентез с последующим цитологическим исследованием плеврального выпота. Следует отметить, что данная процедура носила не только диагностический, но и симптоматический лечебный характер, позволяя уменьшить проявления дыхательной недостаточности по рестриктивному типу и улучшить общее состояние, что позволяло перейти к этапу специализированного лечения.

При получении экссудатов по макроскопическим признакам выделяли серозные (78,7%), серозно-геморрагические (19,7) и геморрагические (1,6%). В качестве метода, позволяющего подтвердить опухолевую этиологию плеврита, применялось цитологическое исследование. Наиболее характерным признаком являлось определение в экссудате скоплений шаровидной формы, состоящих из радиально расположенных однотипных опухолевых клеток округлой формы. При высокодифференцированном РМЖG1 (19,7%) визуализировались папиллярные и железисто-папиллярные комплексы. При умереннодифференцированном G2 (49,2%) более крупные клетки с выраженным полиморфизмом, почти во всех клетках определялись гипертрофированные ядра. При снижении дифференцировки нарастали признаки клеточной анаплазии. При низкодифференци-

ванном раке G3 (31,1%) наблюдалось большое число митозов, опухолевые клетки имели крупные ядра.

4.2. Особенности проведения селективной внутриартериальной полихимиотерапии

С начала внедрения регионарной химиотерапии в РОЦ им. проф. Г. В. Бондаря применяется ряд оригинальных методик катетеризаций артериальных сосудов для реализации протокола проведения селективной внутриартериальной полихимиотерапии: катетеризация глубокой артерии плеча (методика С.А. Гаспаряна), мышечной ветви плечевой артерии (оригинальная методика – патент Украины № 29354 А от 02.06.1998 г.), грудо-акромиальной ветви подключичной артерии.

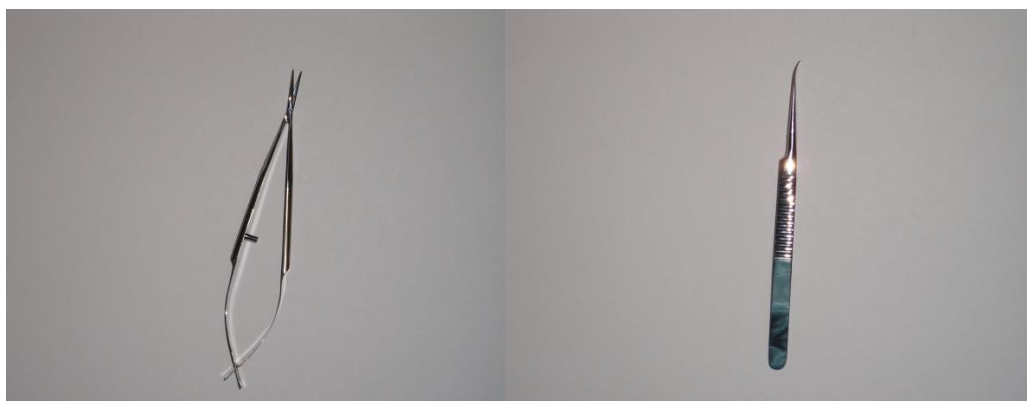
При выборе методики катетеризации сосуда в нашем исследовании предпочтение было отдано катетеризации внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную в виду того, что данный способ показал свою эффективность и безопасность (патент Украины № 60122 от 15.09.2003).

Для катетеризации артерий использовали набор оригинального микрохирургического инструментария (рис.4.2.), разработанного Н.П. Шматковым (1980г.). Данный инструментарий позволяет осуществлять манипуляции с сосудами как крупного, так и мелкого диаметров. Фиксатор сосуда (1) представлен металлической пластинкой с продольной и боковыми прорезями для фиксации сосуда в ране. Округлые магнитные вставки в теле фиксатора предназначены для удерживания сосудистого расширителя в момент вскрытия просвета артерии.



1 – фиксатор сосуда

2 – сосудистый расширитель



3 – сосудистые ножницы

4 – сосудистый пинцет.

Рисунок 4.2. Набор инструментов для катетеризации артериальных сосудов

Сосудистый расширитель (2) выполнен в виде пинцета с игольчатыми браншами и винтовым механизмом, позволяющим плавно регулировать просвет вскрытия артерии в соответствии с наружным диаметром катетера. Для удобства проведения катетера в просвет артерии между игольчатыми браншами, их внутренняя поверхность выполнена в виде борозды. Сосудистые ножницы (3) и пинцет (4) предназначены для выделения артерии в ране.

Катетеризация внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную выполнялась следующим образом.

Производят косой разрез кожи (соответственно стороне поражения) параллельно к хрящам VIII-X ребер, от мечевидного отростка на 5-6 см. Раскрывают переднюю пластинку влагалища прямой мышцы живота, мышечные во-

локна вдоль их направления разводят в стороны, находят ствол верхней эпигастральной артерии, выделяют на протяжении 2-3 см, перевязывают дистальный конец, фиксируют сосуд на площадке, надсекают стенку поперек и вводят в отверстие катетер, который проводят в проксимальном направлении до уровня 1-го межреберного промежутка, что соответствует месту отхождения внутренней грудной артерии от подключичной. Данное расстояние определяется антропометрически индивидуально на этапе планирования оперативного вмешательства. Катетер фиксируют к стенке артерии 2-3 лигатурами после чего выполняют этап хромоангиографии посредством введения через катетер метиленового синего. Следует отметить важность проведения ангиохроматографии, данный этап позволяет осуществить контроль зоны инфузии химиопрепарата. В последующем свободный конец катетера выводят на поверхность кожи проколом иглой Дюфо рядом с разрезом, который ушивают послойно. Вставляют свободный конец катетера в устройство-заглушку, промывают их раствором гепарина 5000 ед. на 10,0 физиологического раствора.

Для проведения внутриартериальной полихимиотерапии использовали модифицированную схему CMF(патент Украины № 60120 от 15.09.2003), включающую внутриартериальное введение циклофосфана в дозах 600 - 800 мг в первый, четвертый и седьмой дни, метотрексата в дозе 40 мг во второй, пятый и восьмой дни и фторурацила в дозе 750 – 1000 мг в третий, шестой и девятый дни лечения на фоне сопроводительной поддерживающей терапии.

Внутриартериальное введение препаратов осуществляли с использованием дозатора лекарственных веществ ДШ-07 (Белоруссия) или UN-2/50 (Болгария) в режиме непрерывной длительной инфузии в течение 4-6 часов в сутки. Ежедневно вводили 1/3 курсовой дозы каждого препарата. Интервалы между курсами составляли 21 день.

Схема проведения модифицированного курса селективной внутриартериальной полихимиотерапии по схеме CMF

	Дни цикла химиотерапии								
Химиопрепарат	1	2	3	4	5	6	7	8	9
циклофосфан	+			+			+		
метотрексат		+			+			+	
фторурацил			+			+			+

Гормонотерапию проводили на всех этапах паллиативного комплексного лечения с учетом рецепторного статуса опухоли. Так, у 42 пациенток ($68,9 \pm 1,2\%$) при ИГХИ биоптатов опухоли была выявлена экспрессия ER и PR в связи с чем согласно стандартам лечения данная группа пациенток получала гормонотерапию с учетом их менструального статуса. Полная антиэстрогенная блокада у женщин в постменопаузе, достигалась путем назначения тамоксифена в дозе 20 мг в сутки либо торемифена 60 мг в сутки в течение всего периода наблюдения, либо группы ИА (летрозол 2,5 мг в сутки или экземестан 25 мг в сутки). Молодым пациенткам для достижения овариальной супрессии было рекомендовано назначение аналогов ГнРГ в сочетании с блокаторами эстрогеновых рецепторов и переходом на ИА при достижении постменопаузальных уровней эстрадиола.

Минимум три курса СВПХТ получили 23 (37,7%) больных. От проведения последующих курсов у данных пациенток мы отказались в связи с зарегистрированным полным или частичным эффектом после лечения. Количество проводимых курсов внутриартериальной паллиативной полихимиотерапии зависело от полученных непосредственных результатов лечения. Высокая селективность доставки противоопухолевых препаратов обеспечила полную или частичную регрессию метастатических очагов уже после окончания трех курсов

СВПХТ. Максимальное количество курсов СВПХТ у двух пациенток достигло семи, после чего была отмечена полная регрессия.

Следует отметить, что катетер для внутриартериальных инфузий находился в сосудистом русле на протяжении всего курса лечения без угрозы развития витальных осложнений. Весь курс составил в среднем более трех месяцев, в течение которых была реализована программа лечения. Данный факт подтверждает безопасность использования методики катетеризации внутренней грудной артерии с целью проведения регионарной химиотерапии.

4.3. Анализ токсичности селективной внутриартериальной полихимиотерапии и особенности сопроводительной терапии

Важным условием четкого выполнения стандарта специального лечения злокачественного заболевания является хорошая переносимость всех методов терапии. Этот вопрос имеет особую значимость еще и потому, что все методы комплексного лечения, кроме влияния на опухоль, оказывают неблагоприятные побочные эффекты на различные органы и системы организма, нередко заставляющие изменять план лечения или вовсе прекращать его.

В данной работе 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.

Применялись объективный осмотр пациенток, контроль цифр артериального давления, пациенткам, получающим химиотерапию антрациклин-содержащими схемами проводился кардиомониторинг, который включал контроль артериального давления, эхо-кардиографическое исследование сердца с интервалом раз в 3 месяца. Лабораторные методы исследования включали оценку развернутого клинического анализа крови, клинического анализа мочи, биохимического анализа крови, включающего следующие показатели: общий

белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Исследование свертывающей системы включало протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, фибриноген.

После первого цикла СВПХТ были получены следующие результаты.

Средний показатель лейкоцитов $5,27 [4,7; 6,0] 10^9/\text{л}$, средний показатель тромбоцитов - $240,6 [180; 280] 10^9/\text{л}$, средний показатель гемоглобина $128,1 [125; 133] \text{ г/л}$. Гематологическая токсичность в исследуемой группе составила $11,5 \pm 0,9\%$, включая лейкопению I-II степени (8,2%), анемию I степени (3,3%). Средний показатель АЛТ составил $21,4 [14; 23] \text{ Ед/л}$. Средний показатель АСТ $18,1 [15; 21] \text{ Ед/л}$. Средний показатель билирубина $11,5 [9,4; 13,5] \text{ мкмоль/л}$. Гастроинтестинальная токсичность составила 26,2%, включая, нарушение вкуса I степени (3,3%) тошноту I степени (13,1%), отсроченную рвоту I степени (9,8%). Печеночная токсичность в исследуемой группе – 6,6% , включая повышение АЛТ I степени.

Среднее значение систолического артериального давления составило $124 [120; 130] \text{ мм.рт. ст.}$, максимальное систолическое артериальное давление 150 мм.рт.ст. , минимальное – 90 мм.рт. ст. . Среднее диастолическое артериальное давление составило $81,4 [75; 85] \text{ мм. рт. ст.}$, максимальное диастолическое 100 мм.рт. ст. , минимальное – 60 мм рт. ст. . Кардиоваскулярная токсичность в исследуемой группе составила 27,8%, включала тахикардию I степени в 4,9% случаев, повышение артериального давления - 9,8%, гипотония - 13,1 %. Кожная токсичность в исследуемой группе составила $16,4 \pm 1,3\%$, проявилась алопецией I степени.

Также в исследуемой группе была отмечена локальная токсичность в $4,9 \pm 1,8\%$ в виде сухого лекарственного эпидермита, который купировался консервативно и не привел к отмене химиотерапии.

После второго цикла наблюдались следующие изменения. Средний показатель лейкоцитов $5,1 [4,2; 6,0] 10^9/\text{л}$, средний показатель тромбоцитов -

248,1[200; 300] 10^9 /л, средний показатель гемоглобина 124,5[123; 130] г/л. Увеличились показатели гематологической токсичности 26,3%, за счет лейкопении I степени (14,8%), анемии I степени (11,5%).

Средний показатель АЛТ составил 22,6 [14; 23] Ед/л. Средний показатель АСТ 19,1 [15; 22] Ед/л. Средний показатель билирубина 13,1 [10; 14] мкмоль/л. Гастроинтестинальная токсичность в среднем оставалась на прежнем уровне, составив $31,3 \pm 0\%$, однако повысилась частота жалоб на нарушение вкуса I степени (16,4%), появление стоматита I степени (3,3%), но было отмечено снижение тошноты I степени (4,9%) и рвоты I степени (6,6%) за счет коррекции сопроводительной антиэметогенной терапии. Печеночная токсичность составила 16,3% , включая повышение АЛТ I степени – 9,8%, АСТ I степени – 1,6%, гипербилирубинемия I степени - 4,9%.

Среднее значение систолического артериального давления составило 124,8 [120; 130] мм.рт. ст., максимальное систолическое артериальное давление 150 мм.рт.ст, минимальное – 100 мм.рт. ст. Среднее диастолическое артериальное давление составило 81,3 [75; 85] мм. рт. ст., максимальное диастолическое 100 мм.рт. ст. , минимальное – 60 мм рт. ст. Кардиоваскулярная токсичность в исследуемой группе составила 29,4%, включала повышение артериального давления I-II степени – 9,8%, гипотонию I степени – 9,8%, тахикардию I степени 9,8%.

Кожная токсичность в исследуемой группе возросла, составив 31,1%, проявилась алопецией I степени.

После третьего цикла внутриартериального введения химиопрепаратов отмечались следующие нежелательные явления. Средний показатель лейкоцитов 5,4 [4,2; 5,8] 10^9 /л, средний показатель тромбоцитов - 229,4[213; 258] 10^9 /л, средний показатель гемоглобина 123,1[122; 127] г/л. Изменились показатели гематологической токсичности за счет появления тромбоцитопении I степени - 4,9%.

Средний показатель АЛТ составил 20,1 [14; 21] Ед/л. Средний показатель АСТ 18,6 [14; 21] Ед/л. Средний показатель билирубина 13,8 [10; 15,3] мкмоль/л. Гастроинтестинальная токсичность снизилась, составив 26,2%, за счет, нарушения вкуса I степени (14,8%), тошноты I степени (4,9%), рвоты I степени 6,5%. Печеночная токсичность составила 9,8%, включая повышение АЛТ I степени (4,9%). Отмечались явления гипербилирубинемии I степени 4,9%.

Среднее значение систолического артериального давления составило 124,1 [120; 130] мм.рт. ст., максимальное систолическое артериальное давление 150 мм.рт.ст, минимальное – 100 мм.рт. ст. Среднее диастолическое артериальное давление составило 81,6 [75; 85] мм. рт. ст., максимальное диастолическое 100 мм.рт. ст. , минимальное – 60 мм рт. ст. Кардиоваскулярная токсичность в исследуемой группе составила 32,7%, включала повышение артериального давления I-II степени – 9,8%, тахикардия I степени – 8,2%, гипотония I степени – 11,5%, нарушение функции I степени – 3,2%

Кожная токсичность в исследуемой группе возросла, составив 36%, проявилась алопецией I степени – 16,4%, II степени – 19,7 %. Также в исследуемой группе была отмечена локальная токсичность в $4,9 \pm 2,8\%$ в виде сухого лекарственного эпидермита, который купировался консервативно и не привел к отмене химиотерапии.

Анализ токсичности СВПХТ по шкале СТСАЕ v.4.03 в процессе проведения циклов

	После 1 цикла	После 2 цикла	После 3 цикла
Гематологическая	11,5±0,9%	26,3±1,5%	31,2±1,6%
Гастроинтестинальная	26,2±0,8%	31,3±0,9%,	26,2±1,1%
Кардиоваскулярная	27,8±1,2%	29,4±1,4%	32,7±1,2%
Печеночная	6,6±0,8%	16,3±1,4%	9,8±1,8%
Кожная	16,4±1,3%	31,1±1,4%	36±1,8%

Отдельно хотелось бы остановиться на поддерживающей терапии, которая играет немаловажную роль на этапе проведения специализированного лечения, помогая нашим пациенткам лучше переносить побочные эффекты и повышать качество жизни.

Всем пациенткам проводилась антиэметогенная терапия согласно уровню эметогенности химиопрепаратов. Введение антиэметогенных препаратов началось до введения первого химиопрепарата. Режим антиэметогенной терапии включал введение блокаторов 5-НТЗ-рецепторов (ондансетрон) в сочетании с глюкокортикостероидами в стандартных дозировках, рекомендуемых для высокоэметогенной химиотерапии. Профилактика тошноты и рвоты проводилась с первого дня химиотерапии на всем ее протяжении и еще 2-3 дня после ее окончания. В случае развития тошноты и рвоты после первого курса СВПХТ проводилась эскалация противорвотной терапии. Важно отметить, что всем пациенткам удалось пройти курсы химиотерапии без добавления к антиэметогенной терапии препаратов группы бензодиазепинов. Критерием эффективности антиэметогенной терапии являлось отсутствие тошноты и рвоты в первые 24 часа от начала химиотерапии.

Осуществлялась просветительская работа с каждой пациенткой, проходившей курсы химиотерапии, по возможным побочным эффектам и использования поддерживающей сопроводительной терапии с целью их коррекции. Осуществлялся расчет водного баланса на период проведения химиотерапии. Следует отметить, что особую роль в период специализированного лечения приобретает достаточный энергетический уровень, который необходимо откорректировать, повышая калорийность рациона, путем добавления в пищу орехов, сыров, масла, молока, пудингов, сухофруктов а также белковой пищу (молочные продукты, яйца, нежирные сорта мяса).

При наличии местного болевого синдрома дважды в сутки проводили инфузии по 10,0 мл 1% раствора лидокаина. В качестве вазодилляционных и дезагрегационных препаратов использовали внутриартериальное введение трентала по 100 мг и реополиглюкина в течение одного часа до начала инфузии химиопрепаратов. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений в перерывах между внутриартериальным введением химиопрепаратов, в течение всего времени нахождения катетера в артериальном русле вводили гепарин (5000 ЕД на 10 мл физиологического раствора) в дозе 0,2-0,3 мл через каждые 3 часа.

Важную роль играло использование фолината кальция в качестве протектора в дозе 100 мг/м² в дни внутриартериального введения фторурацила за час до планируемой инфузии. В качестве антагониста метотрексата лейковорин в этой же дозе вводился внутриартериально через 24 часа после окончания инфузии.

В процессе проведения курсов СВПХТ наиболее часто проводили следующую сопроводительную терапию:

1. Коррекция гематологической токсичности: нейтропении (дексаметазон), анемии (препараты железа, эритропоетины)
2. Коррекция кардиоваскулярной токсичности (NaCl, витамин С, аспаркам, рибоксин, милдронат, тиотриазолин, фуросемид, раствор Рингера, MgSO₄, амиодарон, изокет, корвалол)

3. Коррекция печеночной токсичности (гепатопротекторы – гептрал, сорбенты – полисорб, энтеросгель)

4. Коррекция гастроинтестинальной токсичности (антиэметики – ондансетрон, дексаметазон, сорбенты – полисорб, энтеросгель, пробиотики – бифиформ, ингибиторы протонной помпы – омепразол).

Контроль за эффективностью лечения осуществляли клинически после каждого курса химиотерапии, используя опрос, данные физикального обследования и результаты рентгенологических и ультразвуковых методов исследования. Важно отметить, что регресс метастатического плеврита наблюдался уже на 3-4 недели от начала проведения внутриартериальной химиотерапии. Уже после проведения первого курса СВПХТ субъективно пациентки отмечали улучшение общего самочувствия, что подтверждалось при анализе лабораторных и инструментальных исследований.

Таким образом, исследуемую группу составила 61 пациентка, преобладала возрастная категория 40-49 лет. На момент обращения основными жалобами были одышка 85% и общая слабость 80,3%. При оценке тяжести одышки по шкале MRCy 77% пациенток преобладала 2 и 3 степень одышки 42,6% и 34,4% соответственно. Метастатический плеврит был подтвержден инструментальными и лабораторными методами, у 44,3% пациенток был выявлен большой гидроторакс. Пациенткам проводились курсы СВПХТ, оценивался профиль безопасности по критериям CTCv4.03. СВПХТ не приводило к значимым побочным эффектам, мы не регистрировали нежелательных явлений 3-4 степени, которые бы привели к прекращению лечения.

РАЗДЕЛ 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ СИСТЕМНУЮ ВНУТРИВЕННУЮ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

В данном разделе отражены особенности течения заболевания и результаты лечения 85 пациенток группы сравнения, получавших системную внутривенную химиотерапию.

5.1 Общая характеристика больных группы сравнения

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±1,2%.

Таблица 5.1.

Распределение по критерию Т

Критерий Т	Кол-во наблюдений	Удельный вес, %
is	1	1,1
1b	2	2,4
1c	4	4,7
2	34	40
3	11	13
4b	23	27,1
4d	3	3,5
4c	7	8,2
Всего	85	100%

Распределение больных группы сравнения в зависимости от критерия T международной классификации TNM представлено в табл. 5.1. Стоит отметить, что в данной группе преобладали пациентки с местнораспространенным раком молочной железы с прямым распространением на грудную стенку или кожу (T3-4) - 44 пациентка (51,8%), с локализованным процессом от 2 до 5 см в наибольшем измерении, (T2) - 34 пациентки (40%) .

Распределение больных в зависимости от критерия N международной классификации TNM представлено в таблице 5.2.

Таблица 5.2.

Распределение по критерию N

Критерий N	Кол-во наблюдений	Удельный вес, %
0	19	22,4
1	39	45,9
2	27	31,7
Всего	85	100%

Преобладало поражение подмышечных лимфатических узлов на стороне поражения – 39 (45,9%). Части пациенток (73%) в плане комплексного лечения были проведены оперативные вмешательства.

Таблица 5.3.

Распределение пациенток по видам выполненного оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Кол-во наблюдений
Мастэктомия по Маддену	20
Мастэктомия по Пейти	17

Продолжение таблицы 5.3

Мастэктомия по Холстеду	20
Квадрантэктомия с лимфатической диссекцией	4
Мастэктомия по Беку	1

Проведено патогистологическое исследование операционного материала - опухоли и регионарных лимфатических узлов (таблица 5.4). В 41 случае (48,2%) были выявлены различные варианты инфильтрирующих карцином, железисто-скиррозный рак – лишь в 1 случае (1,2%). 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%).

Таблица 5.4.

Распределение препаратов по степени дифференцировки

Гистологический вариант, степень дифференцировки опухолевых клеток	Кол-во наблюдений
Инфильтрирующая карцинома G1 – высокодифференцированная	2
Инфильтрирующая карцинома G2 – умереннодифференцированная	20
Инфильтрирующая карцинома G3 – низкодифференцированная	17
G4 – недифференцированная	2
Железисто-скиррозный	1
Скиррозный	1
Слизистый	4
Внутрипротоковая инвазивная карцинома	1

При опросе большая часть пациенток отмечала жалобы на одышку – 80%, как при физической нагрузке так и в покое. 40 больных предъявляли жалобы на кашель, сухой кашель беспокоил 31 пациентку (77,5%), продуктивный кашель отмечали 9 пациенток (10,6%). Также большую часть пациенток в той или иной мере беспокоила общая слабость - 62 больных (73%). Боли в грудной клетке отмечали 30 больных. На повышение температуры до субфебрильных цифр жаловались 15 пациенток (17,6%). Потерю аппетита и веса отмечали 20 больных (23,5%).

Таблица 5.5.

Жалобы на момент обращения

Жалоба	Абс.значения	%
Одышка	68	80
Общая слабость	62	73
Кашель	40	47,1
Боль в грудной клетке	30	35,3
Потеря аппетита	20	23,5
Повышение температуры тела	15	17,6

Следует отметить, интервал от момента появления первых жалоб до обращения в РОЦ им. профессора Г.В. Бондаря значительно варьировал и составлял от нескольких недель до более года. Большая часть пациенток обратилась за специализированной помощью в срок от нескольких недель до трех месяцев (63,5%).

Таблица 5.6.

Длительность клинических симптомов до обращения в РОЦ.

	Длительность симптомов (месяц)					
Кол-во пациенток	До 1	1-3	3-6	6-9	9-12	Более 12
85	25(29,4%)	29 (34,1%)	15 (17,7%)	12 (14,1)	3 (3,5%)	1 (1,2%)

15 пациенток (17,6%) исходно проходили обследование и лечение в больницах общего профиля, получая длительно противовоспалительную и антибактериальную терапию по поводу заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем. Самостоятельно обратились в РОЦ 10 больных (11,8%). Большая часть больных 70,6% были направлены в РОЦ из центров первичной медико-санитарной помощи и терапевтических стационаров после выявления плеврального выпота. Важно отметить, что несвоевременность обращения пациенток за специализированной помощью объясняется сходностью клинической симптоматики метастатических плевритов с другими неспецифическими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также системными заболеваниями, сопровождающимися выпотом в плевральной полости, и, к сожалению, по-прежнему низкой онконастороженностью врачей первичного звена.

При первичном осмотре пациенткам определялась тяжесть одышки по шкале MRC. Данная шкала проста в использовании и позволяет быстро определить степень одышки.

Таблица 5.7.

Шкала диспноэ MRC (Medical Research Council Dyspnea Scale)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности

Продолжение таблицы 5.7

3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выходить за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

До проведения лечения более чем у половины пациенток группы сравнения – 69,4% 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.

Таблица 5.8.

Распределение пациенток при первичном осмотре по шкале одышки MRC

Кол-во баллов по шкале MRC	Асб. Значения	%
0	6	7,1
1	11	12,9
2	33	38,8
3	26	30,6
4	9	10,6

При проведении рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, как правило, жидкость в плевральной полости визуализировалась на стороне первичного поражения, однако, у 9 пациенток (10,6%) был выявлен двусторонний экссудативный плеврит, у 6 (7%) пациенток выпот определялся в гетеролатеральной плевральной полости.

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 – линия Дамуазо. Также в случае большого объема жидкости в плевральной полости наблюдался один из важных признаков гидроторакса – смещение тени средостения в противоположную сторону от зоны поражения. В нескольких случаях (12 пациенток) визуализировался 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.

Ориентирами для определения верхней границы выпота послужили задние отрезки ребер по задней подмышечной линии. Для определения объема гидроторакса мы использовали классификацию, приведенную в таблице 5.9.

Таблица 5.9

Классификация гидроторакса по объему

Объем	Границы
Малый гидроторакс	уровень верхней границы выпота не достигает заднего отрезка VII ребра
Средний гидроторакс	граница выпота между задними отрезками V-VII ребер.
Большой гидроторакс	граница выпота определяется выше заднего отрезка V ребра.
Тотальный гидроторакс	затемнение распространяется на все либо практически все легочное поле.

Исходя из полученных данных по количеству плеврального выпота пациентки распределились следующим образом.

Таблица 5.10

Распределение по количеству плеврального выпота

	Малый гидроторакс	Средний гидроторакс	Большой гидроторакс	Тотальный
Кол-во пациентов	6 (7%)	28(33)	40(47%)	11(13%)

При малом гидротораксе и в случаях осумкованного выпота дополнительно выполнялось ультразвуковое исследование плевральной полости с последующим торакоцентезом под контролем УЗИ.

Всем пациенткам выполнялся торакоцентез с последующим ЦИ плеврального выпота. Следует отметить, что данная процедура носила не только диагностический, но и симптоматический лечебный характер, позволяя уменьшить проявления дыхательной недостаточности по рестриктивному типу и улучшить общее состояние, что давало возможность перейти к этапу специализированного лечения.

При получении плевральной жидкости макроскопически разделяли их на серозные (68,2%), геморрагические (2,4%) и серозно-геморрагические (29,4%). В качестве метода, позволяющего подтвердить опухолевую этиологию плеврита, применялось цитологическое исследование.

Округлые опухолевые клетки средней величины в мазках располагались в виде характерных шаровидных или сферических структур различной величины, напоминающие колонии-клоны клеточных культур. Большая часть клеток формировала железистоподобные, сосочковые или округлые комплексы с ровными четкими границами. Цитоплазма клеток была базофильная, нередко с формированием вакуолей, образующихся в результате клеточной дегенерации. Ядра у клеток гиперхромные, ядерно-цитоплазматическое соотношение выше, чем в

клетках реактивного мезотелия. Высокодифференцированная карцинома G1 встречалась в 18 случаях (21,2%), умереннодифференцированная G2 в 35 случаях (41,2%), низкодифференцированная G3 – 32 случаях (37,6).

5.2. План лечения пациенток группы сравнения

Пациенткам группы сравнения проводилась системная внутривенная химиотерапия в стандартных дозировках по схемам AC (доксорубицин 60 мг/м² в/в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м² в/в 1-й день, интервал 21 день), DC (доцетаксел 75 мг/м², в/в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м² в/в 1-й день, интервал 21 день), CAF (циклофосфамид 600 мг/м² в/в 1-й день, доксорубицин 60 мг/м² в/в 1-й день, 5-фторурацил 600 мг/м² в/в 1-й день, интервал 21 день) в сочетании с проведением плевродеза химиопрепаратами из групп противоопухолевых антибиотиков – доксорубицин 50 мг, антагонистов пиримидина - фторурацил 750 мг и алкилирующих агентов – циклофосфамид- 1000 мг.

В зависимости от молекулярно-биологического подтипа согласно стандартам лечения пациентки получали гормонотерапию соответственно их менструальному статусу: пациентки в постменопаузе получали ИА экземестан 25 мг/сутки, летрозол 2,5 мг либо блокаторы эстрогеновых рецепторов тамоксифен 20 мг/сут, торемифен 60 мг/сут. В случае сохраненной менструальной функции проводилась овариальная супрессия агонистами ГнГР либо оперативным путем в сочетании с блокаторами эстрогеновых рецепторов и в последующем при достижении постменопаузальных уровней ФСГ и эстрадиола был возможен переход на ИА.

4.3. Особенности проведения системной полихимиотерапии.

Расчет дозы химиопрепаратов выполнялся на площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Дюбуа и Дюбуа в модификации:

$$\text{ППТ(м2)} = \text{вес(кг)}^{0,425} \times \text{рост(см)}^{0,725} \div 139,2. \quad (5.1)$$

Перерасчет дозы на последующих курсах химиотерапии производился по актуальным показателям роста и веса в том случае, если изменение массы тела пациента превысило 10%.

Премедикация включала профилактику тошноты и рвоты соответственно эметогенного потенциала назначенного режима химиотерапии, как правило, использовались блокаторы 5-НТЗ-рецепторов, блокаторы рецепторов допамина, глюкокортикостероиды.

В процессе проведения химиотерапии оценивались следующие виды токсичности: гематологическая, гастроинтестинальная, печеночная, кардиоваскулярная, кожная. Оценка токсичности химиотерапии проводилась с помощью шкалы по критериям СТСАЕ v.4.03 после каждого цикла химиотерапии.

Применялись объективный осмотр пациенток, контроль цифр артериального давления, пациенткам, получающим химиотерапию антрациклин-содержащими схемами проводился кардиомониторинг, который включал контроль артериального давления, эхо-кардиографическое исследование сердца с интервалом один раз в три месяца. Лабораторные методы исследования включали оценку развернутого клинического анализа крови, клинического анализа мочи, биохимического анализа крови, включающего следующие показатели: общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин и его фракции, аламинотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Исследование свертывающей системы включало протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, фибриноген.

После первого цикла системной внутривенной полихимиотерапии были получены следующие результаты. Средний показатель лейкоцитов 5,04 [4,3; 6,0] $10^9/\text{л}$, средний показатель тромбоцитов - 278,8[210; 273] $10^9/\text{л}$, средний показатель гемоглобина 126,1[123; 131] г/л. Гематологическая токсичность в ис-

следуемой группе составила 22,3%, включая лейкопению I-II степени 14,1%, анемию I степени 8,2%.

Средний показатель АЛТ составил 21,0 [14; 23] Ед/л. Средний показатель АСТ 18,9 [15; 21] Ед/л. Средний показатель билирубина 11,9 [9,0; 15,0] мкмоль/л. Гастроинтестинальная токсичность составила 44,7%, включая, нарушение вкуса I степени (10,6%) тошноту I-II степени 16,5%, отсроченную рвоту I степени (14,1%), стоматит I степени 3,5%

Печеночная токсичность в группе сравнения составила 27,5%, включая гипертрансаминаземию за счет повышения АЛТ I степени 9,4%, АСТ I степени – 7,1%, билирубинемии 1 степени -1,2%.

Среднее значение систолического артериального давления составило 125 [115; 130] мм рт. ст., максимальное систолическое артериальное давление 160 мм.рт.ст, минимальное – 90 мм рт. ст. Среднее диастолическое артериальное давление составило 82,3 [80; 85] мм рт. ст., максимальное диастолическое 100 мм рт. ст. , минимальное – 60 мм рт. ст. Кардиоваскулярная токсичность в исследуемой группе составила 37,7%, включала тахикардию I степени в 5,9% случаев, повышение артериального давления I-II степени – 16,5%, гипотония I-II степени – 15,3 %.

Кожная токсичность составила 35,3% проявилась алопецией I степени.

После второго цикла наблюдались следующие изменения. Средний показатель лейкоцитов 4,9 [4,1; 5,6] 10^9 /л, средний показатель тромбоцитов - 236,7[204; 258] 10^9 /л, средний показатель гемоглобина 125,6 [123;130] г/л. Гематологическая токсичность составила 36,5%, включая лейкопению I-III степени 17,6%, анемию I степени 14,2%, добавилась тромбоцитопения I-II степени – 4,7%. Следует отметить, что нарастала не только частота, но и степень гематологической токсичности, чаще встречались показатели, соответствующие II и III степеням.

Средний показатель АЛТ составил 21,8 [15; 24] Ед/л. Средний показатель АСТ 19,2 [13; 21] Ед/л. Средний показатель билирубина 14,2 [10,0; 15,0] мкмоль/л. Гастроинтестинальная токсичность составила 43,5%, включая,

нарушение вкуса I-II степени – 10,6%, тошноту I-II степени – 14,1%, отсроченную рвоту I-II степени 9,4%, стоматит I-II степени – 9,4%. Печеночная токсичность в группе сравнения достигла 30,6%, включая повышение АЛТ I степени – 11,8%, АСТ I степени – 8,2%, гипербилирубинемия I-II степени – 10,6%.

Среднее значение систолического артериального давления составило 125 [115; 130] мм рт. ст., максимальное систолическое артериальное давление 160 мм.рт.ст, минимальное – 80 мм рт. ст. Среднее диастолическое артериальное давление составило 84,7 [80; 90] мм рт. ст., максимальное диастолическое 110 мм.рт. ст. , минимальное – 60 мм рт. ст. Кардиоваскулярная токсичность в группе сравнения составила 55,3%, включала тахикардию I степени в 9,4% случаев, повышение артериального давления I-II степени – 23,5%, гипотония I-II степени – 22,4%. Примечательно, что после второго курса у 7,1% пациенток появилось нарушение функции сердца I степени, которое проявилось снижением фракции выброса на 10-20% от исходной.

Сенсорная неврологическая токсичность I степени отмечена у 12 пациентов (14,1%), получавших химиотерапию с препаратами таксанового ряда.

Кожная токсичность в исследуемой группе возросла, составив 44,7%, проявилась алопецией I степени.

После третьего цикла внутривенного введения химиопрепаратов отмечались следующие нежелательные явления. Средний показатель лейкоцитов 4,7 [4,2; 5,5] 10^9 /л, средний показатель тромбоцитов – 239,3 [211; 259] 10^9 /л, средний показатель гемоглобина 126 [124; 134] г/л. Гематологическая токсичность составила 41,3%, включая лейкопению, преимущественно II-III степени – 21,2%, анемию I степени 14,2%, тромбоцитопения I степени – 5,9%.

Несмотря на то, что мы не использовали режимы dose-dense, было отмечено 6 случаев (7,1%) фебрильной нейтропении, что потребовало применения антибактериальной терапии бета-лактамами антибиотиками широкого спектра действия (амоксциллин+клавулановая кислота 1,0/0,25 г каждые 12 часов), фторхинолонами (левофлоксацин 0,5 г каждые 12 часов или моксифлоксацин 0,4 г один раз в день) либо цефалоспорины (цефепим 2 г каждые 8 часов в/в)

либо карбапенемами (меропенем 1 г каждые 8 часов в/в) в сочетании с Г-КСФ, мы применяли филграстим 5 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки п/к или в/в ежедневно до необходимого стабильного абсолютного числа нейтрофилов. В связи с фебрильной нейтропенией очередной курс химиотерапии был отсрочен.

Средний показатель АЛТ составил 21,1 [13; 23] Ед/л. Средний показатель АСТ 17,4 [12; 20] Ед/л. Средний показатель билирубина 14,4 [10,0; 15,0] мкмоль/л. Гастроинтестинальная токсичность достигла 53%, включая, нарушение вкуса I-II степени – 16,5%, тошноту I-II степени – 11,8%, отсроченную рвоту I-II степени – 7,1%, стоматит I-II степени – 11,8%, а также впервые отмечены проявления гастрита I степени – 5,8%. Печеночная токсичность в группе сравнения достигла 31,8%, включая повышение АЛТ I степени – 12,9%, АСТ I степени – 7,1%, гипербилирубинемия I-II степени – 11,8%.

Среднее значение систолического артериального давления составило 122,7 [110; 130] мм рт. ст., максимальное систолическое артериальное давление 155 мм рт. ст, минимальное – 80 мм рт. ст. Среднее диастолическое артериальное давление составило 83,7 [75; 90] мм рт. ст., максимальное диастолическое 100 мм рт. ст. , минимальное – 60 мм рт. ст. Кардиоваскулярная токсичность в группе сравнения составила 49,4%, включала тахикардию I-II степени в 10,6% случаев, повышение артериального давления I-II степени – 20%, гипотония I-II степени – 18,8%. Также у 23,5% пациенток наблюдали нарушение функции сердца I-II степени.

Сенсорная неврологическая токсичность I степени отмечена у 14 пациенток (16,5%), получавших химиотерапию с препаратами таксанового ряда. Кожная токсичность в исследуемой группе возросла, составив 62,4±%, проявилась алопецией I-II степени, изменением ногтей I степени – 11,8 %.

**Анализ токсичности системной внутривенной химиотерапии по шкале
CTCAE v.4.03**

	После 1 цикла	После 2 цикла	После 3 цикла
Гематологическая	22,3±0,8%	36,5±0,9%	41,3±1,6%
Гастроинтестинальная	44,7±1,2%	43,5±0,8%	53±0,9%
Кардиоваскулярная	37,7±1,3%	55,3±0,8%	49,4±0,9%
Печеночная	27,5±0,9%	30,6±1,2%	31,8±1,4%
Кожная	32,9±1,6%	35,3±1,7%	62,4±1,2%
Сенсорная неврологическая	-	14,1±0,8%	16,5±1,1%

У 12 пациенток мы наблюдали снижение экссудации, у 25 пациенток экссудация прекратилась, однако в большинстве случаев (48 пациенток) наблюдалось продолжение накопления жидкости, что требовало проведения повторных эвакуаций, было эвакуировано 1200-2000 мл серозного, серозно-геморрагического экссудата, при цитологическом исследовании которого опухолевые клетки имели сохраненный вид либо незначительные признаки дистрофии. Этой подгруппе пациенток выполнялся плевродез химиопрепаратами из групп противоопухолевых антибиотиков, антагонистов пиримидина и алкилирующих агентов. При внутривидеальном введении химиопрепараты проявляют склерозирующие свойства, вызывают воспалительную реакцию, приводя к облитерации плевральной полости, а также за счет цитостатических свойств оказывают противоопухолевое действие.

Процедура плевродеза выполнялась следующим образом. Положение пациента на операционном столе было сидя, с прямой спиной, кисть на стороне поражения укладывалась на противоположное плечо. Пункция плевральной по-

лости проводилась в зависимости от места наибольшего скопления выпота, как правило, в нижних отделах плевральной полости в проекции 7-8 ребер по лопаточным линиям под местной анестезией новокаином либо лидокаином. После полной эвакуации плеврального выпота аускультативно и с помощью ультразвукового метода проводился контроль расправления легкого. При двустороннем плеврите процедура выполнялась с двух сторон. У 5 пациенток возникло синкопальное состояние, в этих случаях пациент укладывался на койку с приподнятым ножным концом на 30-40°, проводился контроль артериального давления и при необходимости вводилось внутривенно струйно 4 - 8 мг дексаметазона, после чего вышеуказанное состояние, как правило, купировалось.

Поскольку введение химиопрепарата может сопровождаться болевыми ощущениями, то применяли внутриплевральную анестезию 50 мл 1% раствора лидокаина либо новокаина 0,5% через дренаж за 15—20 мин до процедуры. После введения химиопрепарата дренаж оставляли перекрытым, накладывая зажим в течение 1-2 часов, затем вновь подсоединяли к аспирационной системе. Пациентам рекомендовалось менять положение в постели для равномерного распределения препарата по плевральной полости. Осуществляли 2-3 курса плевродеза. Учитывая, что внутриплевральное введение химиопрепарата является видом локальной химиотерапией, а следовательно, происходит распределение химиопрепаратов в общий кровоток, также как и при внутривенном введении, применялась премедикация, включающая профилактику тошноты и рвоты.

Следует отметить, что процедуры плевродеза сопровождались побочными эффектами, пациентки отмечали повышение температуры тела, болевой синдром, тошноту и общую слабость. Субфебрильная температура отмечалась у 26 пациенток, фебрильная лихорадка – у 5 пациенток. Температура была купирована на 2-3 сутки приемом антипиретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Лечение тошноты и рвоты проводилось согласно эметогенному потенциалу химиопрепарата по рекомендациям MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Болевой син-

дром в среднем составил до 7 баллов по ВАШ (Визуальная аналоговая шкала), потребовав назначения наркотических анальгетиков в трех случаях. Остальные пациентки до трех суток получали НПВС – анальгин, декскетопрофен в стандартных дозировках.

Мы отметили снижение накопления экссудата после проведения плевродезов, пациентки отмечали уменьшение одышки, улучшался функциональный статус, что подтверждалось по результатам инструментальных исследований, регресс метастатического плеврита, как правило, на 8-10 неделе после плевродезов. По данным рентгенографии и УЗИ определялись частично облитерированные плевральные полости с наличием множества спаек, наблюдались осумкованные плевриты.

Таким образом, группу сравнения составили 85 пациенток, преобладала возрастная категория 50-59 лет. На момент обращения основными жалобами были одышка 80% и общая слабость 73%. При оценке тяжести одышки по шкале MRC у 69,4% пациенток преобладала 2 и 3 степень одышки 38,8% и 30,6% соответственно. Наличие метастатического плеврита было подтверждено инструментальными и лабораторными методами исследования, у 40% пациенток был выявлен большой гидроторакс. Пациенткам проводились курсы системной внутривенной полихимиотерапии по схемам согласно стандартам лечения онкологических больных, оценивался профиль безопасности по критериям CTCv.4.03, пациенткам у которых клинически мы наблюдали продолжение накопления экссудата, план лечения был дополнен проведением плевродезов.

РАЗДЕЛ 6.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Исследование качества жизни — уникальный подход, во многом изменивший традиционный взгляд на проблему болезни и больного. Традиционные критерии оценки эффективности лечения, основывающиеся на широком спектре лабораторных и инструментальных показателей, отражают лишь биологическую составляющую картины болезни, но не дают полного представления о состоянии пациента: его физическом, психологическом, эмоциональном, социальном и духовном функционировании. Качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости. Когда полное излечение невозможно, целью является увеличение качества жизни, при этом качество жизни не менее важно, чем ее продолжение.

Для изучения качества жизни пациенток был выбран опросник, разработанный группой оценки качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака – European Organisation for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTCQLQ-C30). Данный опросник апробирован во многих международных клинических исследованиях, отвечает критериям, разработанным для опросников, применяемых в онкологии, содержит несколько шкал, характеризующих различные аспекты качества жизни. Анкетирование пациенток осуществлялось перед началом курсов полихимиотерапии. Опросник EORTC QLQ-C30 состоит из 30 вопросов и включает пять функциональных шкал (физическое, ролевое, когнитивное, эмоциональное и социальное благополучие), трех шкал симптоматики (слабость, тошнота и рвота, боль) а также шкалы общего качества жизни и шести одиночных пунктов (одышка, нарушение сна, анорексия, констипация, диарея, финансовые затруднения).

В отличие от предложенного в опроснике способа оценки, для упрощения интерпретации результатов, была использована визуальная линейная шкала с диапазоном от 1 до 100 баллов. Для пяти функциональных шкал худший показатель соответствовал оценке 0 баллов, наилучший – 100 баллов. Таким образом, более высокий уровень функциональной активности и качества жизни характеризовался и высоким цифровым показателем. Для симптоматических шкал, наоборот, - большей выраженностью симптома. Общее состояние пациенток обеих групп до начала химиотерапии определялось наличием общей слабости, одышки, проявлениями в той или иной мере опухолевой интоксикации, низким психоэмоциональным состоянием. Показатели качества жизни до проведения лечения в обеих группах значимо статистически значимо не отличались. Следует обратить внимание на низкие показатели физической, социальной и психоэмоциональной активности. Анкетирование пациенток проводилось до начала лечения и далее после каждого курса химиотерапии.

Таблица 6.1

Оценка качества жизни до лечения

Шкала EORTC QLQ-C30	Исследуемая группа	Группа сравнения
Физическая активность	50,6 (48,71; 52,53)	51,9 (50,17;53,60)
Ролевая активность	57,8 (56,14;59,43)	58,7 (57,12;60,18)
Эмоциональная активность	48,5 (46,51;50,54)	47,1 (45,20;49,03)
Когнитивная активность	62,8 (60,69;64,88)	61,4 (59,52;63,19)
Социальная активность	50,9 (48,72;53,25)	52,5 (50,63; 54,42)
Слабость	53,4 (50,66;56,22)	50,5 (47,97;52,98)
Тошнота и рвота	6,7 (4,66;8,78)	7,1 (5,31;8,81)
Боль	22,5 (16,8;28,12)	20,2 (15,65;24,82)
Одышка	63,7 (60,96;66,41)	60,9 (58,19;63,69)

--	--	--

Продолжение таблицы 6.1

Нарушение сна	24,8 (19,11;30,56)	23,6 (18,68;28,50)
Потеря аппетита	25,1 (19,84;30,33)	26,1 (21,74;30,50)
Констипация	4,8 (2,62;7,05)	5,2 (3,31;7,05)
Диарея	4,2 (2,14;6,22)	3,9 (2,23;5,66)

После проведения первого цикла 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 симптомных шкал статистически значимо была менее выражена одышка среди пациенток, получивших один цикл 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.

Таблица 6.2

Оценка качества жизни после проведения первого курса СВПХТ и ПХТ

Шкала EORTC QLQ-C30	Исследуемая группа	Группа сравнения
Физическая активность	59,8(57,95;61,72)	55,88(54,43;57,33)
Ролевая активность	58,9(57,51;60,36)	56,06(54,64;57,48)
Эмоциональная активность	53,4(51,65;55,23)	48,8(46,84;50,80)
Когнитивная активность	61,8(59,85;63,76)	56,1(54,26;57,86)

Социальная активность	51,6(49,78;53,33)	51,2(49,49;52,98)
-----------------------	-------------------	-------------------

Продолжение таблицы 6.2

Слабость	53,9(51,58;56,29)	54,8(52,88;56,65)
Тошнота и рвота	19,8(16,71;22,96)	24,4(20,80;28,02)
Боль	22,9(17,79;28,11)	23,0(18,81;27,19)
Одышка	54,8(52,14;57,53)	59,2(56,87;61,48)
Нарушение сна	23,7(18,59;28,78)	26,3(21,98;30,61)
Потеря аппетита	27,3(22,67;31,92)	30,0(26,05;33,95)
Констипация	5,1(3,04;7,13)	5,4(3,65;7,17)
Диарея	4,6(2,62; 6,56)	4,4(2,72;5,99)

После проведения второго цикла 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.

Таблица 6.3

Оценка качества жизни после проведения второго курса СВПХТ и ПХТ

Шкала EORTC QLQ-C30	Исследуемая группа	Группа сравнения
---------------------	--------------------	------------------

Физическая активность	61,4 (58,74;64,05)	55,2 (53,89;56,46)
-----------------------	--------------------	--------------------

Продолжение таблицы 6.3

Ролевая активность	60,4 (58,94;61,88)	55,1 (54,07;56,17)
Эмоциональная актив- ность	56,6 (54,88;58,24)	51,8 (50,44;53,20)
Когнитивная активность	60,5 (58,95;62,04)	53,9 (52,53;55,35)
Социальная активность	56,1 (54,39;57,74)	55,1 (53,79;56,45)
Слабость	49,3 (47,21;51,31)	54,0 (52,77;55,23)
Тошнота и рвота	17,9 (15,01;20,89)	24,1 (20,95;27,28)
Боль	19,7 (15,19;24,16)	23,1 (19,18;27,05)
Одышка	49,4 (46,98;51,87)	56,2 (54,23;58,25)
Нарушение сна	22,8 (17,99;27,58)	27,5 (23,45;31,49)
Потеря аппетита	24,5 (20,39;28,62)	29,2 (25,47;32,88)
Констипация	4,8 (2,87;6,81)	5,1 (3,44;6,80)
Диарея	4,5 (2,69;6,33)	4,2 (2,77;5,70)

После третьего цикла 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.

Таблица 6.4

**Оценка качества жизни после проведения третьего цикла СВПХТ и
ПХТ**

Шкала EORTC QLQ-C30	Исследуемая группа	Группа сравнения
Физическая активность	66,2(64,27;68,02)	54,0(52,66;55,34)
Ролевая активность	62,9(61,44;64,30)	56,4(54,87;57,84)
Эмоциональная актив- ность	65,7(63,13;68,18)	52,2(50,46;54,01)
Когнитивная активность	62,4(60,91;63,85)	55,7(54,13;57,16)
Социальная активность	65,8(63,70;67,94)	55,0(53,65;56,35)
Слабость	45,3(43,12;47,53)	52,2(50,92;53,44)
Тошнота и рвота	15,9(12,88;18,93)	20,1(17,09;23,15)
Боль	18,7(14,40;22,98)	21,1(17,23;25,00)
Одышка	39,7(36,11;43,23)	52,7(50,67;54,74)
Нарушение сна	19,2(15,15;23,38)	22,9(19,32;26,57)
Потеря аппетита	21,6(17,72;25,40)	27,8(24,43;31,22)
Констипация	5,4(3,41;7,41)	5,9(4,19;7,57)
Диарея	3,9(2,18;5,69)	3,8(2,40;5,25)

Следует отметить, что улучшение качества жизни коррелировало с объективным состоянием пациенток. Мы наблюдали постепенное улучшение показателей функциональных шкал. Значимо возрастали «Физическая», «Эмоциональная» и «Социальная активность», постепенно «Когнитивная» и «Ролевая». Положительная динамика наблюдалась и по симптомным шкалам, значительно снижалась «Слабость», постепенно уменьшались показатели шкалы «Боль».

Улучшались и показатели общего качества жизни «Одышка» и «Нарушение сна». Единственные показатели, которые повысились после первого цикла химиотерапии, были «Тошнота и рвота», «Потеря аппетита», естественно это было связано с началом проведения циклов химиотерапии и уже после проведения последующих циклов с учетом коррекции антиэметогенной терапии приобрели тенденцию к закономерному снижению. Данные тенденции наглядно отображены в рисунках 6.1, 6.2.

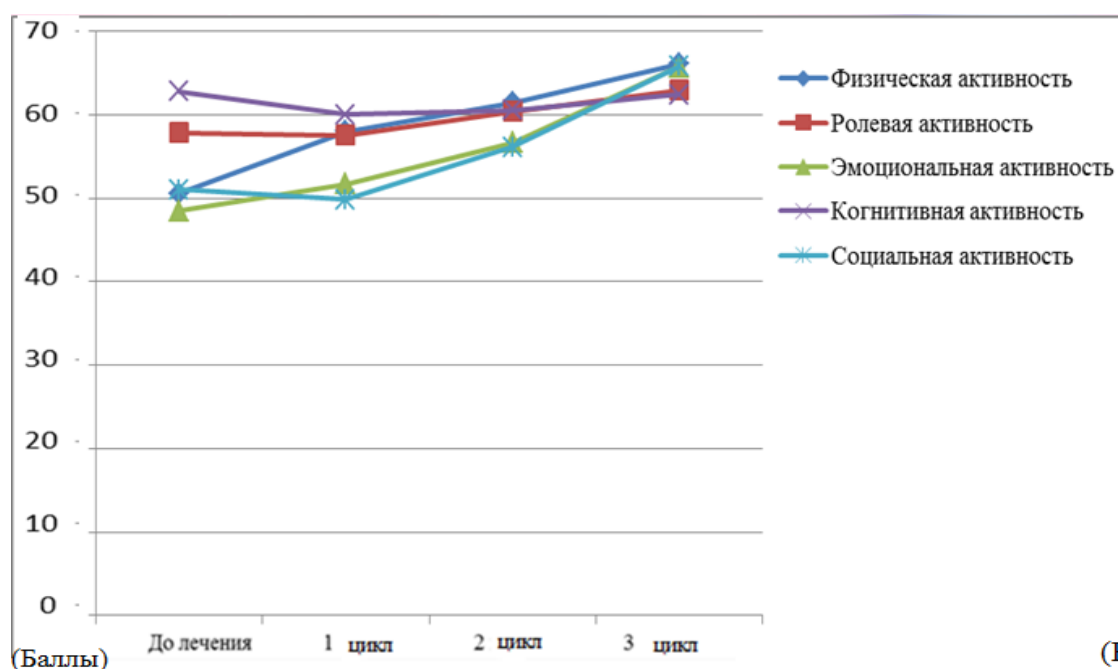


Рисунок 6.1. Показатели функциональных шкал исследуемой группы за период проведения циклов СВПХТ

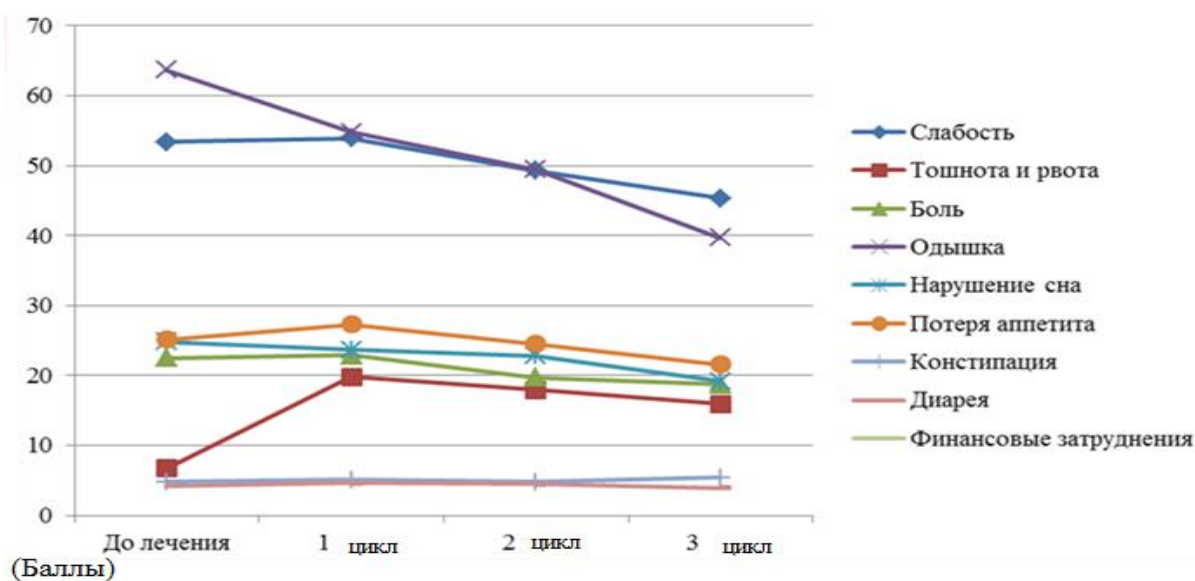


Рисунок 6.2. Показатели симптомных шкал исследуемой группы за период

проведения циклов СВПХТ

В группе сравнения мы наблюдали несколько другие тенденции. «Физическая», «Эмоциональная» и «Социальная активность» незначительно возросли, в отличие от шкалы «Когнитивная» и «Рольевая активность», чьи показатели к окончанию циклов химиотерапии так не достигли своих значений до начала специализированного лечения. По шкалам общего качества жизни значимо снизился только показатель «Одышка», однако не достиг показателя исследуемой группы. Показатель «Боль» статистически значимо не изменился. А показатели «Слабость» и «Потеря аппетита» за период лечения возросли. Данные отображены в рисунках 6.3, 6.4.

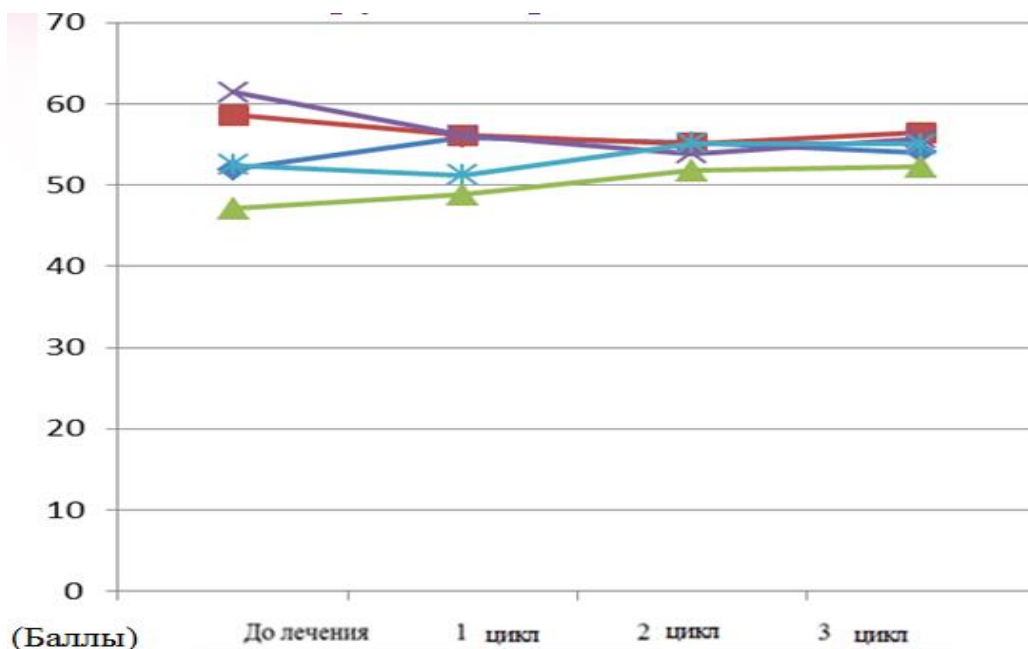


Рисунок 6.3. Показатели функциональных шкал группы сравнения за период проведения циклов ПХТ

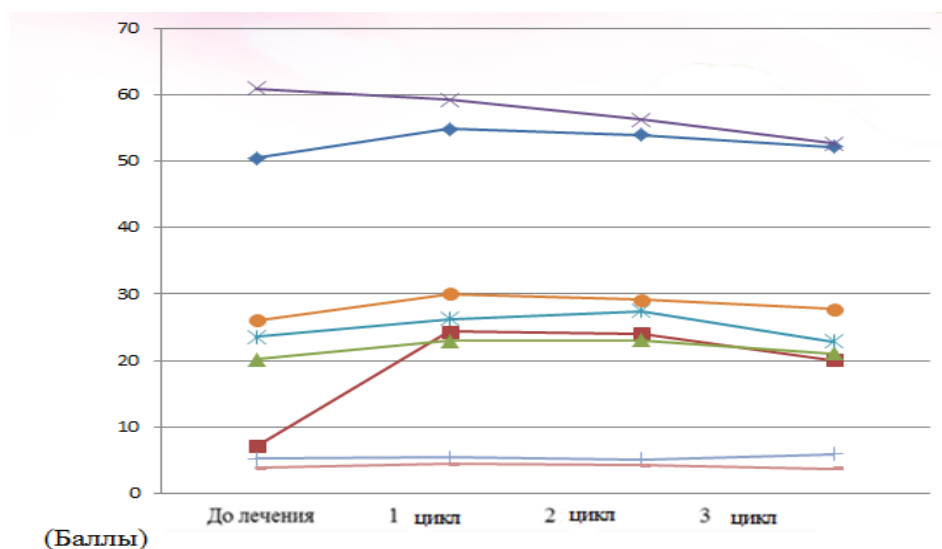


Рисунок 6.4. Показатели симптомных шкал группы сравнения за период проведения циклов ПХТ

Пациентки, получающие циклы СВПХТ, показали статистически значимое увеличение показателей шкал «Физическая активность» ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до лечения и последовательно после проведения первого, второго и третьего цикла. Такую же тенденцию к улучшению функциональных показателей мы наблюдали и среди шкал «Ролевая» ($p < 0,005$), «Эмоциональная» ($p < 0,001$), «Социальная активность» ($p < 0,001$). Показатель «Когнитивная активность» статистически значимо улучшился при сравнении значений до лечения и после второго цикла СВПХТ ($p < 0,02$), сохранив тенденцию и после третьего цикла ($p < 0,002$). Среди симптомных шкал нами было отмечено статистически значимое снижение показателей шкал «Тошнота и рвота» ($p < 0,001$). Показатели «Слабость» и «Боль» статистически значимо улучшились при сравнении значений до лечения и после второго цикла СВПХТ ($p < 0,0003$) и ($p < 0,01$) соответственно, сохранив свои тенденции и после третьего цикла ($p < 0,001$) и ($p < 0,01$). Значительно снизился показатель «Одышка» ($p < 0,0001$) по сравнению с показателями до лечения и последовательно после проведения первого, второго и третьего цикла. Показатель «Потеря аппетита» последовательно улучшился после первого курса СВПХТ ($p < 0,01$). «Нарушение сна» статистически значимо последовательно снижалось при сравнении значений до СВПХТ и после 3 курса ($p < 0,0003$), после 1 и после 3 цикла ($p < 0,0001$), после 2

и после 3 циклов ($p < 0,0003$). Проведение СВПХТ не повлияло на выраженность шкал «Диарея» и «Констипация».

В свою очередь пациентки, получающие циклы системной ПХТ, показали худшие показатели, статистически значимое увеличение шкал «Физическая активность» ($p < 0,001$) мы наблюдали только при сравнении показателей после первого и после третьего цикла ($p < 0,04$), «Ролевая активность» до лечения и после третьего цикла ($p < 0,02$), «Эмоциональная активность» лишь при сравнении показателей до лечения и второго цикла ($p < 0,0004$), до лечения и после третьего цикла ($p < 0,0001$), «Когнитивная активность» до лечения и после третьего цикла ($p < 0,0001$). Показатель «Социальная активность» статистически значимо последовательно улучшался, кроме сравнения показателей после второго и третьего циклов. Среди симптомных шкал мы отметили статистически значимое улучшение показателя шкалы «Слабость» ($p < 0,01$), кроме сравнения до лечения и после 3 цикла, после первого и после второго циклов. Значения шкалы «Тошнота и рвота» улучшались, кроме сравнения данных после первого и второго циклов. Значение показателя «Одышка» статистически значимо улучшалось после второго цикла ($p < 0,005$). Показатель «Сон» статистически значимо улучшился при сравнении до лечения и после второго цикла ($p < 0,01$), показатель шкалы «Нарушение аппетита» статистически значимо улучшился только при сравнении данных до лечения и после первого цикла ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание, что показатели симптомной шкалы «Боль» и шкал общего качества жизни «Констипация» и «Диарея» на протяжении всего периода статистически значимо не улучшили своих значений.

Таким образом, лучшее качество жизни наблюдалось в исследуемой группе, что коррелировало и с лучшими показателями лечения. Мы считаем, что более низкая токсичность и высокая эффективность СВПХТ оказывала прямой эффект на качество жизни пациенток, позволяя достичь более высоких показателей функциональных шкал и соответственно низких показателей симптомных шкал.

РАЗДЕЛ 7.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

В данном разделе приведены непосредственные результаты лечения пациенток исследуемой группы и группы сравнения. Изучена оценка объема эксудации, рентгенологический контроль, динамика общего функционального статуса по ECOG, токсичность химиотерапии и качество жизни.

7.1. Функциональный статус ECOG

Для проведения любых исследований требуется определение критериев влияния онкологического процесса на повседневную деятельность пациента. Одним из таких способов является шкала ECOG, которая позволяет описать уровень функционального состояния пациента, возможность заботиться о себе, осуществлять физическую активность. Шкала дает возможность оценить не только эффективность проводимой терапии, но и эффект лечения в целом, что позволяет применять ее не только в диагностических, но и в прогностических целях.

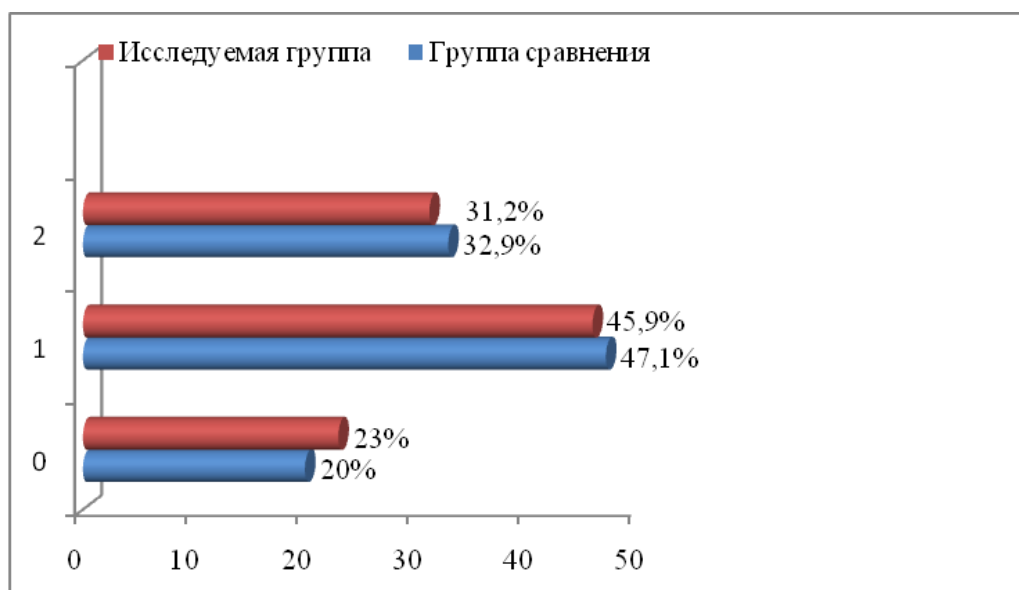


Рисунок 7.1. ECOG статус до проведения лечения

На момент начала проведения курсов ПХТ распределение по общему функциональному статусу ECOG было следующим, статистически значимой разницы между группами выявлено не было. В обеих группах большинство пациенток имело 1 балл по шкале ECOG: 45,9% в исследуемой группе и 47,1% в группе сравнения, 2 балла в исследуемой группе - 31,2%, в группе сравнения - 32,9%. Нормальная активность встречалась в исследуемой группе в 23%, в группе сравнения в 20% случаев.

После 3 курсов химиотерапии отмечались следующие изменения: в исследуемой группе наблюдалось статистически значимое улучшение общего функционального статуса, увеличилось количество пациенток с ECOG 0 - 36,1% ($p=0,0002$) и ECOG 1 - 49,2% ($p=0,0002$), уменьшилось с ECOG 2 - 14,8% ($p=0,0002$). В группе сравнения наблюдалась обратная динамика, уменьшилось количество пациентов с ECOG 0-1 - 12,9% и 44,7% ($p=0,0002$) соответственно, а также увеличилось количество пациентов с ECOG 2 - 42,4% ($p=0,0002$).

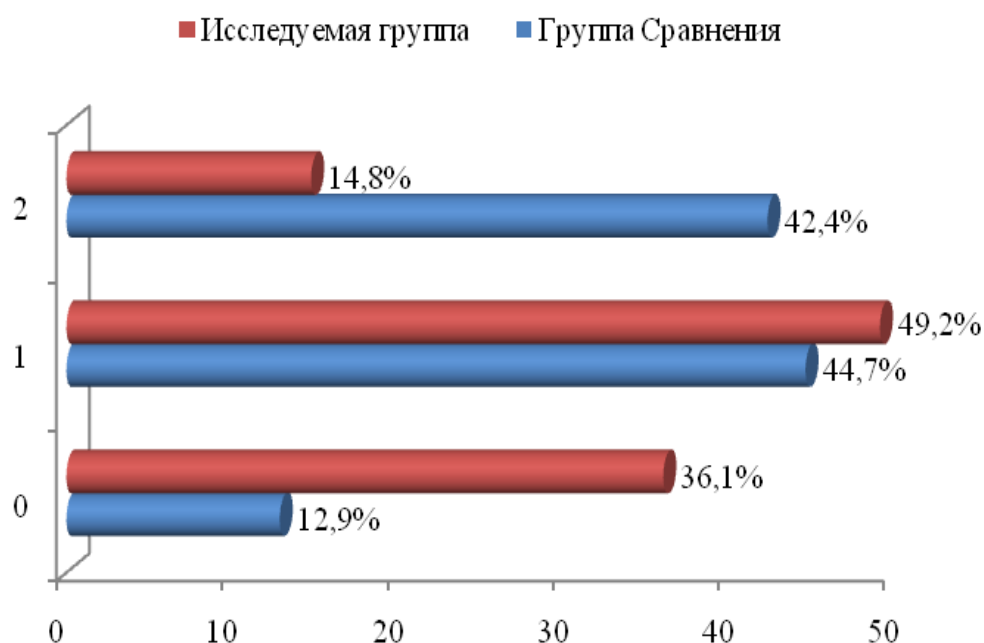


Рисунок 7.2. ECOG статус после проведения лечения

7.2. Динамика метастатического плеврита

Следует отметить динамику регресса плеврита, при проведении СВПХТ мы наблюдали снижение накопления экссудата в интервале 3-4 недели. Рентгенологический контроль либо УЗИ-контроль плевральных полостей проводились после каждого курса химиотерапии. Количество экссудата в исследуемой группе до проведения химиотерапии в среднем составляло 1260 (1100;1400) мл, в группе сравнения 1300 (1200; 1550)мл. На фоне проведения СВПХТ после 1 цикла у 20 пациенток отмечалось снижение экссудации, у 26 пациенток прекращение накопления экссудата, у 15 пациенток продолжилось накопление жидкости, что потребовало проведения торакоцентеза у 11 пациенток, было эвакуировано 1000-1500 мл серозного экссудата, повторно проведено ЦИ, где выявлены измененные опухолевые клетки с наличием признаков жировой, вакуольной, гидропической дистрофии, увеличением размеров и ядер с изменением хроматина, также визуализировались гигантские разрушенные клетки. В группе сравнения у 12 пациенток мы наблюдали снижение экссудации, у 25 пациенток экссудация прекратилась, однако в большинстве случаев (48 пациенток) наблюдалось продолжение накопления жидкости, что требовало проведения повторных плевроцентезов, было эвакуировано 1200-1800 мл серозного, серозно-геморрагического экссудата с проведением плевродеза химиопрепаратами доксорубицин 50 мг, циклофосфан 1000 мг, фторурацил 750-1000 мг.

Процедура плевродеза выполнялась следующим образом. Под местной анестезией новокаином либо лидокаином выполнялась пункция плевральной полости. Поскольку введение химиопрепарата может сопровождаться болевыми ощущениями, то применяли внутривнутриплевральную анестезию 50 мл 1 % раствора лидокаина через дренаж за 15—20 мин до процедуры. После введения химиопрепарата дренаж оставляли перекрытым, накладывая зажим в течение 1-2 ч, затем вновь подсоединяли к аспирационной системе. Пациентам рекомендовалось менять положение в постели для равномерного распределения препарата. Осуществляли 2 -3 курса плевродеза. Для процедуры плевродеза

за использовали химиопрепараты из групп противоопухолевых антибиотиков – доксорубицин 50 мг, антагонистов пиримидина - фторурацил 750-1000 мг и алкилирующих агентов – циклофосфамид 1000 мг.

7.3. Динамика одышки

После проведения лечения пациенткам обеих групп было предложено повторно определить тяжесть одышки по шкале MRC. В исследуемой группе были отмечены следующие изменения. Статистически значимо возросло количество пациенток, имеющих 0 степень одышки с 6,6% до 19,7% ($p=0,05$), с 1 степенью с 9,8% до 29,5% ($p=0,05$). Соответственно уменьшилось количество пациентов со средней степенью одышки, составив 29,5%, с тяжелой – 16,4%, с очень тяжелой - 4,9%, данные различия после проведения курсов СВПХТ были статистически значимы ($p=0,05$). Таким образом, в процессе лечения нам удалось перевести многих пациенток в функционально более благоприятный класс.

Таблица 7.1.

Динамика оценки степени одышки по шкале MRC в исследуемой группе

Кол-во баллов по шкале MRC	До лечения		После лечения	
	Асб. Значения	%	Асб. Значения	%
0	4	6,6	12	19,7
1	6	9,8	18	29,5
2	26	42,6	18	29,5
3	21	34,4	10	16,4
4	4	6,6	3	4,9

В группе сравнения мы наблюдали частично положительную динамику, однако не настолько выраженную как в группе пациенток, получающих СВПХТ. Увеличился процент пациентов с 0-1 степенью одышки: с 7,1 до 10,6% и с 12,9 до 17,6% соответственно. Количество пациенток со 2 степенью одышки умеренно снизилось до 28,2%. Увеличился процент пациенток с тяжелой одышкой 34,1%. Количество пациенток с очень тяжелой одышкой практически не изменилось 9,4%. Следует отметить, статистически значимую разницу между выраженностью степени одышки исследуемой группой и группой сравнения после завершения химиотерапии ($p=0,05$).

Таблица 7.2

**Динамика оценки степени одышки по шкале MRC в группе
сравнения**

Кол-во баллов по шкале MRC	До лечения		После лечения	
	Асб. Значения	%	Асб. Значения	%
0	6	7,1	9	10,6
1	11	12,9	15	17,7
2	33	38,8	24	28,2
3	26	30,6	29	34,1
4	9	10,6	8	9,4

7.4. Оценка эффективности по шкале RECIST

Оценка эффективности химиотерапии проводилась по критериям RECIST 1.1. Полный эффект был принят за ликвидацию плеврита и отсутствие накопления жидкости в течении 6 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 резуль-

тате проведенного лечения - курсов селективной внутриартериальной полихимиотерапии - 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±1,6%), прогрессия – 31 (36,5±1,2%). Различия между группами были статистически значимы ($p=0,005$).

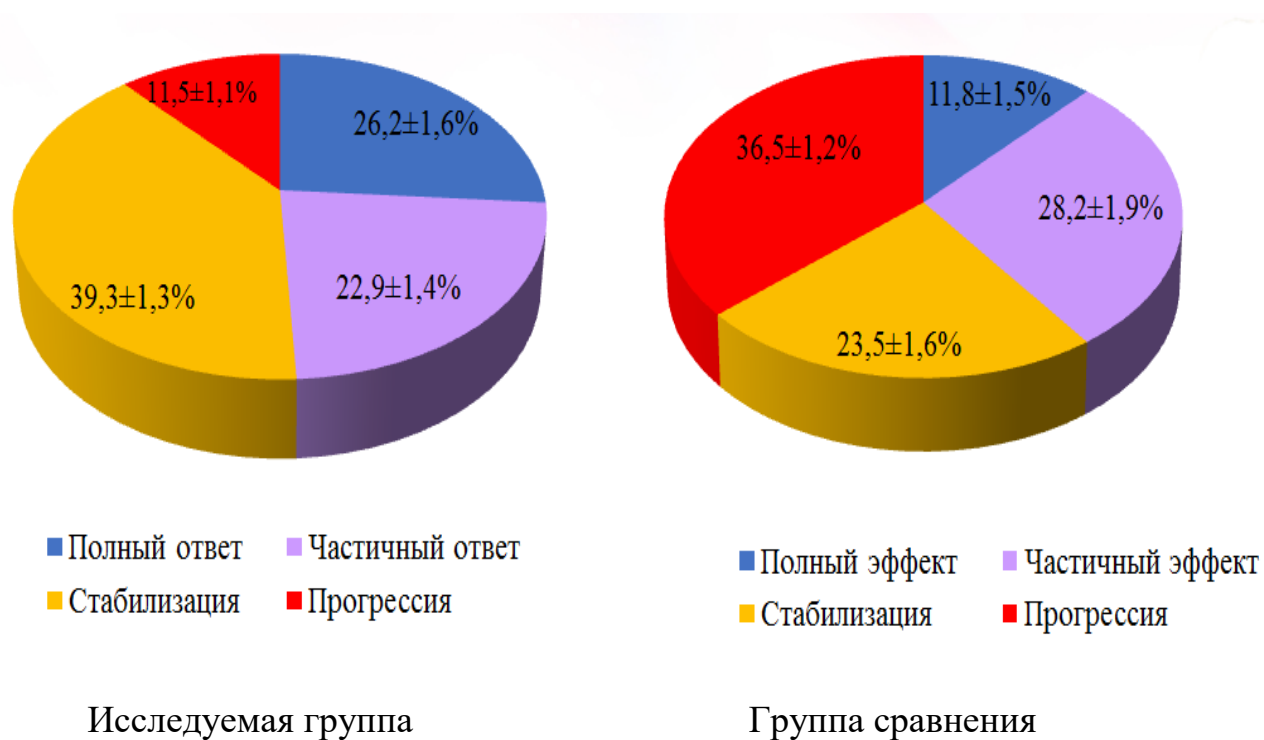


Рисунок 7.3. Оценка эффективности химиотерапии по критериям RECIST1.1.

7.5. Профиль безопасности

Важным условием четкого выполнения стандарта специального лечения злокачественного заболевания является хорошая переносимость всех методов терапии.

Этот вопрос имеет особую значимость еще и потому, что все методы комплексного лечения, кроме влияния на опухоль, оказывают неблагоприятные побочные эффекты на различные органы и системы организма больного, нередко заставляющие изменять план лечения или прекращать его.

Следует отметить, что проведение внутриартериальной полихимиотерапии характеризовалось более высоким профилем безопасности. Снижение токсичности при данном пути введения может быть связано с поглощением и разрушением препарата регионарными тканями. Закономерно утверждение, чем больше масса активно пролиферирующих регионарных тканей, связывающих химиопрепарат, тем меньшее количество его попадет в общий кровоток. При внутриартериальном пути введения темпы нарастания концентрации препаратов в регионарном кровотоке значительно превышают скорость увеличения ее в периферической крови.

В процессе работы мы регистрировали любые нежелательные явления, возникшие у пациенток исследуемой группы и группы сравнения. Чаще всего пациентки предъявляли жалобы на тошноту и рвоту, ведь, как правило, гастроинтестинальная токсичность является если и не самой опасной, то наиболее часто встречающимся и субъективно наиболее тягостным проявлением токсического действия цитостатиков. Исходя из инструментальных и лабораторных данных, наблюдали изменения артериального давления, лейкопению, анемию, трансаминаземию.

Обращают на себя внимание более низкие показатели анемии и лейкопении среди пациенток, получающих циклы СВПХТ. Распределение показателей в исследуемой группе было более равномерным, о чем говорит коэффициент вариабельности лейкоцитов 21,8 и 25,4 для группы сравнения, для гемоглобина

коэффициент вариабельности составил 5,4 в исследуемой группе и 6,1 для группы сравнения. Такие же тенденции мы наблюдали и для показателей тромбоцитов (30,4 – исследуемая группа, 122,1 – группа сравнения), билирубина (24,1 – исследуемая группа, 34,5 – группа сравнения), АСТ (24,1 – исследуемая группа, 48,6 – группа сравнения) и систолического артериального давления (9,4 – исследуемая группа, 11,4 – группа сравнения). Коэффициент вариабельности для показателя АЛТ был наоборот выше в исследуемой группе 65,5 и 59,9 в группе сравнения и диастолического артериального давления – 11,3 и 9,7 соответственно.

Следует отметить, отсутствие повышения билирубина, АСТ и проявлений стоматита в исследуемой группе.

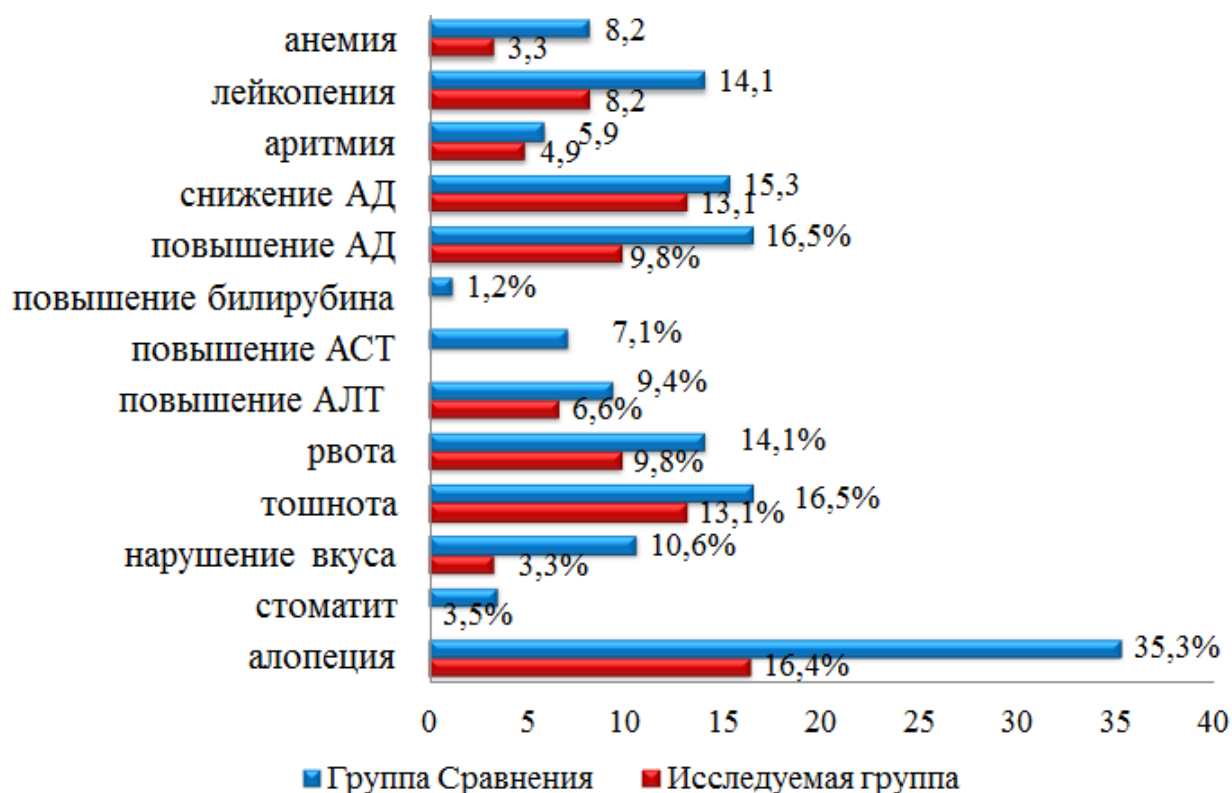


Рисунок 7.4. Нежелательные явления после первого цикла (%)

Проанализировав все нежелательные явления, мы получили суммарный профиль безопасности. В исследуемой группе наблюдались статистически значимо более низкие показатели гематологической, гастроинтестинальной, пече-

ночной, 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.

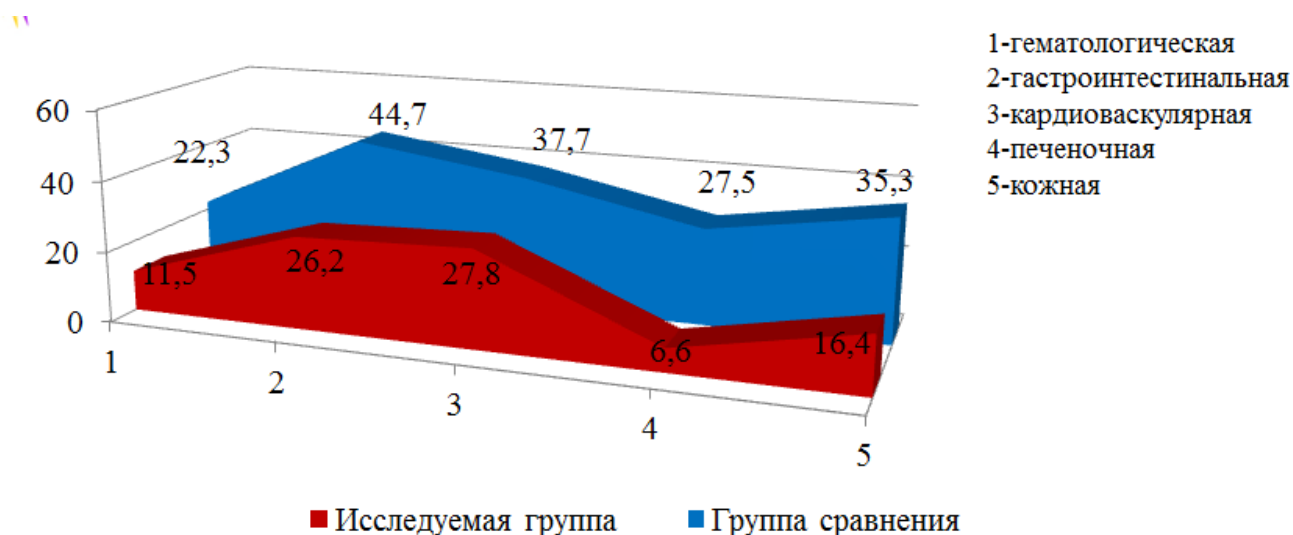


Рисунок 7.5. Профиль безопасности первого цикла (%)

После второго цикла спектр нежелательных явлений несколько изменился, у пациенток группы сравнения появились признаки сенсорной неврологической токсичности и компонент кардиоваскулярной токсичности - нарушение функции сердца, проявляющийся снижением фракции выброса по данным Эхо-КГ. По-прежнему, распределение показателей в исследуемой группе было более равномерным, о чем говорит коэффициент вариабельности лейкоцитов 23,4 и 26,6 для группы сравнения, для тромбоцитов коэффициент вариабельности составил 24,2 в исследуемой группе и 29,3 для группы сравнения. Такие же тенденции мы наблюдали и для показателей тромбоцитов (30,4 – исследуемая группа, 122,1 – группа сравнения), билирубина (54,1 – исследуемая группа, 57,4 – группа сравнения), АСТ (33,3 – исследуемая группа, 54,7 – группа сравнения), систолического артериального давления (9,4 – исследуемая группа, 15,8 – группа сравнения), диастолического артериального давления 11,8 – исследуемая группа, 17,5 – группа сравнения). Коэффициент вариабельности для показателя

гемоглобина был наоборот выше в исследуемой группе 6,4 и 5,7 в группе сравнения, АЛТ – 72,3 и 70,4 соответственно.

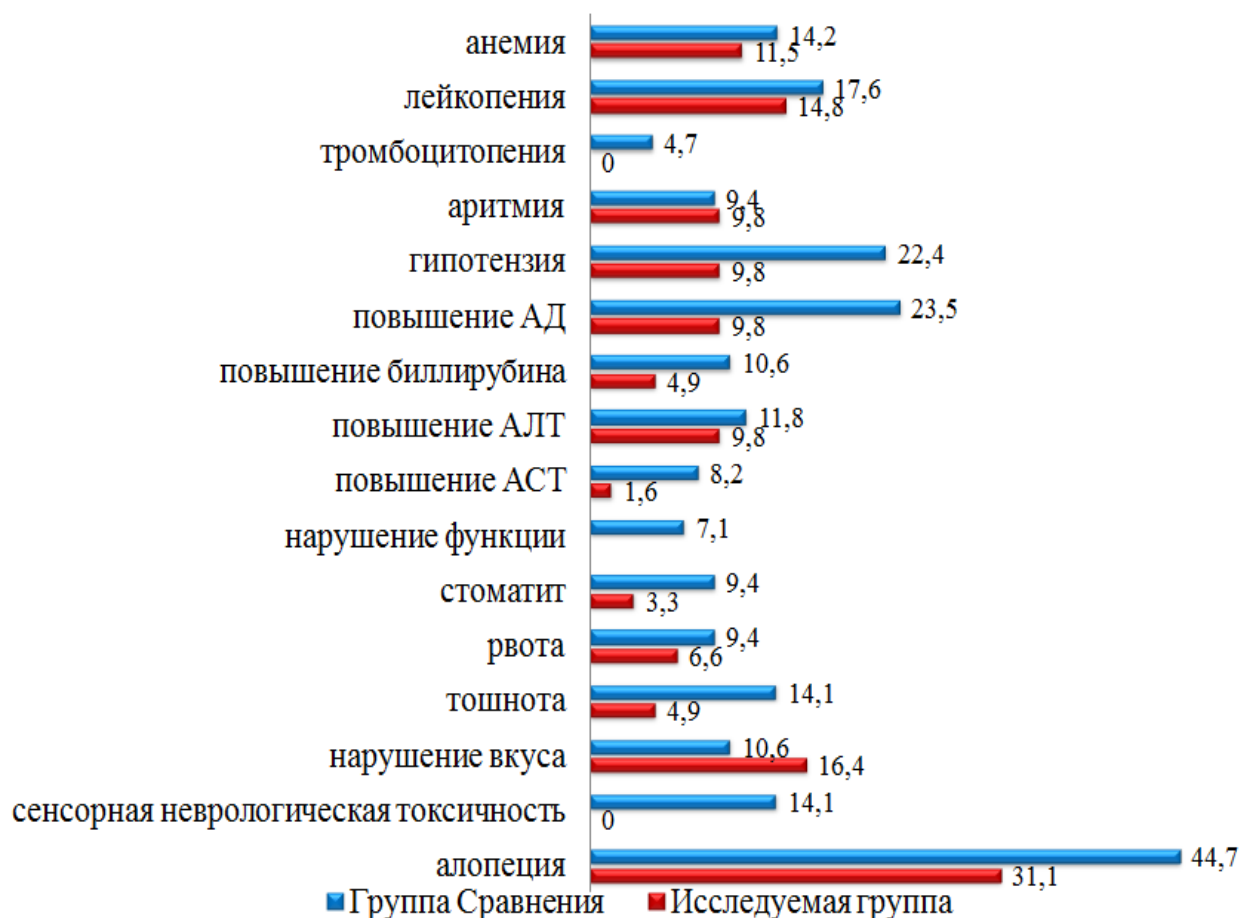


Рисунок 7.6. Нежелательные явления после второго цикла (%)

Проанализировав все нежелательные явления мы получили суммарный профиль безопасности второго цикла (рис. 7.7). В исследуемой группе наблюдались 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, билирубинемии II степени, тошноту II

степени, стоматит II степени, повышение и понижение артериального давления II степени.

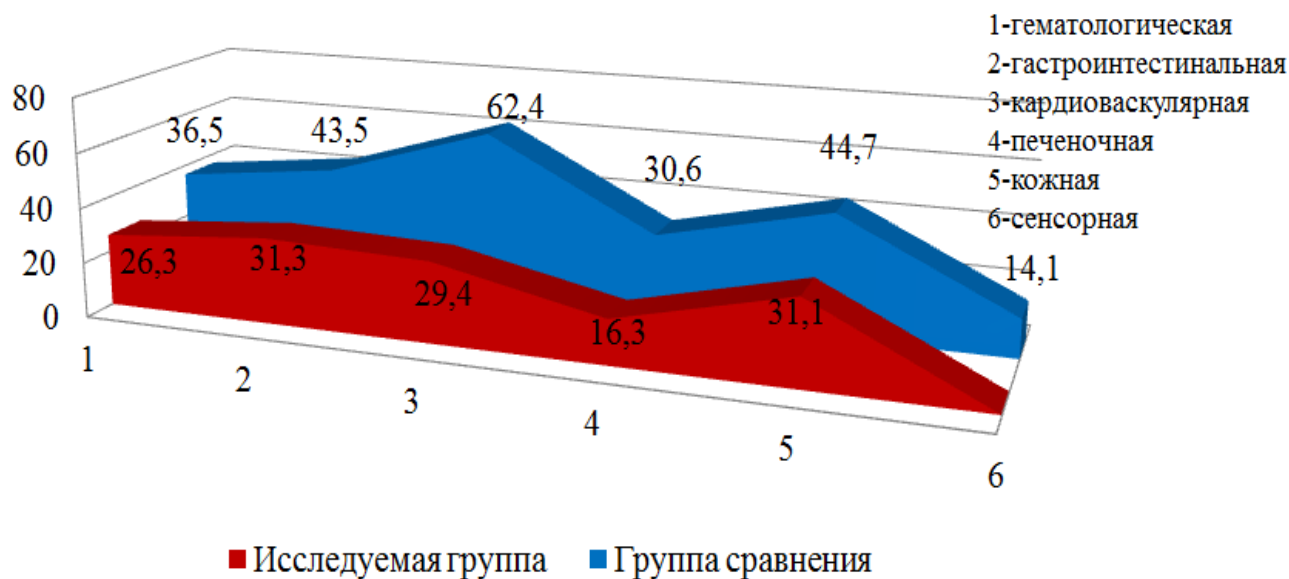


Рисунок 7.7. Профиль безопасности после второго цикла (%)

После третьего цикла спектр нежелательных явлений также изменился, у пациенток группы сравнения появились симптомы гастрита, возникали случаи фебрильной нейтропении, что потребовало проведения антибактериальной терапии и применения Г-КСФ. Следует отметить, что в связи с фебрильной нейтропении очередной цикл химиотерапии был отсрочен до восстановления необходимого стабильного абсолютного числа нейтрофилов.

По-прежнему, распределение показателей в исследуемой группе было более равномерным, о чем говорит коэффициент вариации гемоглобина 5,8 и 10,5 для группы сравнения. Такие же тенденции мы наблюдали и для показателей АСТ (30,7 – исследуемая группа, 47,6 – группа сравнения) систолического артериального давления (11,3 – исследуемая группа, 19,3 – группа сравнения), диастолического артериального давления (11,3 – исследуемая группа, 12,9 – группа сравнения). Коэффициент вариации для показателя гемоглобина был наоборот выше в исследуемой группе 6,4 и 5,7 в группе сравнения, билирубина 57,3 – исследуемая группа, 46,6 в группе сравнения, АЛТ – 72,3 и 70,4 соответственно. Уровень коэффициента вариации тромбоцитов в обеих

группах был практически одинаковым 23,9 для исследуемой группы и 23,2 – группы сравнения, АЛТ 59,4 – исследуемая группа, 59,7 – группа сравнения.

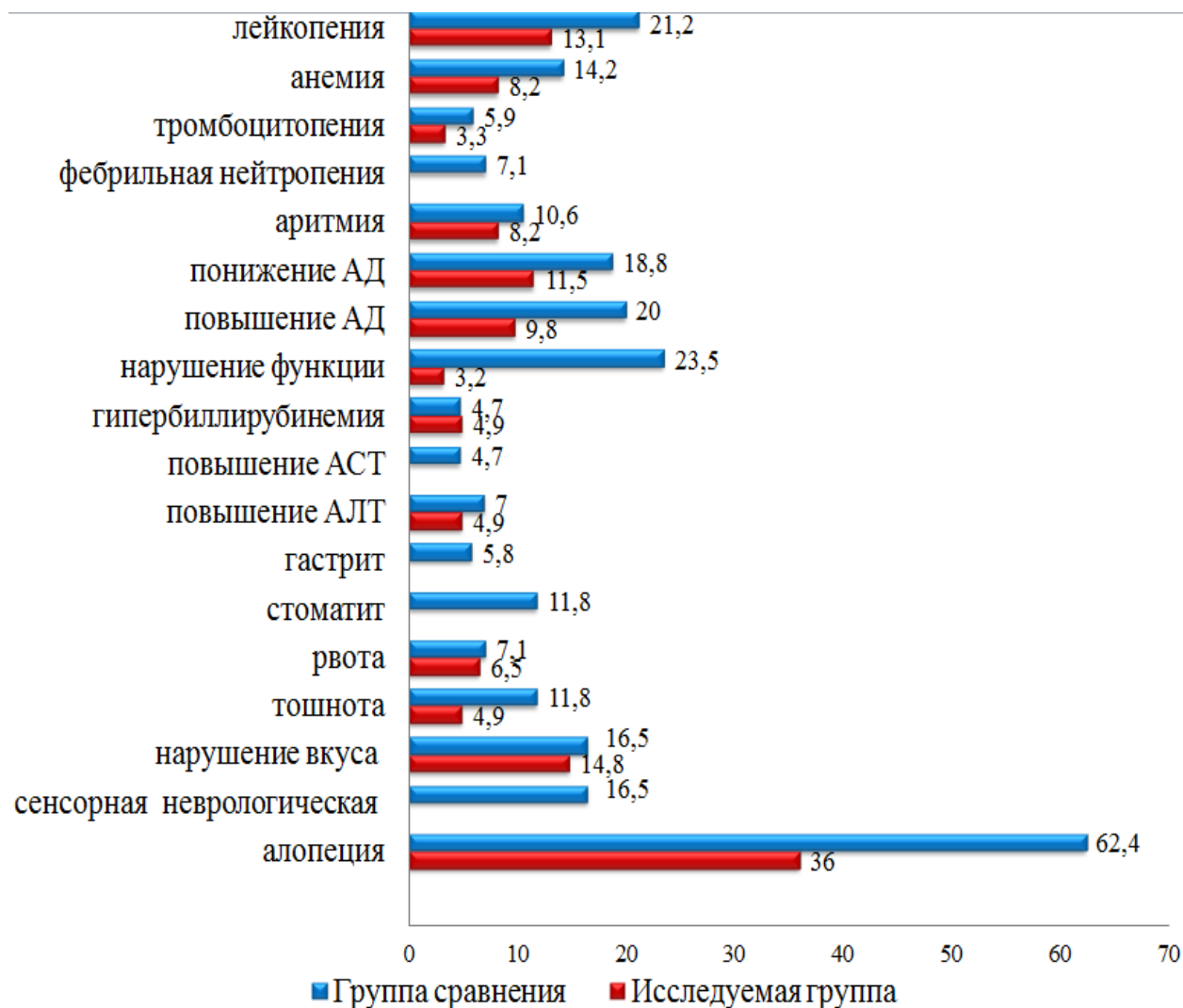


Рисунок 7.8 Нежелательные явления после третьего цикла (%)

Проанализировав все нежелательные явления мы получили суммарный профиль безопасности третьего цикла (рис. 7.9). Следует отметить, что в группе сравнения наблюдались проявления стоматита, гастрита и сенсорной неврологической токсичности, чего не было отмечено среди пациенток, получающих циклы 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 объ-

ясняли особенностью применения химиопрепаратов таксанового ряда и особенностей селективного внутриартериального введения химиопрепаратов. Применение внутриартериального пути введения приводит к высоким темпам нарастания концентрации препаратов в регионарном кровотоке, возможно проникание препарата через стенку сосудистого русла, что вызывает локальную кожную токсичность в виде сухого лекарственного эпидермита. В группе сравнения чаще встречали более выраженные проявления токсичности, соответствующие II степени, в частности, билирубинемии, тошноту, стоматит, аритмию, повышение и понижение артериального давления, нарушение функции сердца, а также алопецией. 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 ($p=0,003$), алопецией ($p=0,006$).

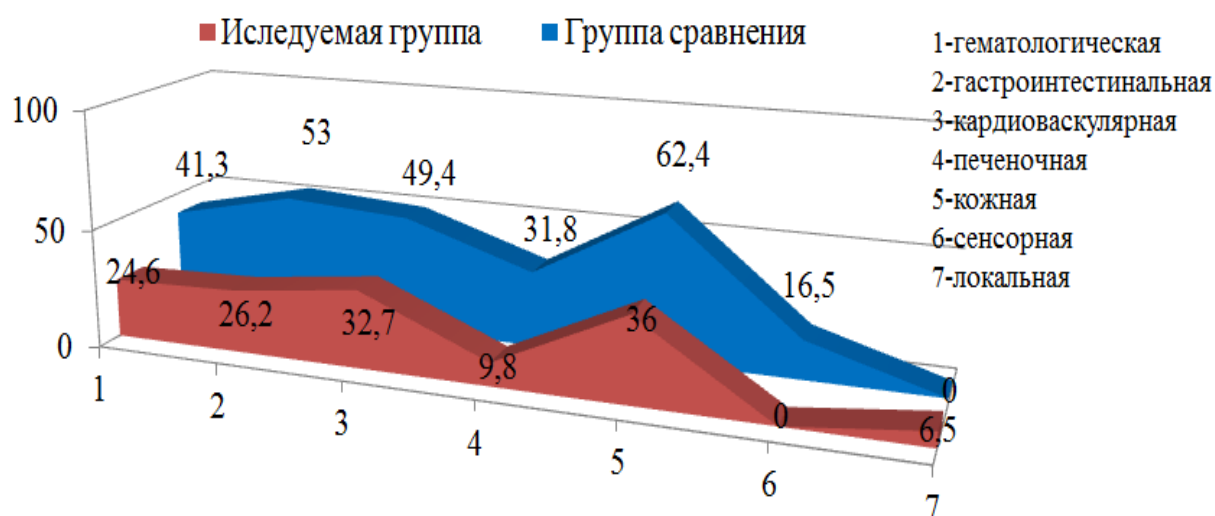


Рисунок 7.9. Профиль безопасности после третьего цикла (%)

Таким образом, лабораторные показатели в исследуемой группе были более однородными, о чем говорят малые показатели коэффициента вариабельности. Нежелательные явления на протяжении всех циклов химиотерапии достоверно чаще встречались в группе сравнения. Важно отметить, степень тяжести нежелательных явлений также была выше в группе сравнения.

Качество и продолжительность жизни больных зависят от адекватно проведенной сопроводительной терапии. С учетом вышеуказанных нежелательных явлений пациентам проводилась соответствующая сопроводительная терапия, включающая коррекцию гематологической, кардиоваскулярной, печеночной, гастроинтестинальной токсичности. Исходя из вида токсичности, мы применяли различные лекарственные средства, спектр которых представлен в таблице 7.5.

Таблица 7.3

Сопроводительная терапия

Вид токсичности	Группы и препараты	
	Исследуемая группа, n=61	Группа сравнения, n=85
1. Гематологическая токсичность нейтропения - анемия	кортикостероиды препараты железа,	Г-КСФ – филграстим, антибактериальная терапия - бета-лактамы широкого спектра (аммоксицилин+клавулоновая кислота) фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин), карбапенемы (меропенем) препараты железа, эритропоэз-стимулирующие препараты (эритропоэтины)
2. Кардиоваскулярная токсичность	NaCl, витамин С 10% 10,0 мл, аспаркам 10,0, рибоксин 10,0, милдронат 10,0, фуросемид 40 мг, MgSO ₄ 25% 10,0,	NaCl, витамин С 10% 10,0 мл, аспаркам 10,0, рибоксин 10,0, милдронат 10,0, тиотриазолин 4,0, фуросемид 40 мг, MgSO ₄ 25% 10,0, амиодарон 300 мг, изокет 5,0, корвалол

Продолжение таблицы 7.3

3. Печеночная токсичность	Гепатопротекторы - урсо- дезоксихолевая кислота 500 мг. Сорбенты – поли- сорб, энтеросгель, акти- вированный уголь, смек- та.	Гепатопротекторы - гептрал 400 мг, глутаргин 250 мг, урсодезоксихоле- вая кислота 500 мг. Сорбенты – по- лисорб, энтеросгель, полифепан, атоксил, активированный уголь, смекта.
4. Гастроин- тестинальная токсичность	блокаторы 5НТЗ-рецепто- ров – ондансетрон, глюкокортикостероиды - дексаметазон, сорбенты - полисорб, энтеросгель,, активированный уголь, смекта. пробиотики – би- фиформ, йогулакт, инги- биторы протонной помпы – омепразол	блокаторы 5НТЗ-рецепторов – ондансетрон, блокатор рецепторов допамина - метоклопрамид. глюкокортикостероиды - дексеме- тазон, преднизолон, сорбенты - по- лисорб, энтеросгель, полифепан, атоксил, активированный уголь, смекта. пробиотики – бифиформ, йогулакт, ингибиторы протонной помпы – омепразол блокатор гистаминовых H2- рецепторов – ранитидин.
5.Неврологи- ческая токсичность	-	витамины группы В (В1, В6, В12)

С учетом того, что пациентки группы сравнения имели более выраженные не-
желательные явления, они требовали проведения сопроводительной терапии в
значительно большем объеме, чем пациентки исследуемой группы.

7.6. Качество жизни

Для изучения качества жизни пациенток был выбран опросник EORTCQLQ-C30. Анкетирование пациенток проводилось до начала лечения далее после каждого цикла химиотерапии.

Общее состояние пациенток обеих групп до начала химиотерапии определялось наличием общей слабости, одышки, проявлениями в той или иной мере опухолевой интоксикации, низким психоэмоциональным состоянием. Показатели качества жизни до проведения лечения в обеих группах статистически значимо не отличались.

После третьего цикла СВПХТ в исследуемой группе обратило на себя внимание статистически значимое повышение показателей все 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 мы наблюдали несколько другие тенденции. «Физическая», «Эмоциональная» и «Социальная активность» незначительно возросли, в отличие от шкалы «Когнитивная» и «Ролевая активность», чьи показатели к окончанию циклов химиотерапии так не достигли своих значений до начала специализированного лечения. По шкалам общего качества жизни значимо снизился только показатель «Одышка», однако не достиг показателя исследуемой группы. Показатель «Боль» статистически значимо не изменился. А показатели «Слабость» и «Потеря аппетита» за период лечения возросли.

После третьего цикла лечения в исследуемой группе отмечались более высокие показатели физической 66,2, ролевой 62,9, эмоциональной 65,7, когнитивной 62,4 и социальной активности 65,8 в отличие от группы сравнения: физическая 54,0, ролевая 56,4, эмоциональная 52,2, когнитивная 55,7 и социальная активность 55,0. Также в исследуемой группе отмечали лучшие показатели по

симптомным шкалам: менее выраженная слабость 45,3, тошнота и рвота 15,9, боль 18,7. Показатели общего качества жизни - значительно менее выраженная одышка 39,7, нарушение сна 19,2, потеря аппетита 21,6, диарея 3,9 и констипация 5,4. В группе сравнения показатели были выше: значительно выше одышка 52,7, тошнота 20,1, слабость 52,2, потеря аппетита 27,8, боль 21,1, нарушение сна 22,9, констипация 5,9. Результаты приведены в рис. 7.10.

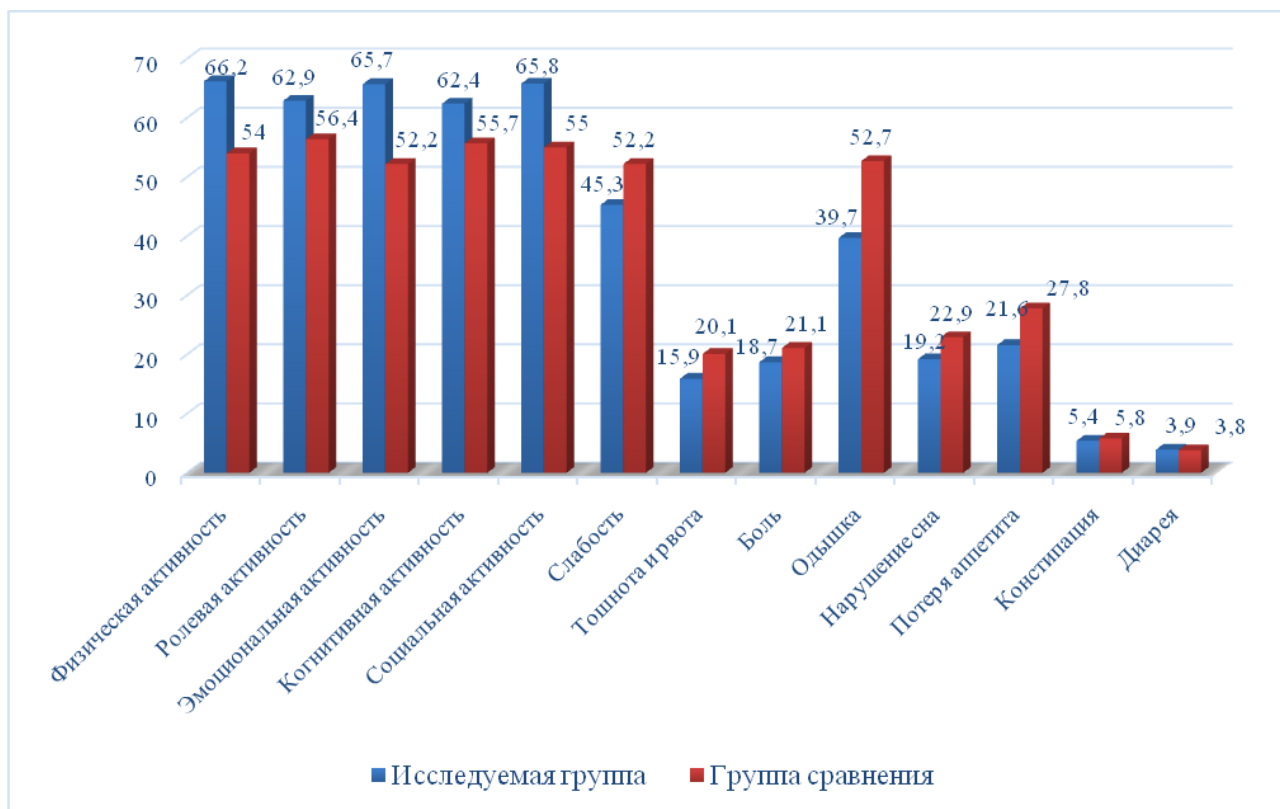


Рисунок 7.10. Качество жизни (баллы)

Следует отметить, лучшее качество жизни наблюдалось в исследуемой группе, что коррелировало и с лучшими показателями лечения.

Для достижения лечебного эффекта необходимо проведение многократных циклов химиотерапии с использованием многокомпонентных схем с включением цитостатиков различного механизма действия и разнонаправленной токсичностью. Несмотря на то, что спектр токсичности определяет группа химиопрепаратов и их сочетание в схеме, нами было показано, что степень выраженности химиотоксического эффекта зависит и от пути введения.

Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод, что метод селективной доставки химиопрепаратов в бассейн внутренней грудной артерии позволяет снизить частоту и степень гематологической, гастроинтестинальной, печеночной, кардиоваскулярной токсичности, по сравнению с внутривенным путем введения, что позволяет улучшить качество жизни пациенток, получающих паллиативные циклы химиотерапии и соответственно повысить комплаенс химиотерапии. Применение селективной внутриартериальной полихимиотерапии показало большую эффективность, а также было более фармакоэкономически выгодным, с учетом низкой токсичности пациентки исследуемой группы соответственно требовали назначения меньшего объема сопроводительной терапии.

РАЗДЕЛ 8

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

В разделе изложены отдаленные результаты лечения больных, получавших циклы системной внутривенной и селективной внутриартериальной полихимиотерапии. Представлены сведения о частоте и сроках развития продолжения болезни, общей выживаемости больных в зависимости от примененного способа доставки химиопрепарата.

Как известно, основным критерием оценки эффективности лечения онкологических больных являются отдаленные результаты.

Нами были оценены следующие параметры:

- выживаемость без прогрессии (БРВ)
- общая выживаемость (ОВ) (трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемости)

8.1. Анализ безрецидивной выживаемости

В первый год наблюдения доля выживших без прогрессии в исследуемой группе составила $88,4 \pm 0,04\%$. Кумулятивная доля пациенток без прогрессии на втором году наблюдения составила $82,4 \pm 0,04\%$. В группе сравнения доля пациенток без прогрессирования на первом году наблюдения была значительно ниже и составила $56,7 \pm 0,05\%$. В свою очередь кумулятивная доля пациенток без прогрессирования на втором году в группе сравнения составила $53,2 \pm 0,06\%$. На третьем году наблюдения в исследуемой группе кумулятивная доля пациенток без прогрессирования составила $72,8 \pm 0,06\%$, данный показатель значительно выше чем в группе сравнения, где он составил $30,2 \pm 0,05\%$. Такая же тенденция сохранялась на всем периоде наблюдения: на пятом году кумулятивная доля пациенток без прогрессирования в исследуемой группе $48,7 \pm 0,06\%$, в группе сравнения - $15 \pm 0,04\%$. На десятом году наблюдения кумулятивная доля паци-

енток без прогрессии в исследуемой группе составила $15,5 \pm 0,06\%$, в группе сравнения – $2,7 \pm 0,02\%$.

Таблица 8.1

Кумулятивная доля выживших без прогрессирования в исследуемой группе и группе сравнения

Год наблюдения	Кумулятивная доля выживших без прогрессии в исследуемой группе (%)	Стандартная ошибка кумулятивной выживаемости в исследуемой группе (%)	Кумулятивная доля выживших без прогрессии в группе сравнения (%)	Стандартная ошибка кумулятивной выживаемости в группе сравнения (%)
1	100	0	100	0
2	88,4	0,04	53,2	0,06
3	72,8	0,06	30,2	0,05
4	59,8	0,07	22,2	0,05
5	47,8	0,07	15,4	0,05
6	37,0	0,07	12,0	0,04
7	25,4	0,06	6,8	0,03
8	20,8	0,06	5,1	0,04
9	18,3	0,06	3,4	0,02
10	15,5	0,06	2,7	0,02

На первом году в исследуемой группе у 7 пациенток было выявлено продолжение болезни: у 3 (42,8%) пациенток – метастазы в печень, у 2 (28,6%) пациенток – метастазы в кости, у 2 (28,6%) пациенток – метастазы в лимфатические узлы. В группе сравнения на первом году наблюдения мы наблюдали продолжение болезни значительно чаще у 37 пациенток: рецидив метастатического плеврита у 12 (32,4%) пациенток, метастазы в легкие – 8 (21,6%), метастазы в лимфатические узлы средостения – 5 (13,5%) пациенток, рецидив в мо-

лочной железе – 5 (13,5%) пациенток, метастазы в печень, 4 (10,8%) пациентки, метастазы в кости – 3 (8,1%) пациентки (табл. 8.1).

С учетом полученных данных, были построены графики оценки функции выживаемости без прогрессии в группах. (рис. 8.1, 8.2).

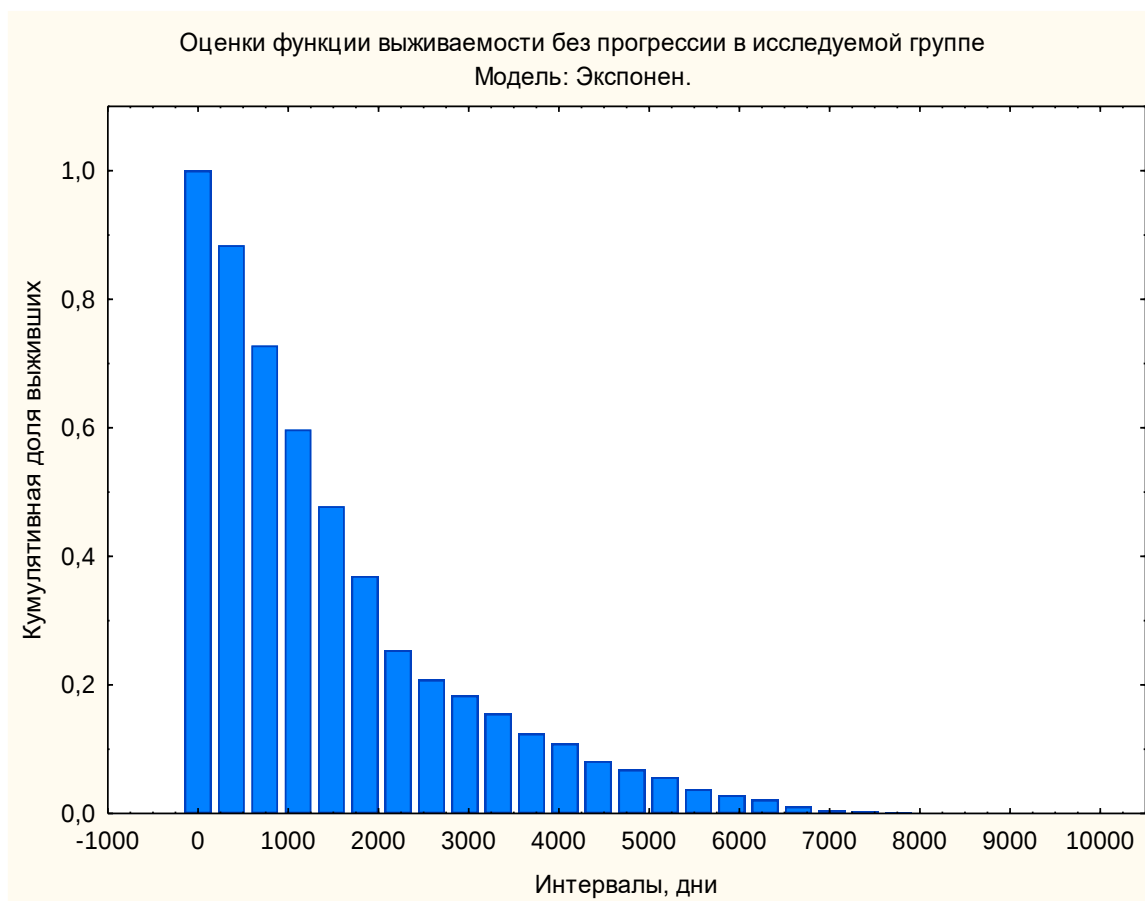


Рисунок 8.1. Оценка функции выживаемости без прогрессии в исследуемой группе

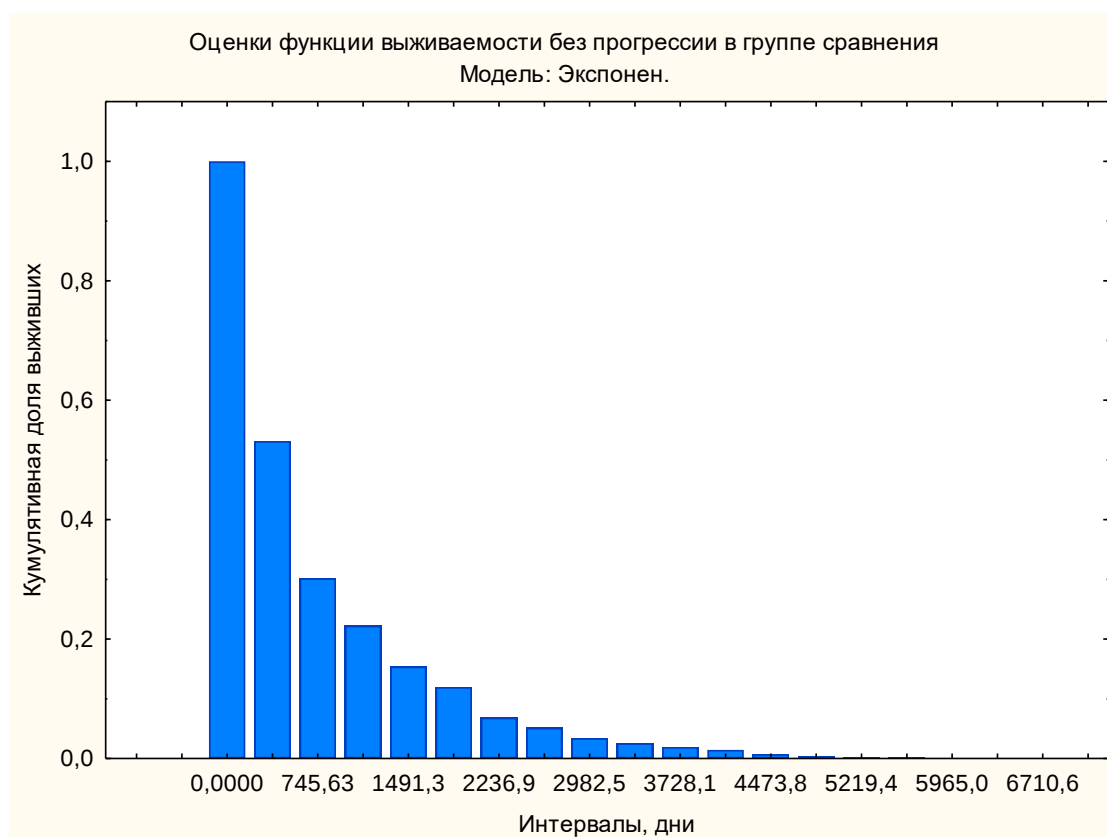


Рисунок 8.2. Оценка функции выживаемости без прогрессии в группе сравнения

На втором году наблюдения продолжение болезни в исследуемой группе было у 9 пациенток: метастазы в печень – 3 (33,3%) пациентки, метастазы в кости – 3 (33,3%) пациентки, рецидив метастатического плеврита – 2 (22,2%) пациентки, метастазы в лимфатические узлы – 1 (11,1%) пациентка. В группе сравнения также количество пациенток с продолжением болезни было выше и составило 16: рецидив метастатического плеврита – 5 (31,3%) пациенток, метастазы в легкие – 4 (25%) пациентки, внутрикожные метастазы – 3 (18,8%) пациентки, метастазы в кости – 3 (18,8%) пациентки, метастазы в головной мозг – 1 (6,3%) пациентка.

Таким образом характер метастазирования отличался в группах, в исследуемой группе наблюдалось метастазирование в отдаленные органы – печень, кости, а в группе сравнения значительно чаще возникал рецидив метастатического плеврита, метастазы в легкие, средостение, рецидив в молочной железе.

Что позволяет сделать вывод, об особенностях доставки химиопрепарата при проведении СВПХТ, возможно, именно насыщение регионарных тканей химиопрепаратом, высокая концентрация цитостатика в микроциркуляторном русле, опосредованно влияют на особенности метастазирования опухоли.

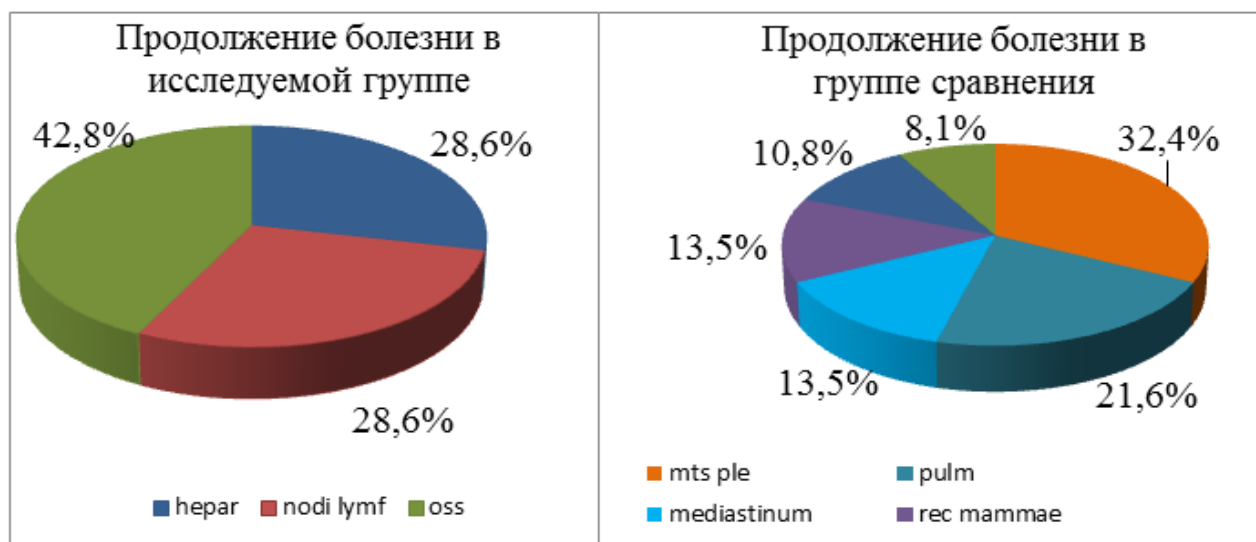


Рисунок 8.3. Особенности прогрессирования на первом году наблюдения в исследуемой группе и группе сравнения

Средняя ВБП в исследуемой группе - 22,5 (13,3;26,4) мес., в группе сравнения – 13,4(6,2;16,4)

Нами был проведен анализ ВБП по методу Каплана-Майера, он показал, что ВБП в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ВБП в группе сравнения. Данные подтвердились пятью тестами: критерий Гехана-Вилкоксона = 5,49089, $p = 0,00000$, критерий Вилкоксона-Пето-5,48706, $p = 0,00000$, F-Критерий Кокса 1,745506, $p = 0,0013$, Лог-Ранговый критерий = -4,79751, $p = 0,00000$, Критерий Кокса-Ментела = 4,931433, $p = 0,00000$. (рис 8.4)

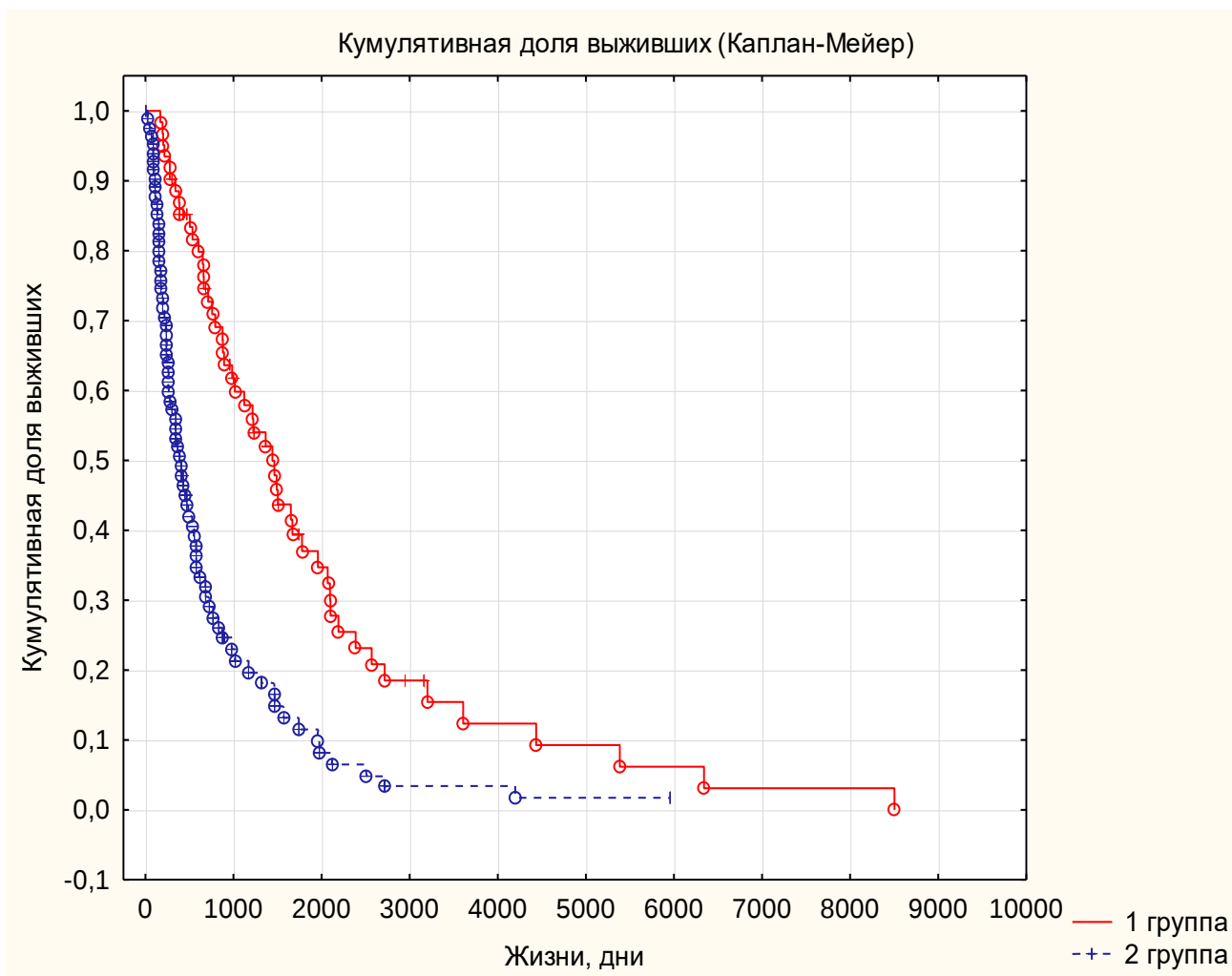


Рисунок 8.4. Выживаемость без прогрессии в исследуемой группе и группе сравнения

8.2 Анализ общей выживаемости

Проведенный статистический анализ показал, что в первый год наблюдения были живы все пациентки, получившие курсы СВПХТ. Двухлетняя ОВ в группе исследования составила $91,8 \pm 0,04\%$, продолжая оставаться высокой на третий год наблюдения – $83,4 \pm 0,05\%$. Пятилетняя ОВ в исследуемой группе – $61,9 \pm 0,06\%$. Семилетняя ОВ – $46 \pm 0,07\%$. Десятилетняя ОВ в исследуемой группе – $28,3 \pm 0,06\%$. Данные кумулятивной доли выживших наглядно отображены в рисунке 8.5.

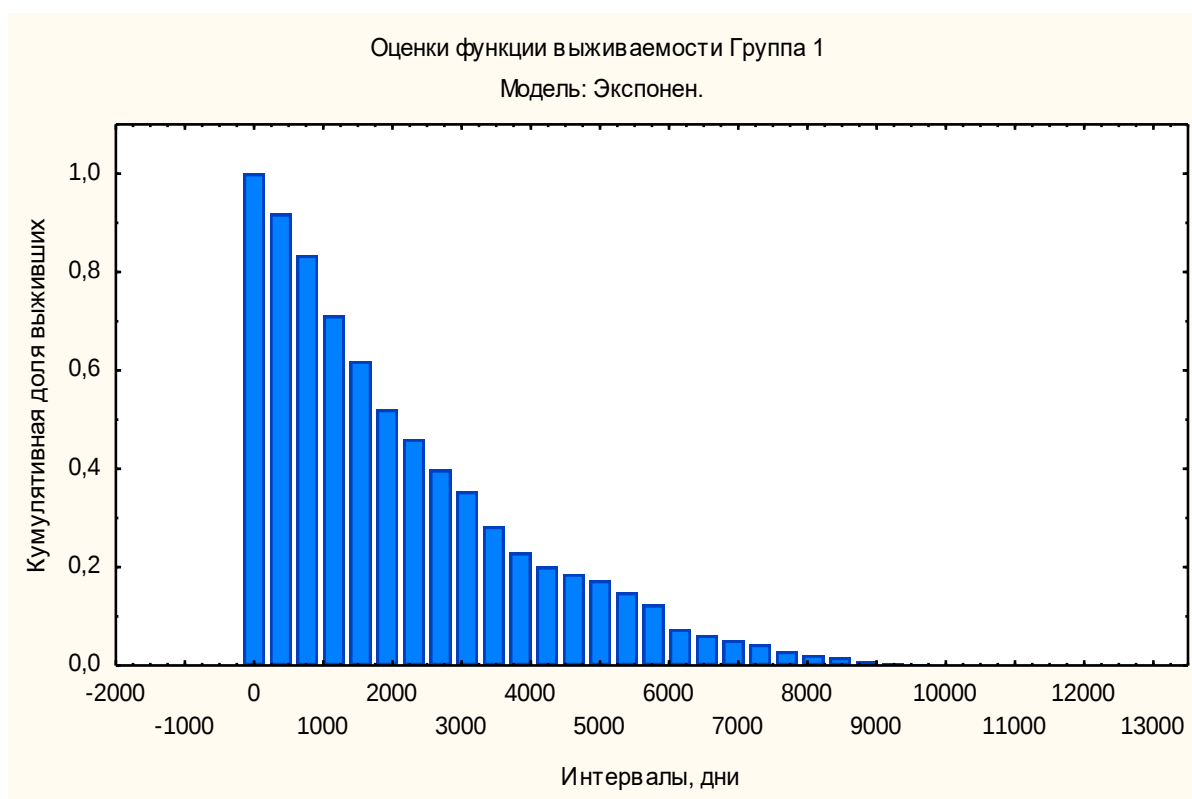


Рисунок 8.5. Функция выживаемости исследуемой группы

На основании данных выживаемости был построен график оценки рисков для пациенток, получающих курсы СВПХТ. На диаграмме мы наблюдаем пики, соответствующие пяти и восьми годам, а максимальный пик отмечен на шестнадцатом году наблюдения, что соответствует снижению кумулятивной доли выживших с 12,3% до 7,4%. (рис. 8.6.)

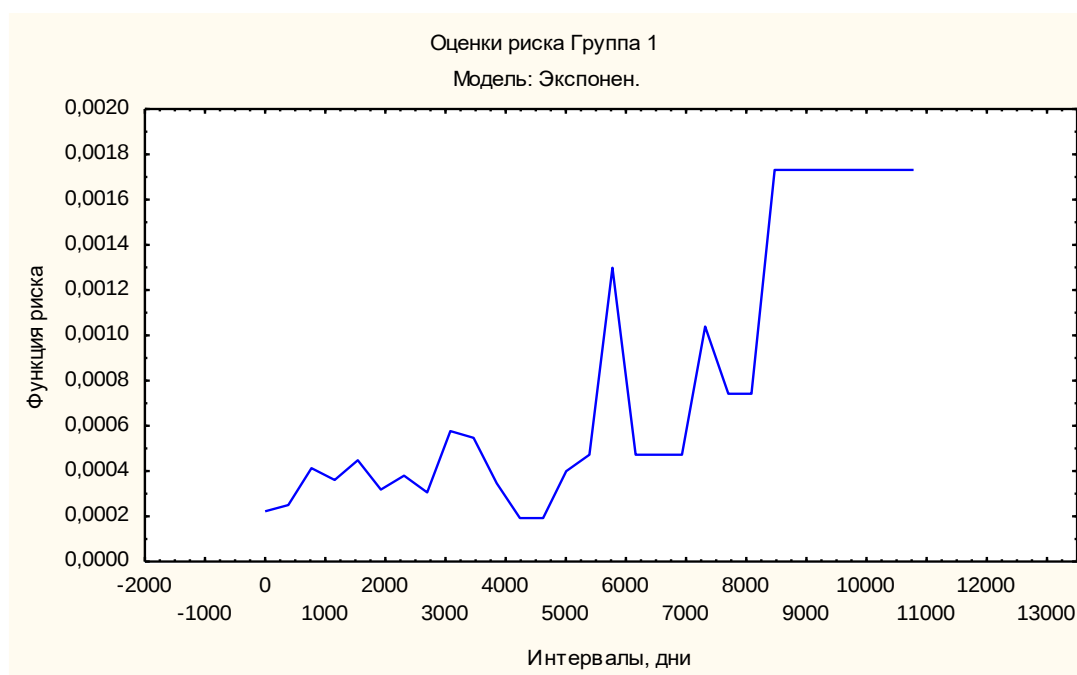


Рисунок 8.6. Оценка рисков исследуемой группы

В группе сравнения уже на втором году наблюдения показатель общей выживаемости значимо отличался от исследуемой группы, составляя $79,4 \pm 0,04\%$. Кумулятивная доля выживших на третий год наблюдения достигла лишь $60,2 \pm 0,05\%$, значительно снизившись на четвертом году наблюдения – $44,1 \pm 0,06\%$. Пятилетняя ОВ составила $32,9 \pm 0,05\%$, семилетняя – $24 \pm 0,05\%$, десятилетняя – $14,3 \pm 0,04\%$. Данные отображены на рисунке 8.7.

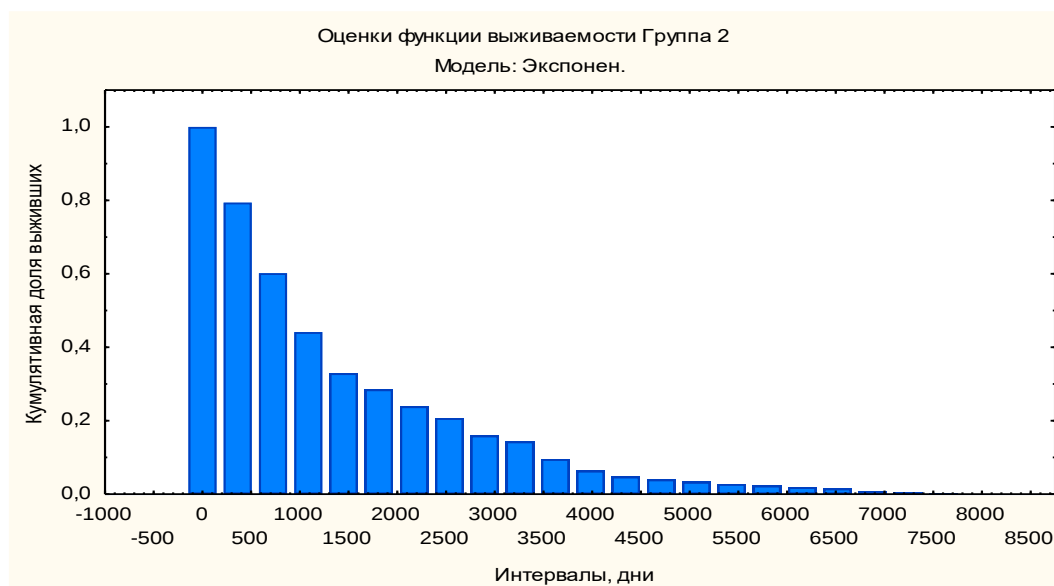


Рисунок 8.7. Функция выживаемости группы сравнения

Исходя из данных общей выживаемости для группы сравнения, мы сформировали оценку рисков. Пики соответствовали двум, семи и девяти годам наблюдения.

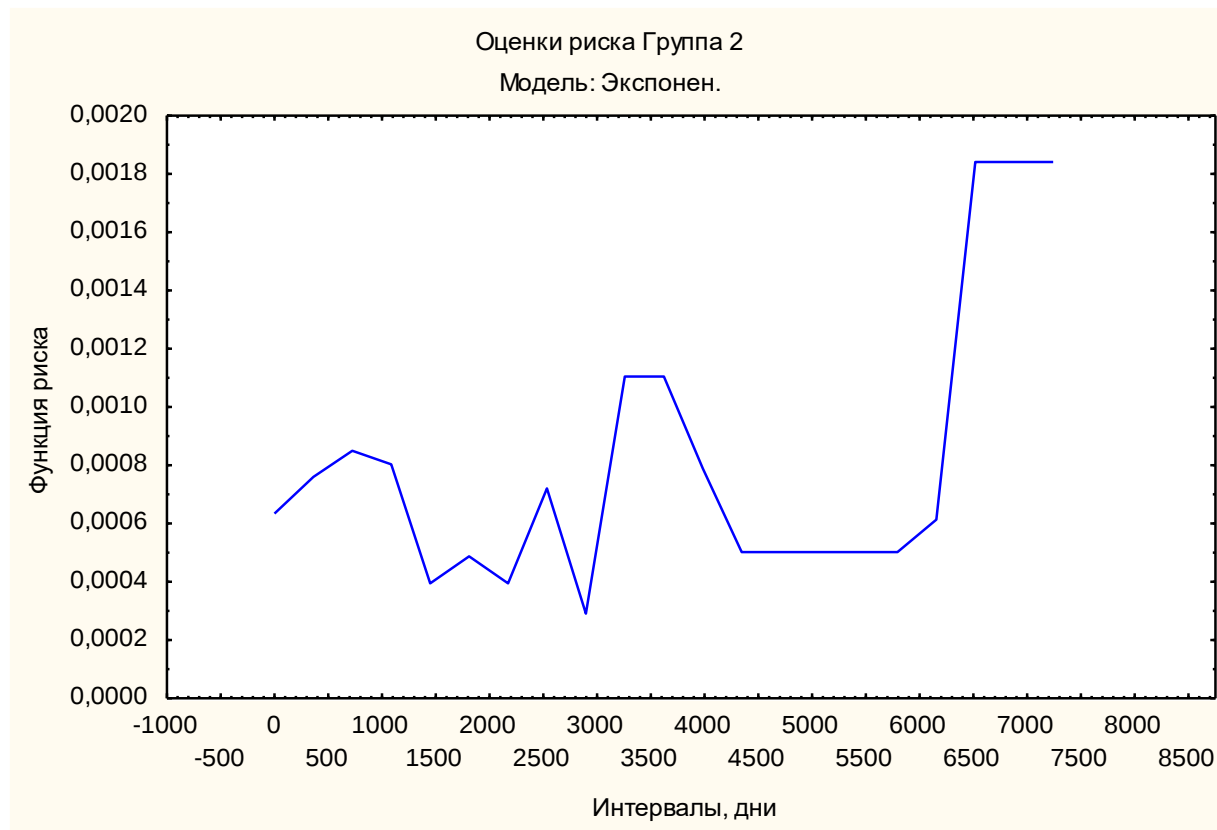


Рисунок 8.8. Оценка рисков группы сравнения

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)

В исследуемой группе выбыло из-под наблюдения 10 пациенток, их средняя продолжительность жизни составила 55,2 [21,6; 87,6] мес. Достоверно известно, что умерло 48 пациенток исследуемой группы, которые прожили в среднем 79,2 [26,4; 102] мес. Три пациентки по данным канцер-регистра живы, максимальная продолжительность жизни составляет 109,2 мес. В группе сравнения 11 пациенток выбыло из исследования, прожив 26,4 [8,4; 45,6] мес. в

среднем, две пациентки живы. Среди пациенток, получающих курсы внутривенной ПХТ, умерло 72, средняя продолжительность жизни составила 44,4 [13,2; 57,6] мес. Анализ общей выживаемости по методу Каплана-Мейера показал, что ОВ в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ОВ группы сравнения. 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 $p = 0,00063$, (рис. 8.9).

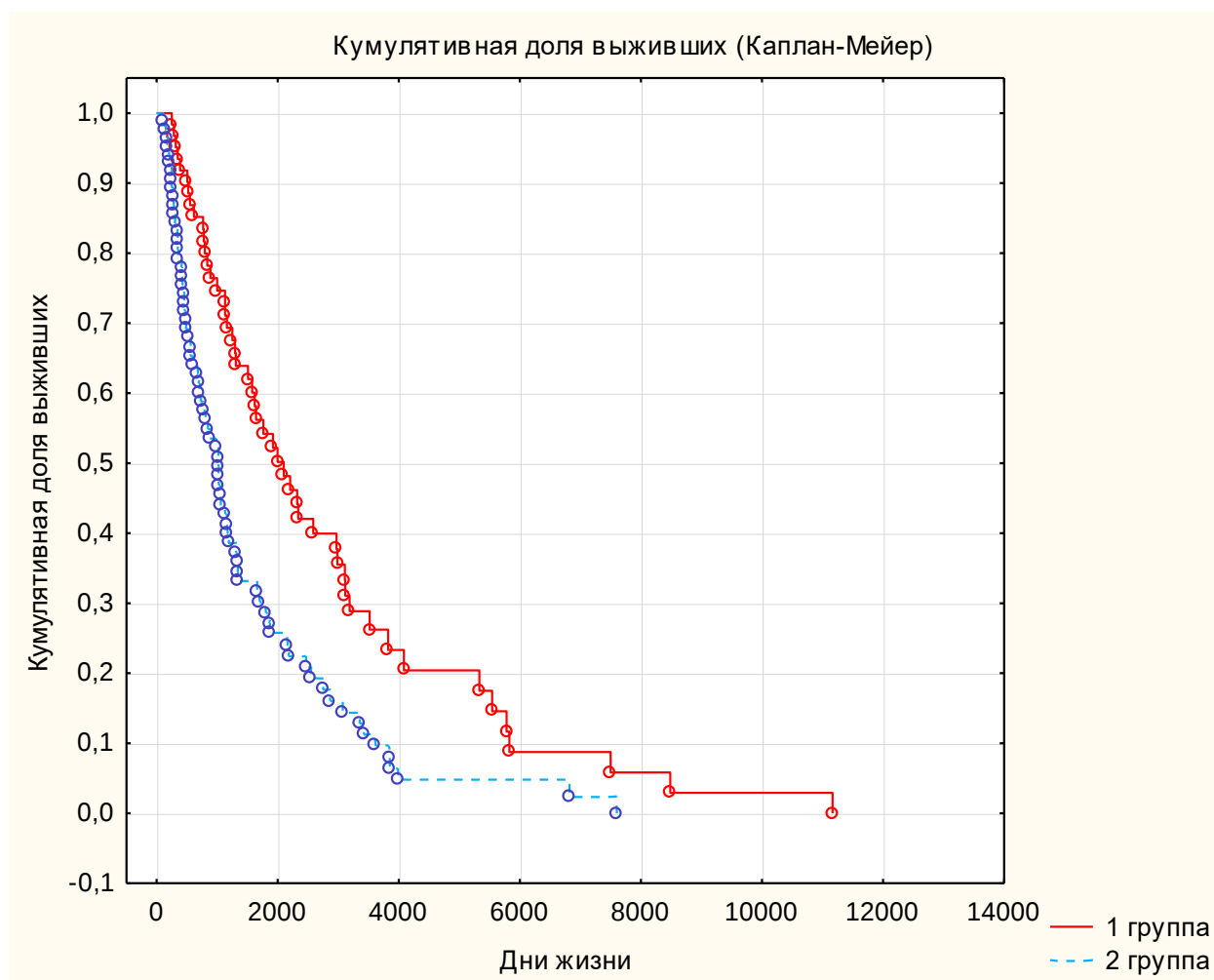


Рисунок 8.9. Общая выживаемость исследуемой группы и группы сравнения

Таким образом, результаты ВБП и ОВ подтверждают, что применение СВПХТ позволяет достичь более высоких показателей выживаемости по сравнению с традиционной системной внутривенной полихимиотерапией.

РАЗДЕЛ 9

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СЕЛЕКТИВНОЙ
ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПЛЕВРИТА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РМЖ является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований, поражающих женщин во всем мире, что представляет серьезную угрозу и имеет глобальные последствия.[40]. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости РМЖ за последние 20 лет без тенденции к стабилизации. [63] По данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. РМЖ занял первое место в структуре онкозаболеваемости, составив 2 261 419 случаев [82]

Ведущей локализацией в общей структуре онкологической заболеваемости в Донецкой Народной Республике является молочная железы (11,7%), также 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 [25]. Данные соотносятся со структурой в РФ: в возрастной группе 30-59 лет наибольший удельный вес имеет злокачественные новообразования молочной железы 16,4%, среди лиц пожилого возраста (60 лет и старше) занимает третье место 9,8%, уступая опухолям кожи с меланомой (17%), а также опухолям трахеи, бронхов и легких – 10,2% [9].

Метастатический плеврит является одним из наиболее серьезных осложнений злокачественных новообразований. Метастатические выпоты в плевральную полость при РМЖ, по данным разных авторов, имеют место у 10,5–46% больных. Сопровождаясь, как правило, выраженной одышкой, кашлем, нарушением сердечной деятельности, плеврит «приковывает» больную к по-

стели, безусловно, снижая качество жизни и приводя к глубокой инвалидизации.

Лечение такой группы пациенток является непростой задачей, что в первую очередь связано с первичной неоперабельностью, наличием отдаленных метастазов, общим состоянием больного 2-4 балла по шкале ECOG и соответственно низким качеством жизни.

В нашем исследовании проведен анализ медицинской документации 146 пациенток, проходивших лечение в Донецком областном противоопухолевом центре с 1995 по 2015 годы с диагнозом рак молочной железы, метастатический плеврит. Отбор в исследование осуществлялся с соблюдением принципов рандомизированной выборочной совокупности. Возраст пациенток варьировал от 21 года до 76 лет.

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 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 УЗИ-контролем с соблюдением всех правил асептики и антисептики, обеспечивая безопасность исследования.

Патоморфологическое исследование включало определение гистологического типа опухоли, степени злокачественности и дополнялось ИГХ-исследованием с изучением экспрессии ER, PR, Her-2/neu и Ki - 67 для определения молекулярно-биологического подтипа опухоли.

Проводилась оценка отдаленного метастазирования, с этой целью выполнялось УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, также выполнялась КТ в случае, если результаты предыдущих методов диагностики были неоднозначны. Планово выполнялись ФГДС, осмотр гинеколога. При подозрении на метастатическое поражение костей скелета выполнялась остеосцинтиграфия, 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 УЗИ-контролем при малом объеме выпота или его осумковании. Выполнялся анализ плевральной жидкости. Для верификации опухолевой этиологии плеврита применялось ЦИ с целью обнаружения опухолевых клеток в плевральном выпоте.

При отрицательных результатах проводились повторные пункции. В случае трех отрицательных результатов цитологического исследования пациенткам было показано проведение торакоскопии с целью верификации процесса.

Обязательным этапом в обследовании пациенток было проведение электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковая доплерография 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, мочеви-на, креатинин, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГТТ, ЩФ. Всем пациент-

кам проводилось исследование на HbsAg, антитела к вирусу гепатита С, антитела к ВИЧ, реакцию Вассермана.

В зависимости от плана лечения пациентки были распределены в исследуемую группу и группу сравнения. Исследуемую группу составила 61 ($41,8 \pm 1,1\%$) пациентка, получающая селективную внутриартериальную полихимиотерапию. Курсы полихимиотерапии данному контингенту пациенток 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. проф. Г.В. Бондаря.

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

При верификации метастатического плеврита пациенткам исследуемой группы выполнялась видеоторакоскопия с последующей катетеризацией внутренней грудной артерии. При проведении видеоторакоскопии, оценивали 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 AC (доксорубицин 60 мг/м² в/в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м² в/в 1-й день интервал 21 день), DC (доцетаксел 75 мг/м², в/в 1-й день, циклофосфамид 600 мг/м² в/в 1-й день интервал 21 день), CAF (циклофосфамид 600 мг/м² в/в 1-й день, доксорубицин 60 мг/м² в/в 1-й день, 5-фторурацил 600 мг/м² в/в 1-й день интервал 21 день) в сочетании с проведением плеврореза химиопрепаратами циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил.

Согласно молекулярно-биологического подтипа опухоли пациенткам с гормонзависимыми опухолями проводилась гормонотерапия в зависимости от сохранения функции яичников. Пациенткам в постменопаузе были назначены ИА – экземестан, летрозол либо антиэстрогены – тамоксифен, торемифен. Пациенткам с сохраненной менструальной функцией проводилась преимущественно лекарственная овариальная супрессия аналогами ГнРГ в сочетании с приемом антиэстрогенов, при достижении постменопаузальных уровней ФСГ и эстрадиола назначались ИА.

Общее состояние пациенток обеих групп до начала химиотерапии определялось наличием общей слабости, одышки, проявлениями в той или иной мере опухолевой интоксикации, низким психоэмоциональным состоянием.

Из жалоб, предъявляемых больными, на первом месте была одышка – 85,2% в исследуемой и 80% в группе сравнения. Общая слабость беспокоила 80,3% пациенток исследуемой группы и 73% группы сравнения. Кашель в исследуемой группе отмечался у 46% и у 47,1% группы сравнения. Боли в грудной клетке на стороне поражения метастатическим плевритом беспокоили 39,3% исследуемой группы и 35,3% группы сравнения. На повышение температуры до субфебрильных цифр тела жаловались 19,6% пациенток исследуемой группы и 17,6% в группе сравнения. Потерю аппетита и веса в исследуемой группе отмечал 41% больных и 23,5% в группе сравнения.

Следует отметить, что 15,8% пациенток проходили обследование и лечение в больницах общего профиля, получая длительно противовоспалительную

и антибактериальную терапию по поводу заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем.

Самостоятельно обратились в РОЦ 21 больных (14,4%). Большая часть больных 69,8% были направлены в РОЦ из центров первичной медико-санитарной помощи и терапевтических стационаров после выявления плеврального выпота. Важно отметить, что несвоевременность обращения пациентов за специализированной помощью объясняется сходностью клинической симптоматики метастатических плевритов с другими неспецифическими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также системными заболеваниями, сопровождающимися выпотом в плевральной полости, и, к сожалению, по-прежнему низкой онконастороженностью самих пациентов и врачей первичного звена.

Немалая доля пациентов поступает в специализированные лечебные учреждения уже с III-IV стадией, в связи с этим оказание помощи пациентам с диссеминированными формами злокачественных новообразований становится одной из важнейших задач онкологической службы [39].

Несмотря на проведение скрининговых программ, информирования населения, скачка научно-технического прогресса, по-прежнему высок процент впервые выявленных злокачественных новообразований IV стадии. В 2020 г. в 19,8% случаев были впервые выявлены злокачественные новообразования IV стадии, по сравнению с 22,5% в 2009 г. [9]. Так и в нашем исследовании 38 пациенток (26%) обратились за медицинской помощью уже с распространенным опухолевым процессом, метастатический плеврит был выявлен при первичном обращении.

Зачастую, лечение как первичных, так и вторичных, метастатических экссудативных плевритов носит преимущественно симптоматический характер и заключается в эвакуации экссудата [63]. Современный арсенал средств лечения метастатического плеврита не так уж и мал, начиная от симптоматического плевроцентеза и заканчивая таргетной и иммунотерапией. Российское общество клинической онкологии рекомендует использовать для проведения плевродеза-

такие противоопухолевые препараты, как блеомицин, цисплатин, тальк, 5-фторурацил, этопозид [26]. Ряд авторов рекомендует внутривидеальное введение биопрепаратов таких как, интерлейкин-2, интерфероны, культура *Corynebacterium parvum*, ОК 432 [22]. Основная цель всех этих препаратов – добиться не столько местного противоопухолевого, сколько склерозирующего эффекта с целью облитерации плевральной полости.

Мета-анализ 62 рандомизированных исследований, включая в общей сложности 3428 пациентов показал, что наиболее эффективным плевродезным агентом является тальк. Постоянные плевральные катетеры были исследованы в двух рандомизированных исследованиях, в обоих из которых сообщалось об улучшении одышки по сравнению с плевродезом из тальковой суспензии. При этом у 21-70% пациентов с постоянными катетерами экссудация в плевральную полость прекращается, что называется спонтанным плевродезом.

В исследовании N. Sroug приводится большая эффективность плеврального катетера (52,7%), чем талькового плевродеза (34,4%). Израильские онкологи из онкологического центра «Давидов» также предпочтительно используют постоянные плевральные катетеры, заменяя таким образом классический плевродез. Другие авторы сообщают о примерно равной эффективности талькового плевродеза и постоянного плеврального катетера – в исследовании H.E. Davies одышка через 42 дня в группе талькового плевродеза не наблюдалась у 74% больных, а в группе плеврального катетера у 86%.

Также сообщается о неудобности постоянного плеврального катетера для пациента, в связи с чем выбор может быть сделан в сторону талькового плевродеза в качестве терапии первой линии с использованием плеврального катетера, в случае не расправления легкого в качестве терапии второй линии [102]. Осложнения при постановке постоянного катетера включали эмпиему плевры (3,2%), пневмоторакс (2,4%), миграцию катетера (1,2%), рост опухоли по дренажному каналу (0,4%) и боль, потребовавшую удаления катетера (0,4%)[123]. Существуют способы плевродеза с введением коллагена (патент РФ 2 159 621 С1.), противоопухолевых препаратов на аутоплазме (патент РФ 2 225 2289

С2.), смеси из 10мл 1% раствора йодопирона и 40 мл 40% раствора глюкозы (патент РФ 2 666 401 С1) Медиана выживаемости при данных методах составила 5,5 месяцев.

В качестве варианта лечения метастатических плевритов применяются и хирургический метод – плеврэктомия, которая, по сути, является циторедуктивным вмешательством. По данным некоторых авторов, медиана выживаемости после данной операции увеличивается с 4 до 14 мес.

Согласно другим источникам [123] плеврэктомия, имеет массу противопоказаний, осложнений и высокую смертность. Открытая плеврэктомия может осложниться эмпиемой плевры, кровотечением, кардиореспираторными нарушениями, а смертность достигает 10-19%. Также нет достаточных доказательств для того, чтобы рекомендовать плеврэктомию как альтернативу плевродезу или постоянному плевральному катетеру при рецидивных метастатических плевритах.

Несмотря на весь арсенал методов лечения, к сожалению, клинические рекомендации и стандарты не всегда применимы к пациентам и не всегда дают желаемый результат. Таким образом, на сегодняшний день существует острая необходимость в разработке новых и еще более эффективных стратегий лечения пациенток с метастатическим плевритом при раке молочной железы, что и послужило поводом для проведения нашего исследования.

История применения химиотерапии показывает, что использование химиопрепаратов позволяет достичь максимально возможного эффекта, однако, все же, не так часто приводит к желаемому результату.

Повышение эффективности лекарственного метода лечения возможно посредством применения новых путей введения, что позволяет повысить эффективность препаратов и одновременно снизить их токсичность. Таким методом по праву стала внутриартериальная химиотерапия.

Общие принципы внутриартериальной химиотерапии при раке молочной железы аналогичны таковым при системной внутривенной химиотерапии. Однако особенность кровообращения в молочной железе и прилегающих к ней зо-

нах позволяет вводить химиопрепараты селективно, через катетеризированные артерии, непосредственно участвующие в кровоснабжении опухоли и пораженных сегментов молочной железы [1, 47, 59, 106].

Известны исследования Y. Takatsuka, 1994, W. Lewis, 1995, Y. Yuyama, 2000, в которых представлены высокие показатели полного ответа, значительное увеличение общей выживаемости, также исследователи отмечали меньшее число осложнений и лучшую переносимость химиотерапии, чем при системном внутривенном введении [90, 106, 107].

Исследования Murakami M. 2001 г., Kitagawa K 2002 г., Fiorentini G. 2003 г., Racetti P. 2006 г., Shimamoto H. 2011 г., были сосредоточены на внутриартериальной инфузионной химиотерапии местнораспространенного РМЖ, и результаты продемонстрировали высокий местный контроль [65, 74, 89, 91, 114, 128].

В РОЦ им. профессора Г.В. Бондаря разработан и активно применяется метод внутриартериальной полихимиотерапии путем селективного введения химиопрепаратов в бассейн внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию (патент Украины №29318 от 01.07.2000, патент РФ №2169014 от 20.06.2001, патент Украины №60120 от 15.09.2003, патент Украины №60122 от 15.09.2003, патент Украины №15380 от 15.08.2006, патент Украины, № 60887 от 25.06.2011).

Данный способ лечения активно используется при местнораспространенных формах РМЖ, позволяя значительно уменьшить зону поражения и достичь операбельности. Однако этим возможности СВПХТ не ограничиваются. В кровоснабжении париетальной плевры участвует внутренняя грудная артерия, а именно, ветви ее грудинного отдела: плевральные ветви, перикардиально-диафрагмальные артерии, бронхиальные ветви, передние межреберные артерии, задне-латеральные ветви.

Таким образом, способ обеспечивает возможность транспортировки химиопрепарата как к органу-мишени, так и в зоны регионарного метастазирования, а именно к париетальной плевре.

Минимальное количество циклов селективной внутриартериальной паллиативной полихимиотерапии, которое получили все пациентки, составило три. Высокая селективность доставки противоопухолевых препаратов обеспечила полную или частичную регрессию метастатических очагов уже после окончания трех курсов внутриартериальной полихимиотерапии. Максимальное количество циклов СВПХТ у двух пациенток достигло семи, после чего была отмечена полная регрессия. Реализовать три и более циклов паллиативной внутриартериальной полихимиотерапии удалось у 56 пациенток (91,8%).

Возможно, такие результаты лечения были связаны с эффектом первого прохождения химиотерапевтических препаратов, который обеспечивает СВПХТ, создавая более высокие локальные концентрации лекарств на мембране опухолевой клетки и, следовательно, повышая клеточное поглощение лекарств.

Воздействие препарата на опухоль начинается с момента поглощения препарата через клеточную мембрану [128]. Согласно данным Sullivan и Watkins (1962) и Костакел с соавторами (1963) внутриартериальное введение позволяет повысить концентрацию химиопрепарата, содержание метотрексата в опухоли в 4,5 раза превышает его концентрацию в периферической ткани. Аналогичные данные получены Костанкелом в 1963 г. при введении ТиоТЭФ-Р³² в подключичную артерию больным с раком молочной железы [77].

По данным ряда других авторов, направленная доставка цитостатиков обеспечивает повышение их локальной концентрации более чем в 10 раз по сравнению с системной химиотерапией [7, 66]. Одновременно снижается системное распространение препарата, что уменьшает его концентрацию в плазме крови в 2—4 раза, и нивелирует общую токсичность (астенический синдром, тошноту, рвоту, диарею, мукозиты, лейкопению и тромбоцитопению) [5].

Чем больше концентрация препарата, тем скорее можно ожидать уменьшения массы и объема новообразования и регионарных метастазов, переводить нерезектабельные опухоли в резектабельные [1, 23, 42, 69, 89, 114]. Lewis и соавторы предположили, что внутриартериальная химиотерапия позволит вво-

доть более высокие дозы препарата в область молочной железы, усиливая тем самым положительный эффект без отрицательной стороны в виде увеличения системной токсичности [90].

В нашем исследовании в процессе проведения химиотерапии оценивались следующие виды токсичности: гематологическая, гастроинтестинальная, печеночная, кардиоваскулярная, кожная. Оценка токсичности химиотерапии проводилась с помощью шкалы по критериям CTCv4.03 после каждого цикла химиотерапии.

В исследуемой группе после первого цикла 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 цикла 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, билирубинемия II степени, тошноту II степени, стоматит II степени, повышение и понижение артериального давления II степени.

Следует отметить, что после третьего цикла химиотерапии в группе сравнения наблюдались проявления стоматита, гастрита и сенсорной неврологической токсичности, чего не было отмечено среди пациенток, получающих циклы 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 особенностей 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, билирубинемия, тошноту, стоматит, аритмию, повышение и понижение артериального давления, нарушение функции сердца, а также алопецией. Возникали случаи фебрильной нейтропении, что потребовало проведения антибактериальной терапии и применения 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 ($p=0,003$), алопецией ($p=0,006$).

Для изучения качества жизни пациенток был выбран опросник EORTCQLQ-C30. Анкетирование пациенток проводилось до начала лечения далее после каждого цикла химиотерапии.

Уже после проведения первого цикла 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 симптомных шкал 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 значимой разницы с исследуемой группой.

После проведения второго цикла 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 цикла 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.

Таким образом, лучшее качество жизни наблюдалось в исследуемой группе, что коррелировало и с лучшими показателями лечения.

Оценка эффективности химиотерапии проводилась по критериям RECIST1.1. Полный эффект был принят за ликвидацию плеврита и отсутствие накопления жидкости в течении 6 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 ($26,2 \pm 1,6\%$) пациенток, частичный эффект (Partial Response – PR) – 14 ($22,9 \pm 1,4\%$), стабилизация (Stable Disease – SD) – 24 ($39,3 \pm 1,3\%$), прогрессия (Progressive Disease – PD) – 7 ($11,5 \pm 1,1\%$). В группе сравнения после проведения 3-6 курсов системной химиотерапии в сочетании с 1-3 курсами плевродеза были получены следующие результаты: полный эффект – 10 ($11,8 \pm 1,5\%$) пациенток, частичный – 24 ($28,2 \pm 1,9\%$), стабилизация – 20 ($23,5 \pm 1,9\%$), прогрессия – 31 ($36,5 \pm 1,2\%$). Различия между группами были статистически значимы ($p=0,005$).

Анализ ВВП показал, что в первый год наблюдения доля выживших без прогрессии в исследуемой группе составила $88,4 \pm 0,04\%$. Кумулятивная доля пациенток без прогрессии на втором году наблюдения составила $82,4 \pm 0,04\%$. В группе сравнения доля пациенток без прогрессирования на первом году наблюдения была значительно ниже и составила $56,7 \pm 0,05\%$. В свою очередь кумулятивная доля пациенток без прогрессирования на втором году в группе сравнения составила $53,2 \pm 0,06\%$. На третьем году наблюдения в исследуемой группе кумулятивная доля пациенток без прогрессирования составила $72,8 \pm 0,06\%$, данный показатель значительно выше чем в группе сравнения, где он составил $30,2 \pm 0,05\%$. Такая же тенденция сохранялась на всем периоде наблюдения: на пятом году кумулятивная доля пациенток без прогрессирования в исследуемой группе $48,7 \pm 0,06\%$, в группе сравнения – $15 \pm 0,04\%$. На десятом году наблюдения кумулятивная доля пациенток без прогрессии в исследуемой группе составила $15,5 \pm 0,06\%$, в группе сравнения – $2,7 \pm 0,02\%$.

Анализ ВВП по методу Каплана-Майера показал, что ВВП в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ВВП в группе сравнения. Данные подтвердились пятью тестами: критерий Гехана-Вилкоксона = 5,49089, $p = 0,00000$, критерий Вилкоксона-Пето – 5,48706, $p = 0,00000$, F-Критерий

Кокса 1,745506, $p = 0,0013$, Лог-Ранговый критерий = -4,79751, $p = 0,00000$, Критерий Кокса-Ментела = 4,931433, $p = 0,00000$.

Также мы отметили, что характер метастазирования отличался в группах, в исследуемой группе наблюдалось метастазирование в отдаленные органы – печень, кости, а в группе сравнения значительно чаще возникал рецидив метастатического плеврита, метастазы в легкие, средостение, рецидив в молочной железе.

Это позволяет сделать вывод, об особенностях доставки химиопрепарата при проведении СВПХТ, возможно, именно насыщение регионарных тканей химиопрепаратом, высокая концентрация цитостатика в микроциркуляторном русле, опосредованно влияют на особенности метастазирования опухоли. Данные требуют дальнейшего изучения.

Показатели ОВ также были выше в группе пациенток с внутриаартериальным путем введения химиопрепаратов. Двухлетняя ОВ в группе исследования составила $91,8 \pm 0,04\%$, в группе сравнения $79,4 \pm 0,04\%$. Трехлетняя ОВ в исследуемой группе – $83,4 \pm 0,05\%$, в группе сравнения – $60,2 \pm 0,05\%$. Пятилетняя ОВ в исследуемой группе $61,9 \pm 0,06\%$, в группе сравнения значительно ниже – $32,9 \pm 0,05\%$. Семилетняя ОВ в исследуемой группе $46 \pm 0,07$, в группе сравнения – $24 \pm 0,05$. Десятилетняя ОВ в исследуемой группе – $28,3 \pm 0,06$, в группе сравнения $14,3 \pm 0,04$.

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 общей выживаемости по методу Каплана-Майера показал, что ОВ в исследуемой группе статистически значимо отличалась от ОВ группы сравнения.

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 $p = 0,00063$.

На основании данных проведенного исследования, можно сделать вывод, что СВПХТ улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения па-

циенток с метастатическим плевритом при РМЖ. Снижение токсичности, позволяет достичь высокого уровня качества жизни, снизить объем сопроводительной терапии и соответственно повысить комплаенс терапии. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать СВПХТ пациенткам с метастатическим плевритом при РМЖ, при условии метастатического поражения париетальной плевры либо сочетанного поражения париетальной и висцеральной плевры.

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 $5,8 \pm 1,1$ мес, общая выживаемость – $13,4 \pm 0,8$ мес., накопление экссудата происходило в течении $13,8 [5,2; 20,8]$ дней.

2. Впервые в клинической практике, предложен метод, позволяющий оценить характер и объем поражения плевральной полости у больных РМЖ, 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 $24(39,3 \pm 1,3\%)$ пациенток, получить полный ответ (Complete Response – CR) был достигнут у $16(26,2 \pm 1,6\%)$ пациенток, частичный эффект (Partial Response – PR) – $14(22,9 \pm 1,4\%)$, продолжение накопления экссудата (Progressive Disease – PD) – $7(11,5 \pm 1,1\%)$. Использование системной ПХТ позволило получить полный эффект – $10(11,8 \pm 1,5\%)$ пациенток,

частичный – 24 ($28,2 \pm 1,9\%$), стабилизация – 20 ($23,5 \pm 1,9\%$), прогрессия – 31 ($36,5 \pm 1,2\%$).

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, билирубинемия, 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% алопеции ($p=0,006$).

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 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 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 $88,4\pm 0,04\%$ в группе сравнения – $53,2\pm 0,06\%$. Трехлетняя ВБП в исследуемой

группе составила $72,8 \pm 0,06\%$, в группе сравнения – $30,2 \pm 0,05\%$, пятилетняя в исследуемой группе – $47,8 \pm 0,07$, в группе сравнения – $15,4 \pm 0,04\%$. 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 внутриаартериальным путем введения химиопрепаратов. Одногодичная ОВ в группе исследования составила $100 \pm 0,0001\%$, в группе сравнения $89,3 \pm 0,001\%$. Трехлетняя ОВ в исследуемой группе – $83,4 \pm 0,05\%$, в группе сравнения – $60,2 \pm 0,05\%$. Пятилетняя ОВ в исследуемой группе $61,9 \pm 0,06\%$, в группе сравнения значительно ниже – $32,9 \pm 0,05\%$. 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 персонализации 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 поражении париетального либо париетального и висцерального листков 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 повысить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

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
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
ОВ	– общая выживаемость
РМЖ	– рак молочной железы
СВПХТ	– селективная внутриартериальная полихимиотерапия
ЦИ	– цитологическое исследование
ЩФ	– щелочная фосфатаза
AR	– рецепторы андрогенов
CDK	– циклин-зависимая киназа
CTCAE v. 4.03	– Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	– Complete Response
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
EORTCQLQ-C30	– Европейская организация исследования и лечения рака
Quality of Life Study Group	
ER	– рецепторы эстрогена
Her2/neu	– Human epidermal growth factor receptor 2
MASCC	– Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MRC	– Medical Research Council Dyspnea Scale
PARP	– poly (ADP-ribose) polymerase
PD-L1	– Programmeddeath-ligand 1
PI3K	– Phosphoinositide 3-kinase

PIK3CA	– Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic
SubunitAlpha	
PR	– PartialResponse
PD	– ProgressiveDisease
SD	– StableDisease

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарь, Г. В. Внутриартериальная полихимиотерапия у больных раком молочной железы [Текст] / Г. В. Бондарь, И. Е. Седаков, И. Г. Шлопов // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 116–120.
2. Вишнякова, В. В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы [Текст] / В. В. Вишнякова // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36, № 5. – С. 540–545.
3. Ганцев Ш.Х. Внутриартериальная химиотерапия рака молочной железы [Текст] / Ганцев Ш.Х., Умарова К.Р., Арыбжанов Д.Т. [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 25–29.
4. Гаспарян, С. А. Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей [Текст] / С. А. Гаспарян, Г. Е. Островерхов, Н. Н. Трапезников. – Москва : Медицина, 1970. – 207 с.
5. Гранов, А. М. Интервенционная радиология в хирургии (пути развития и технологии) [Текст] / А. М. Гранов, М. И. Давыдов. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2007. – 342 с.
6. Давыдов, М. И. Семинар по клинической маммологии [Текст] / М. И. Давыдов, В. П. Летягин. – Москва: АБВ-пресс, 2006. – 104 с.
7. Жаринов, Г. М. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований [Текст] / Г. М. Жаринов, П. Г. Тарасов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1999. – № 1. – С. 48–51.
8. Жестков, К. Г. Торакоскопическая плеврэктомия и декортикация при метастатическом плеврите : аспекты хирургической техники [Текст] / К. Г. Жестков, Р. Т. Ядута // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – № 2(24). – С. 43–47.
9. Злокачественные новообразования в России в 2020 году [Текст] / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2021. – 252 с.

10. Иванов, О. В. Диагностика и лечение опухолевых экссудативных плевритов в амбулаторных условиях [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.12; 14.03.10 / Иванов Олег Владимирович ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2018. – 29 с.
11. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва :МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. – 250 с.
12. Клименко, В. Н. Опухолевые плевриты: современный взгляд на проблему [Текст] / В. Н. Клименко, О. В. Иванов // Вестник хирургии. – 2014. – № 2. – С. 114–117. doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-2-114-117
13. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы [Электронный ресурс] / Ассоциация онкологов России. – Москва, 2021. – 93 с. – Режим доступа: <http://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf>, свободный (дата обращения : 16.05.2022)
14. Копп, М. В. Новые технологии в лекарственном лечении злокачественных новообразований молочной железы [Текст] / М. В. Копп // Консилиум. – 2016. – № 6 (146). – С. 15–18.
15. Лайт, Р. У. Болезни плевры [Текст] / Р. У. Лайт; пер. с англ. Е. Г. Федоровой. – Москва : Медицина, 1986. – 384 с.
16. Левченко, Е. В. Использование мультимодального подхода в лечении больных со злокачественными поражениями плевры [Текст] / Е. В. Левченко, О. Ю. Мамонтов, К. Ю. Сенчик // Вопросы онкологии. – 2015. – № 3. – С. 401–406.
17. Летягин, В. П. Опухоли молочной железы [Текст] / В. П. Летягин. – Москва, 2000. – 136 с.
18. Летягин, В. П. Рак молочной железы [Текст] / В. П. Летягин, И. В. Высоцкая. – Москва, 1996. – 160 с.

19. Летягин, В. П. Эволюция лечения рака молочной железы [Текст] / В. П. Летягин // Высокие технологии в медицине. – 2013. – № 7 (21). – С. 35-36.
20. Моисеенко, Р. М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы [Текст] / Р. М. Моисеенко, В. Ф. Семиглазов, С. А. Тюляндин. – Санкт-Петербург: Грифон, 1997. – 256 с.
21. Оценка патоморфологических изменений и выживаемости при селективной внутриартериальной полихимиотерапии местнораспространенного рака молочной железы [Текст] / Г. В. Бондарь [и др.] // Морфология. – 2011. – № 5 (1). – С. 13–23.
22. Переводчикова, Н. И. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики [Текст] / Н. И. Переводчикова, Т. Р. Алексеева // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 88–93.
23. Портной, С. М. Роль хирургического метода в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы [Текст] / С. М. Портной // Практическая онкология. – 2000. – № 2. – С. 57–59.
24. Поєднання променевої терапії і внутріартеріальної поліхіміотерапії в комплексному лікуванні раку грудної залози [Текст] / Г. В. Бондар [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 147–149.
25. Положение о канцер-регистре [Текст] // Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология». Приложение 58. – Донецк, 2013. – С. 113–121.
26. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии [Текст]. – Москва, 2017. – 77 с.
27. Пролиферативная активность клеток рака молочной железы человека [Текст] / Д. Б. Корман [и др.] // Известия АН СССР. Серия Биология. – 1988. – № 5. – С. 701–707.

28. Пульмонология. Национальное руководство краткое издание [Текст] /под редакцией акад. РАМН А. Г. Чучалина. – Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.
29. Регионарная химиотерапия злокачественных опухолей [Текст] / Н. Н. Блохин [и др.]. – Москва : Медицина, 1967. – 46 с.
30. Руководство по лечению раннего рака молочной железы [Текст] / В. Ф. Семиглазов [и др.]. – Санкт-Петербург, 2016. – 154 с.
31. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний [Текст] / под редакцией Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – Москва, 2018. – 313 с.
32. Седаков, И. Е. Влияние липопероксидации на эффективность неоадьювантной внутриартериальной полихимотерапии рака молочной железы [Текст] / И. Е. Седаков, Е. Д. Якубенко, И. И. Зинкович // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2004. – № 8. – С. 41–44.
33. Семиглазов, В. Ф. Индивидуализация адьювантной терапии рака молочной железы [Текст] / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов, Р. М. Палтуев // Фарматека. – 2011. – № 7. – С. 8–13.
34. Семиглазов, В. Ф. Неоадьювантная таргетная терапия рака молочной железы [Текст] / В. Ф. Семиглазов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 6. – С. 12–16.
35. Семиглазов, В. Ф. Органосохраняющее лечение рака молочной железы [Текст] / В. Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 1996. – Т. 42, № 3. – С. 26–29
36. Семиглазов, В. Ф. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы [Текст] / В. Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 1989. – Т. 10, № 1. – С. 113–114.

37. Сидоренко, Л. Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы [Текст] / Л. Н. Сидоренко. – Ленинград : Медицина, 1986. – 222 с.
38. Смирнова, О. В. Непосредственные и отдаленные результаты лекарственного лечения больных с метастазами тройного негативного рака молочной железы [Текст] / О. В. Смирнова, В. И. Борисов, Г. П. Генс // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 3. – С. 68–77.
39. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году [Текст] / под ред. В. И. Чисова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – Москва, 2012. – 240 с.
40. Статистика рака молочных желез в мире и России [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.oncoforum.ru/o-rake/statistika-raka/statistika-raka-molochnykh-zhelez-v-mire-i-rossii.html>, свободный (Дата обращения: 16.05.2022).
41. Тактика лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы [Текст] / Н. Г. Семикоз [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С.115–117.
42. Таразов, П. Г. Внутриаартериальная терапия рака молочной железы [Текст] / П. Г. Таразов, Л. И. Кoryтова, Е. Г. Шачинов // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 126–131.
43. Тарутинов, В. И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания [Текст] / В. И. Тарутинов. – Киев, 2009. – 121 с.
44. Темп роста первичного рака молочной железы [Текст] / В. Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 1988 – № 2. – С.166–170.
45. Трапезников, Н. Н. Лечение опухолей молочных желез [Текст] / Н. Н. Трапезников, В. П. Летягин, Д. А. Алиев. – Москва : Медицина, 1989. – 176 с.
46. Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации РФ [Текст]. – Москва, 2016. – 57 с.

47. Умарова, К. Р. Результаты внутриартериальной химиотерапии рака молочной железы [Текст] / К. Р. Умарова, Д. Т. Арыбжанов, М. Б. Якубова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии : сборник материалов III региональной конференции молодых учёных им. академика РАМН Н. В. Васильева. – Томск, 2008. – С. 130–131.
48. Чуруксаева, О. Н. Проблемы качества жизни онкогинекологических больных [Текст] / О. Н. Чуруксаева, Л. А. Коломиец // Вопросы онкологии 2017. – № 3. – С. 368–374.
49. Шулутко, А. М. Эндоскопическая торакальная хирургия [Текст] : руководство для врачей / А. М. Шулутко, А. А. Овчинников, О. О. Ясногородский. – Москва: Медицина, 2006. – 391 с.
50. Эффективность неоадьювантной внутриартериальной полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Лечебный патоморфоз [Текст] / И. И. Смоленка [и др.] // Клиническая онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 1–6.
51. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) [Text] / F. Cardoso [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29, N 8. – P. 1634–1657.
52. Aigner, K. R. Intra-arterialinfusion : over view and novel approaches [Text] / K. R. Aigner // Semin. Surg. Oncol. –1998. – Vol. 14, N 3. – P. 248–253.
53. AlFakeeh, A. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer [Text] / A. AlFakeeh, C. Brezden-Masley // Curr. Oncol. – 2018. – Vol. 25, Suppl. 1. – S18–S27.
54. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Phase 3 SOLAR-1 trial results [Text] / D. Juric [et al.] // Ann. Oncology. – 2020. – Supl. – Abstract GS3-08. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>

55. Alpelisib + fulvestrant for HR+, HER2- advanced breast cancer: Results of the phase III SOLAR-1 trial [Text] / F. André [et al.] // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 7. – Abstract LBA3_PR.

56. An Update in the Management of Malignant Pleural Effusion [Text] / D. K. Muduly [et al.] / Indian J. Palliat. Care. – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 98–103.

57. Andersen, J. Essential histological findings in the female breast at autopsy [Text] / J. Andersen, M. Nielsen, J. Jensen // Early breast cancer / ed. by J. Zande, J. Baltzer. – Berlin : Springer-Verlag, 1985 – P. 52–63.

58. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers [Text] / J. Y. Tsang [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2014. – Vol. 21. – P. 2218–2228.

59. Angiographic embolization of the distal internal mammary artery as an adjunct to regional chemotherapy in inoperable breast carcinoma [Text] / D. H. J. McCarter [et al.] // Vasc. Interv.Radiol. – 1995. – N 6. – P. 249–251.

60. Bateman, J. C. Hematologic effects of regional nitrogen mustard therapy [Text] / J. C. Bateman, C. T. Klopp, J. K. Cromer // Blood. – 1951. – Vol. 6, N 1. – P. 26–39.

61. Bateman, J. Palliation of Cancer in human patients by maintenance therapy with N N'-diethylene thiophosphoramidate and N13-oxapentamethylene-N'-diethylene [Text] / J. Bateman // Ann. Acad. Sci. N.Y. – 1958. – N 68. – P. 1057–1071.

62. Bateman, J. C. Palliation of ovarian carcinoma with phosphoramidate drugs [Text] / J.C. Bateman, T. Wiship // Surg. Gynecol. Obstet. – 1958. – N 347. – P. 102.

63. Breast cancer statistics 2013 CA [Text] / C. DeSantis [et al.] // Cancer. J. Clin. – 2014. – Vol. 64. – P. 52–62.

64. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions [Text] / S. Pernas [et al.] // Therapeutic Advances in Medical Oncology. – 2018. – N 10. – P. 1–15.

65. Clinical efficacy and value of redistributed subclavian arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer [Text] / H. Shimamoto [et al.] // Jpn. J. Radiol. – 2011. – Vol. 29. – P. 236–243.
66. Clinical efficacy of local targeted chemotherapy for triple-negative breast cancer [Text] / Jinsong He [et al.] // Radiol. Oncol. – 2011. – Vol. 45, N 2. – P. 123–128.
67. Clinical efficacy of local targeted chemotherapy for triple-negative breast cancer [Text] / J. He [et al.] // Radiol. Oncol. – 2011. – Vol. 45, N 2. – P. 123–128.
68. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non-small cell lung cancer: cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support [Text] / A. Fujita [et al.] // Chest. – 2001 – Vol. 119. – P. 340–343.
69. Development of a new subclavian arterial infusion chemotherapy method for locally or recurrent advanced breast cancer using an implanted catheter-port system after redistribution of arterial tumor supply [Text] / K. Takizawa [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2009. – Vol. 32. – P. 1059–1066.
70. Dumontet, C. Potential interactions between antitubulin agents and temperature: implications for modulation of multidrug resistance [Text] / C. Dumontet, F. Boldin, Y. Michal // Clin. Cancer Res. – 1998. – Vol. 4. – P. 1563–1566.
71. Efficacy of intraarterial chemoinfusion therapy for locally advanced breast cancer patients: a retrospective analysis of 28 cases [Text] / Wei Zhang [et al.] // Onco-Targets and Therapy. – 2013. – N 6. – P. 761–765.
72. Endocrine therapy for hormonereceptor positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline [Text] / H. S. Rugo [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 25. – P. 3069–103. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487

73. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy [Text] / T. Beer [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, N 5. – P. 424–433.
74. First-line intra-arterial chemotherapy (IAC) with epirubicin and mitoxantrone in locally advanced breast cancer [Text] / G. Fiorentini [et al.] // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 4339–4345.
75. First-line ribociclib vs. placebo with goserelin and tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial [Text] / D. Tripathy [et al.] // Cancer Research. – 2018. – Vol. 78, 4 Supplement. – GS2-05-GS2-05.
76. Fournier, D. Growth rate of tumors and natural life expectancy [Text] / D. Fournier // Clinical trials in early breast cancer / ed. H. Scheurlen [et al.]. – Berlin : Springer-Verlag, 1979. – P. 20–27.
77. Fractional intraarterial cancer chemotherapy [Text] / C. T. Klopp [et al.] // Ann. Surg. – 1950. – N 132. – P. 811–832.
78. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [Text] / M. Cristofanilli [et al.] // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17. – P. 425–439.
79. Garay, J. P. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer [Text] / J. P. Garay, B. H. Park // Clinical Cancer Research. – 2015. – Vol. 21, N 7. – P. 1688–1698.
80. Genetic divergence in the clonal evolution of breast cancer [Text] / H. Fujii [et al.] // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 1493–1497.

81. Genetic profiling of putative breast cancer stem cells from malignant pleural effusions [Text] / Verena Tiran [et al.] // PLOSone. – 2011. – N 4.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175223>
82. Global Initiative for Cancer Registry Development [Text]. – Lyon :World Health Organization International agency for research on cancer, 2020. – 252 p.
83. Growth rate of primary mammary carcinoma and its metastases [Text] / D. Fournier [et al.] // Early breast cancer / eds. J. Zander, J. Baltzer. – Berlin : Springer-Verlag, 1985. – P. 73–86.
84. Helmy, N. A case series: Egyptian experience in using chemical pleurodesis as an alternative management in refractory hepatic hydrothorax [Text] / N. A. Helmy // Arch. Med. Sci. – 2010. – N 3. – P. 36–342. DOI: 10.5114/aoms.2010.14252
85. Henderson, C. Integration of local and systemic therapies [Text] / C. Henderson, J. Harris // Breast Diseases / eds. J. Harris [et al.]. – 2nd edit. – N.Y. : Lippincott Company, 1991 – P. 547–558.
86. Heppner, G. H. Tumor heterogeneity: Biological implications and therapeutic consequences [Text] / G. H. Heppner, B. E. Miller // Cancer Metastasis Rev. – 1983. – Vol. 2. – P. 5–23.
87. Hyperthermia for treatment of rectal cancer: evaluation for induction of multidrug resistance gene (mdr1) expression [Text] / U. Stein [et al.] // Int. Cancer. – 1999. – Vol. 80. – P. 5–12.
88. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates [Text] / C. E. DeSantis [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2015. – Vol. 24. – P. 1495–1506.
89. Intra-arterial chemotherapy: a safe treatment for elderly patients with locally advanced breast cancer [Text] / P. Pacetti [et al.] // In Vivo. – 2006. – Vol. 20. – P. 761–764.

90. Intraarterial chemotherapy in patients with breast cancer: A feasibility study [Text] / W. G. Lewis [et al.] // Brit.J. Cancer. – 1995. – Vol. 71. – P. 605–609.
91. Intraarterial infusion chemotherapy and radiotherapy with or without surgery for patients with locally advanced or recurrent breast cancer [Text] / M. Murakami [et al.] // Am. J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 24. – P. 185–191.
92. Intra-arterial infusion chemotherapy for recurrent breast cancer via an implantable system [Text] / Aigner Kr [et al.] // Reg. Cancer Treat. – 1988. – N 7. – P. 102–107.
93. Intratumoral heterogeneity of immunohistochemical marker expression in breast carcinoma: a tissue microarray-based study [Text] / A. Nassar [et al.] // Appl. Immunohistochem Mol.Morphol. – 2010. – Vol. 18, N 5. – P. 433–441.
94. Kanner, R. Pain management secrets[Text] / R. Kanner. – Philadelphia : Hanley & Belfus, INS, 2003. – 399 p. DOI:10.1016/b978-0-323-04019-8.x0001-7
95. Klopp, C. T. Palliation achieved in carcinoma of the head and neck with intra-arterial chemotherapy [Text] / C. T. Klopp, D. F. Smith, T. C. Alford // Am. J. Surg. – 1961. – Vol. 102, N 6. – P. 830–834.
96. Light, R. W. Pleural effusion [Text] / R. W. Light // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, N 25. – P. 1971–1977.
97. Liotta, L. Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis [Text] / L. Liotta, W. Stetler-Stevenson // Cancer principles and practice of oncology / eds. V. DeVita [et al.]. – 3d ed. – Philadelphia: J. Lippincott company, 1989. – P. 98–115.
98. Lundgren, B. Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time [Text] / B. Lundgren // Cancer (Philad.). – 1977 – Vol. 40, N 4. – P. 1722–1725.
99. Mammographic growth rate, DNA ploidy and S-phase fraction analysis in breast carcinoma [Text] / C. Arnelov [et al.]// Cancer (Philad.). – 1992 – Vol. 70, N 7. – P. 1935–1942.

100. McNamara, K. M. Androgen receptor in triple negative breast cancer [Text] / K. M. McNamara, T. Yoda, K. Takagi // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2013. – Vol. 133. – P. 66–76.
101. Medford, A. Pleural effusion [Text] / A. Medford, N. Maskell // *Postgrad. Med. J.* – 2005. – Vol. 81. – P. 702–710. DOI:10.1136/pgmj.2005.035352
102. Menna, C. The Effect of Silver Nitrate Pleurodesis after a Failed Thoracoscopic Talc Poudrage Biomed [Text] / C. Menna // *Res. Int.* – 2013. – N 295890.doi: 10.1155/2013/295890
103. Michor, F. The Origins and Implications of Intratumor Heterogeneity [Text] / F. Michor, K. Polyak // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. – 2010. – Vol. 3, N 11. – P. 1361–1364.
104. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy [Text] / G. W. Sledge [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 2875–2884.
105. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [Text] / M. P. Goetz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3638–3646.
106. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy combined with hormonal therapy for locally advanced breast cancer [Text] / Y. Yuyama [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2000. – N 7. – P. 797–801.
107. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced breast cancer: A prospective randomized study [Text] / Y. Takatsuka [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 20–25.

108. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer [Text] / Dennis J. Slamon [et al.] // NEJM. – 2020. – Vol. 382, N 6. – P. 514–524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
109. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer [Text] / R. Finn [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1925–1936.
110. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro [Text] / R. S. Finn [et al.] // Breast Cancer Res. – 2009. – Vol. 11, N 5. – R77.
111. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer [Text] / A. Gucalp [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2013. – Vol. 19. – P. 5505–5512.
112. Phospho-kinase profile of triple negative breast cancer and androgen receptors ignaling [Text] / M. D. Cuenca-Lopez [et al.] // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 302.
113. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery [Text] / O. Soysal [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1997 – Vol. 11, N 2. – P. 210–213.
114. Preoperative transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer (stage IIIb) for down-staging and increase of respectability [Text] / K. Kitagawa [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2002. – Vol. 43. – P. 31–36.
115. Prevalence of under treatment in cancer pain. Are view of published literature [Text] / S. Deandrea [et al.] // Ann Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1985–1991.

116. Rubio, E. R. Thoracoscopic management of pleural effusions in Kaposi's sarcoma: a rapid and effective alternative for diagnosis and treatment [Text] / E. R. Rubio, E. E. Chang, K. L. Kovitz // South Med. J. – 2002 – Vol.95 – P. 919–921.
117. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study [Text] / J. P. Janssen [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1535–1539. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60708-9.
118. Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents an using an extra corporeal circuit [Text] / R. F. Ryan [et al.] // S. Forum. – 1957. – N 8. – P. 158–161.
119. Sorlie, T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [Text] / T. Sorlie, C. M. Perou, R. Tibshirani // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2001. – Vol. 98. – P. 10869–10874.
120. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis [Text] / D. Mauri [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98, N 18. – P. 1285–1291. DOI: 10.1093 /jnci/djj357. PMID: 16985247.
121. Tannock, J. Principles of cell proliferation : cell kinetics [Text] / J. Tannock // Cancer. Principles and practice of oncology / eds. V. DeVita [et al.]. – N.Y. : J. Lippincott company, 1989 – P. 3–13.
122. Tavassoli, F. A. Pathology and genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs [Text] / F. A. Tavassoli, D. Devilee. – Lyon : IARC Press, 2003. – 255 p.
123. Thorcoscopy: general overview and place in the diagnosis and managment of pleural effusion [Text] / F. Rodrigues-Panadero [et al.]/ Eur. Respir. J. – 2006.– Vol. 28. – P. 409–426.DOI: 10.1183/09031936.06.00013706
124. Tubiana, M. The natural history of human breast cancer:implication for patient management [Text] / M. Tubiana, S. Koscielny // Fundamental problems in breast

cancer / eds. : A. Paterson, A. Lees. – Boston : Martinus Nijhoff Publ., 1986 – P. 333–348.

125. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [Text] / G. N. Hortobagyi [et al.] // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29, N 7. – P. 1541–1547.

126. Virchow, R. Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology [Text] / R. Virchow. –Philadelphia: JB Lippincott Co, 1863. – 562 p.

127. Visvader, J. E. Cells of origin in cancer [Text] / J. E. Visvader // Nature. – 2011. – Vol. 469, N 7330. – P. 314–322.

128. Wang, X. Main complications and results of treatment with intra-arterialinfusion chemotherapy through the subclavian and thoracic arteries for locally advanced breast cancer [Text] / X. Wang, C. Gan, H. Li // Molecular and clinical oncology. – 2013. – N 1. – P. 745–748.

129. Wolf, A. S. Surgical techniques for multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy/decortication [Text] / A. S. Wolf, J. Daniel, D. J. Sugarbaker // Semin. Thorac.Cardiovasc.Surg. – 2009. – Vol. 21, N 2. – P.132–148.