

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

КЛІМАНОВ МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ

УДК 618.19 – 006.6 – 033.2 – 08

ВПЛИВ РЕГІОНАЛЬНОЇ КОРОТКОХВИЛЬОВОЇ МАГНІТОТЕРМІЇ  
НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ  
З МНОЖИННИМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

**Науковий керівник:** доктор медичних наук  
**Сивак Любов Андріївна,**  
Національний інститут раку,  
завідувач науково-дослідного відділення  
хіміотерапії солідних пухлин

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Чешук Валерій Євгенович**  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця,  
професор кафедри онкології

доктор медичних наук, професор  
**Баштан Володимир Петрович,**  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»,  
завідувач кафедри онкології та радіології  
з радіаційною медициною

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 р. о \_\_\_\_\_ годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01  
в Національному інституті раку (03022, м.Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного інституту раку  
(03022, м.Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С.О. Родзаєвський

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Злоякісні новоутворення грудної залози посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності жіночого населення України, а питома вага патології перевищує 20 % (Федоренко З.П. та співавт., 2015).

Рак грудної залози IV стадії залишається невиліковним захворюванням. Середня тривалість життя хворих з моменту виявлення метастазів складає 2–3,5 роки і тільки 25–30 % пацієнток живуть понад 5 років (Chambner В.А., 2011; Гарин А.М., 2007). Основним завданням лікування хворих з дисемінованими формами раку грудної залози є подовження терміну їх життя із задовільним рівнем якості, що можливе лише при застосуванні хіміотерапії.

В останні роки для підвищення ефективності комплексного лікування онкологічних хворих використовують гіпертермію. Самостійне її застосування досить обмежене, а в поєднанні з іншими методами істотно підвищує ефективність лікування пухлини. Аналіз результатів застосування гіпертермії для терапії злоякісних пухлин різних локалізацій свідчить, що включення локальної гіпертермії в курс лікування не підвищує частоту метастазування злоякісних новоутворень. У цілому протипухлинна терапія з гіпертермією для хворих зі злоякісними пухлинами статистично достовірно збільшує загальну виживаність онкологічних хворих на 20–30 %. Цей показник істотно залежить від способу гіпертермії, типу апаратів і аплікаторів (Курпешев О.К., 2007). У промислових медичних радіочастотних гіпертермічних апаратах переважно застосовують квазірівномірний високочастотний електромагнітний нагрів злоякісних пухлин електричною компонентою електромагнітного поля.

Модифікуюча дія локальної гіпертермії на ефекти поліхіміотерапії (ПХТ) пов'язана з такими механізмами: некроз пухлини спостерігається внаслідок як прямої дії підвищеної температури (40–42°C), так і оксигенації пухлини. Гіпертермія значно поліпшує пенетрацію цитостатичних хіміопрепаратів у злоякісну пухлину, пригнічує процеси репарації в злоякісних клітинах, призводить до дефіциту енергетичних речовин, підвищує рН в злоякісній пухлині, переводить злоякісну клітину з фази спокою G0 у фази G1 і S, і тим самим робить її чутливою до хіміо- і променевої терапії. Гіпертермія також спричиняє мікроемболізацію судин пухлини, що значно блокує її ангіогенез і здатність до метастазування, що підвищує розвиток часткової та повної регресії пухлини і регіонарних метастазів у лімфатичних вузлах порівняно з використанням лише хіміотерапії (Щепотін І.Б., Мотузюк І.М., Манжура О.П., 2006). Проблемним питанням такого підведення електромагнітного поля є суттєва трансформація електричної компоненти в біологічних тканинах, незначна глибина проникнення та перегрів підшкірно-жирової клітковини товщиною понад 1,5–2 см і прилеглих шкіри і м'язів, підвищення токсичності, ініціювання синтезу білків теплового шоку, з формуванням термотолерантності і терморезистентності на клітинному рівні, больовим синдромом, місцевим порушенням мікроциркуляції, місцевими опіками при щільному приляганні аплікатора до тіла пацієнта або перевищенні режимів опромінення,

побічними ефектами внаслідок обмеженої переносимості пацієнтами гіпертермічних температур, включаючи серцеву аритмію у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Для розв'язання зазначених проблем в Україні розроблено оригінальні медичні технології лікування хворих на рак легені, грудної залози, з меланомою шкіри, злоякісними пухлинами черевної порожнини і заочеревинного простору, саркомою м'яких тканин кінцівок і тулуба, порожнини рота і ротоглотки з використанням фізіологічної помірної магнітотермії, ініційованої електромагнітним полем з використанням промислового апарата Магнітерм (Радмір, Україна) при комплексній терапії у поєднанні з основними методами лікування (Орел В.Е., Смоланка І.І., Коровін С.І. та співавт., 2012; Бараннік С.О., Дикан І.М., Лінська Г.В. та співавт., 2014).

У клінічній практиці Національного інституту раку магнітотермію використовують з 2006 року. У просторово неоднорідному електромагнітному полі на діаманетик діє додаткова сила. При цьому ініціюється орієнтація іонів і диполів переважно в напрямку градієнтів ізоліній цього поля, уздовж електрично поляризованих міжклітинних містків і тубулінових мікротрубочок злоякісних клітин, які діляться (Kirson E., 2007). Це селективно підвищує неоднорідність поля в пухлинних клітинах, тим самим підсилюючи активний транспорт препарату через мембрани всередині клітини, що сприяє руйнуванню цитоскелета, органодів і підвищує ймовірність селективної загибелі злоякісних клітин. Молекула або атом переходять у триплетний стан, утворюючи вільний радикал – бірадикал, який ініціює ланцюгові реакції окислення (Cohen A.E., 2009).

Передбачається, що дія асиметричного електромагнітного поля змінює просторову геометрію органічних молекул: нуклеїнових кислот і ферментів, а це в свою чергу може приводити до зміни активності генів і швидкості ферментативного каталізу (Орел В.Э., Смоланка И.И., 2009).

Нетеплові ефекти, що виникають при електромагнітному опроміненні пухлинних тканин, суттєво впливають на кінцеву ефективність магнітотермії. Проте клінічні аспекти магнітотермії при лікуванні хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку вивчені недостатньо.

Усе вищевикладене свідчить про актуальність даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.** Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити терапію супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на злоякісні пухлини грудної залози з урахуванням клініко-лабораторних факторів прогнозу токсичності» (шифр теми ВН. 14.01.07.131–11); «Вивчити можливості та оптимізувати методики променевих методів дослідження для діагностики злоякісних новоутворень гепатобіліарної зони» (шифр теми ВН.14.01.23.134–08).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність паліативної хіміотерапії хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку шляхом застосування регіональної короткохвильової магнітотермії.

### **Завдання дослідження**

1. Дослідити вплив магнітотермії у комбінації з хіміотерапією на клініко-лабораторні показники та розвиток ускладнень у хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку.
2. Вивчити ефективність застосування хіміотерапії в поєднанні з магнітотермією у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку.
3. Оцінити якість життя хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку до та після завершення лікування.
4. Дослідити вплив магнітотермії на віддалені результати комплексного лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку.
5. Розробити алгоритм лікування хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку з використанням магнітотермії та поліхіміотерапії.

*Об'єкт дослідження:* рак грудної залози з метастазами в печінку.

*Предмет дослідження:* метастази в печінку, клініко-гематологічні особливості перебігу захворювання, клінічні та біохімічні показники крові у хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку.

**Методи дослідження:** клініко-гематологічні, цитологічні, морфологічні, гістологічні, імуногістохімічні, променеві (комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження), молекулярно-генетичні, оцінка якості життя за опитувальником EQ-5D та шкалою Карновського, статистичні.

**Наукова новизна.** Вперше досліджено вплив регіональної короткохвильової магнітотермії на ділянку печінки в комбінації з хіміотерапією на безпосередню ефективність та віддалені результати лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку.

Встановлено, що застосування хіміотерапії з магнітотермією достовірно впливає на результати лікування ( $\chi^2=12,182$ ;  $p<0,01$ ), сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування (дозволяє збільшити на 21,25 % кількість випадків стабілізації процесу та часткових регресій на 12,6 %). Медіана часу до прогресії хвороби була більша у пацієнтів основної групи, які отримували магнітотермію, –  $(8,51 \pm 0,42)$  міс. порівняно з  $(4,32 \pm 0,31)$  міс. у контрольній групі, ( $p<0,05$ ).

Вивчено ускладнення хіміотерапії в поєднанні з магнітотермією при лікуванні хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку.

Встановлено, що застосування хіміотерапії з магнітотермією в комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку не спричиняє негативної зміни показників гемограми, біохімічних показників крові, не супроводжується розвитком ускладнень, що суттєво впливають на загальний стан хворих та термін перебування в стаціонарі.

Вперше розроблено алгоритм проведення комплексного лікування хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку з використанням магнітотермії.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено і впроваджено метод комплексного лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку з використанням паліативної поліхіміотерапії в поєднанні з магнітотермією, який достовірно збільшує час до прогресії та покращує показники загальної ефективності лікування.

Метод комплексного лікування хворих на рак грудної залози впроваджено в клінічну практику відділення хіміотерапії солідних пухлин. Отримано 2 патенти України на корисну модель «Спосіб паліативного комплексного лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку» (81326), «Спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин та метастазів» (35392).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант разом з науковим керівником визначив тему дисертаційної роботи і на підставі самостійно проведеного інформаційно-патентного пошуку та аналізу наукової літератури сформулював мету і завдання. Провів аналіз анамнестичних даних, клінічне обстеження хворих, здійснив добір, вивчення, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу дослідження. Автором безпосередньо реалізовано протокол дослідження, контроль за його виконанням. Дисертант особисто виконував сеанси магнітотермії після інфузії хіміотерапії. Оцінено результати лікування та сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку, теоретичне узагальнення отриманих результатів, виявлено закономірності, сформульовані у висновках. У дисертації здобувачем не були використані наукові ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дослідження обговорювались на: XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011); II (Київ, 2013), III (Київ, 2014), IV (Київ, 2015) Міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»; VI (Київ, 2013), VII (Київ, 2014), VIII (Київ, 2015) Національному конгресі «Людина та ліки – Україна»; конференціях молодих вчених «Сучасні підходи до медикаментозного лікування хворих на рак грудної залози» (Київ, 2012), «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень» (Київ, 2013), «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» (Київ, 2014); науково-практичній конференції «Сучасні стратегії діагностики та лікування раку грудної залози» (Київ, 2013).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України (з них: 1 – в зареєстрованому в міжнародних наукометричних базах), 8 – у матеріалах і тезах конференцій. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 111 найменувань (16 кирилицею, 95 латиницею). Дисертація викладена на 128 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 14 таблицями та 20 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи.** Для вирішення поставлених завдань було обстежено 103 хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку у 2009–2013 роках:

– до основної групи віднесено 53 пацієнтки, які отримували хіміотерапію за схемою ТС (паклітаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин АUC-6 в 1-й день, повторні курси – через три тижні) та магнітотермію;

– до контрольної групи – 50 пацієнток, які отримали тільки хіміотерапію за схемою ТС.

Вік хворих на момент встановлення діагнозу – 28–67 років, у середньому (57,42 ± 1,28).

Загальний стан хворих оцінювали за шкалою ECOG.

Магнітотермію проводили за допомогою вітчизняного апарата Магнітерм (Радмір, Україна; свідоцтво про реєстрацію № 7714/2008 від 11 квітня 2008 р.).

Після повного клінічного обстеження хворим на рак грудної залози основної групи проводили магнітотермію через 30 хв після внутрішньовенного введення хіміопрепаратів. Під час сеансу магнітотермії аплікатор апарата Магнітерм розташовували в ділянці печінки над пухлиною, за вихідної потужності апарата 75 Вт упродовж 30 хв, з моніторингом температури шкіри в зоні дії електромагнітного поля, яка не перевищувала 39 °С.

Для оцінки зміни швидкості кровотоку в ділянці пухлини та ефективності терапії з використанням апарата Магнітерм було обстежено 10 пацієнток, яким проводили комплексне ультразвукове дослідження (УЗД) печінки з використанням ехографічних методик: в режимі реального часу, В-режимі, режимі тканинної гармоніки та доплерографії власних судин печінки (кольорове доплерівське картування (КДК), енергетичне доплерівське картування (ЕДК) з визначенням швидкісних параметрів кровотоку у власній печінковій артерії та ворітній вені.

Ультразвукові дослідження проводили на апараті NEMIO XG (Toshiba) з допомогою конвексного ультразвукового датчика з частотною характеристикою 3,5–5,0 МГц за загальноприйнятою стандартною методикою сонографії печінки.

Токсичність лікування оцінювали за шкалою ВООЗ та NCICTC. Вивчали показники гемопоезу (гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити), за біохімічними показниками крові – функцію печінки та нирок (білірубіни, АЛТ, АСТ, сечовину, креатинін) до початку лікування та їх зміни в процесі лікування.

Вивчали поліморфізм генів GSTP1, MTHFR та їх вплив на прояви токсичності хіміотерапії.

Безпосередні результати лікування оцінювали згідно з рекомендаціями RECIST за даними спіральної комп'ютерної томографії:

– повна регресія пухлини характеризувалась зменшенням її розмірів до встановлення нормальної зональної анатомії;

– часткова регресія – зменшення на 30 % суми найбільших діаметрів пухлинних вогнищ; прогресування захворювання – збільшення на 20 % найменшої суми діаметрів вогнищ ушкодження, зареєстрованих за період спостереження або поява нових вогнищ ураження;

– стабілізація захворювання – при відсутності зменшення, достатнього для оцінки, як часткової регресії або збільшення, яке можливо оцінити, як прогресування.

Якість життя оцінювали опитувальником EQ-5D та шкалою Карновського.

Вживаність хворих оцінювали за методом Каплана-Майера з використанням log-rank тесту.

Програма досліджень була схвалена комісією з етики НІР. Усіх хворих було поінформовано про дослідження та отримано їх згоду на участь.

Математична обробка включала методики: розрахунок первинних статистичних показників; виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками (за критеріями Ст'юдента і Фішера); встановлення взаємозв'язку між змінними за допомогою непараметричного кореляційного аналізу (критерій Хі-квадрат); прогноз захворювання за допомогою дискримінантного аналізу.

Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет Excel 2010. Основна частина математичної обробки виконана з використанням стандартного статистичного пакета STATISTICA 10.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** На момент включення в дослідження 31 хвора основної групи, крім метастазів у печінку, мали метастази в інші органи (кістки – 9, легені – 14, яєчники, плевру, перикард, шийні або контралатеральні лімфатичні вузли – 8). У контрольній групі віддалені метастази, окрім печінки, мали 40 хворих, з них: у кістки – 12, легені – 18, інші органи – 10 (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих на рак грудної залози  
за локалізацією віддалених метастазів**

Локалізація віддалених метастазів	Група хворих, n	
	основна	контрольна
Кістки	9	12
Легені	14	18
Інші органи	8	10

У більшості хворих мала місце супутня патологія (табл. 2):

– серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба) – у 77 хворих;



- шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит, гастрит та панкреатит) – у 48 хворих;
- сечостатевої системи (хронічний цистит – у 4 хворих);
- ендокринні порушення – у 18 хворих (гіперплазія щитоподібної залози I–III ступеня – у 18 хворих, підвищений рівень цукру – у 8 хворих);
- хронічний радикуліт – у 19 хворих.

Таблиця 2

**Розподіл хворих на рак грудної залози  
за наявністю супутньої патології**

Супутні захворювання	Кількість хворих, n	
	основна група	контрольна група
Ішемічна хвороба серця	29	28
Гіпертонічна хвороба	11	9
Хронічний холецистит	19	20
Хронічний гастрит	4	4
Хронічний панкреатит	1	1
Вірусний гепатит	6	4
Хронічний бронхит	2	1
Хронічний цистит	3	1
Гіперплазія щитоподібної залози	14	4
Цукровий діабет	4	4
Хронічний радикуліт	10	9

До початку лікування у хворих основної групи рівень гемоглобіну коливався в межах від 155 до 92 г/л, в середньому  $(125,81 \pm 2,04)$  г/л., анемію I ступеня спостерігали у двох хворих, що не було протипоказанням для проведення хіміотерапії.

У контрольній групі рівень гемоглобіну був у межах від 144,0 до 95,0 г/л, у середньому –  $(119,44 \pm 1,73)$  г/л, тобто, ініціальний рівень гемоглобіну в основній і контрольній групах достовірно відрізнявся ( $p < 0,05$ ), але був у межах норми.

До призначення хіміотерапії середня кількість лейкоцитів у хворих як основної, так і контрольної груп була в межах норми –  $(5,58 \pm 0,28)$  г/л (ДІ від 11,50 до 3,50 г/л) та  $(4,49 \pm 0,06)$  г/л (ДІ від 6,10 до 3,90 г/л) відповідно ( $p < 0,001$ ).

Кількість тромбоцитів до початку лікування в основній групі була в межах від 310,0 до 95,0 г/л, у середньому ( $201,06 \pm 6,66$ ) і достовірно нижча, ніж у контрольній групі – ( $244,56 \pm 6,47$ ) (Ді від 364,00 до 147,0 г/л),  $p < 0,001$ , проте в межах норми.

Статистично достовірної різниці в рівні активності трансаміназ АЛТ та АСТ у пацієнтів основної і контрольної груп до лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Під час лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку на фоні гіпертермії не виникало різких змін клініко-лабораторних показників.

У хворих основної групи показники гемограми крові під час лікування поступово знижувались: гемоглобін – ( $128,81 \pm 2,04$ ) г/л на початку лікування, ( $116,65 \pm 1,87$ ) г/л після другого курсу, ( $110,70 \pm 2,15$ ) г/л після шостого курсу.

У хворих контрольної групи показники гемограми також поступово знижувались: гемоглобін – від ( $119,44 \pm 1,73$ ) г/л на початку лікування, ( $109,06 \pm 1,30$ ) г/л після другого курсу, до ( $104,66 \pm 1,20$ ) г/л після шостого курсу.

Після проведення 3 курсів поліхіміотерапії (ПХТ) в основній та контрольній групах середні значення кількості лейкоцитів були в межах норми і становили ( $4,84 \pm 0,24$ ) та ( $4,01 \pm 0,05$ ) відповідно,  $p < 0,001$ . Після 6 курсів ПХТ спостерігали наступні зміни в показниках периферичної крові пацієнтів основної і контрольної групи: середня кількість лейкоцитів залишалась у межах норми – ( $4,63 \pm 0,21$ ) г/л та ( $4,09 \pm 0,10$ ) г/л відповідно,  $p = 0,02$ ; середній рівень гемоглобіну був достовірно вищим у пацієнтів основної групи, які в комплексному лікуванні отримували магнітотермію поєднано з ПХТ ( $110,70 \pm 2,15$ ) г/л, порівняно з контрольною групою – ( $104,66 \pm 1,20$ ) г/л,  $p = 0,02$ .

Достовірної різниці в кількісних показниках периферичної крові залежно від протоколу лікування не визначено.

Вплив хіміотерапевтичного лікування і магнітотермії на функціональний стан печінки оцінювали за динамікою зміни амінотрансфераз від початку лікування та перед кожним курсом хіміотерапії. Разом з цим контролювали рівень загального білірубіну.

Середній рівень АЛТ на початку лікування становив ( $64,15 \pm 4,48$ ) в основній та ( $69,14 \pm 3,28$ ) – у контрольній групі; АСТ ( $63,19 \pm 4,86$ ) та ( $60,36 \pm 2,11$ ) відповідно. Середній рівень загального білірубіну становив ( $15,5 \pm 0,86$ ) в основній та ( $16,14 \pm 0,42$ ) у контрольній групі.

У процесі лікування середні значення трансаміназ в основній групі знижувались, а в контрольній мали тенденцію до зростання ( $p < 0,001$ ).

Отже, ускладнення, які спостерігались під час проведення лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку, були пов'язані із загальною інтоксикацією, спричиненою дією хіміопрепаратів.

Під час сеансів магнітотермії спостерігалась незначна гіперемія шкіри в ділянці опромінення, яка зникла протягом 30–40 хв після закінчення сеансу.

Основними побічними явищами після проведення сеансів хіміотерапії були: нудота, блювання, алопеція, лейкопенія. Загальна кількість ускладнень у хворих обох груп була майже однакова ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Таблиця 3

**Частота ускладнень у хворих основної та контрольної групи**

Ускладнення	Основна група		Контрольна група		p
	n	%	n	%	
Нудота	40	74,07 ± 4,2	48	96 ± 3,2	> 0,05
Блювання	6	11,1 ± 3,7	19	38 ± 2,6	< 0,05
Діарея	0	0	3	6 ± 4,5	> 0,05
Алопеція	49	90,74 ± 1,1	50	100,0	> 0,05
Гіперемія шкіри	21	38,88 ± 2,2	0	0	< 0,001
Гематологічні ускладнення I–II ст.	12	22,22 ± 3,6	19	38 ± 4,2	> 0,05

Таким чином, проведення хіміотерапії разом з магнітотермією не викликало негативних змін гемограми. Зазначено тенденцію до більш повільної нормалізації рівня лейкоцитів у хворих основної групи порівняно з контрольною. Застосування магнітотермії не призводило до статистично достовірного збільшення частоти побічних явищ при проведенні хіміотерапевтичного лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку. Отримані результати дослідження свідчать про безпечність застосування магнітотермії як локально, так і на організм хворих у цілому.

Нами проаналізовано результати лікування 74 хворих на рак грудної залози, які отримали 4–6 курсів хіміотерапії. Для визначення індивідуальної (генетично обумовленої, вродженої) чутливості пацієнтів до хіміопрепаратів досліджено поліморфізм генів GSTP1 та MTHFR в як потенційних індивідуальних генетичних факторів ризику розвитку токсичності хіміотерапії. Зіставлення генетичних даних з параметрами токсичності хіміотерапії дозволило виявити асоціацію поліморфізму генів GSTP1 A313G та MTHFR C677T з токсичністю хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.

Так, у хворих, які є гомозиготними носіями мутантного алеля гена GSTP1 (генотип G/G), виявлено достовірно вищий (у 10 разів) ризик розвитку ускладнень хіміотерапії з боку шлунково-кишкового тракту ( $OR=10,00$ , 95 %  $CI=1,18–84,78$  %;  $p < 0,04$ ) порівняно з гомо- чи гетерозиготними носіями диких алелей гена (генотипи A/A та A/G). У 88,9 % пацієнтів з генотипом G/G мали місце гастроінтестинальні ускладнення хіміотерапії, а в пацієнтів з генотипом A/G – 41,9 %, з генотипом A/A – тільки 46,9 %. Проте, не виявлено жодних асоціацій поліморфізму гена MTHFR з розвитком гастроінтестинальних ускладнень хіміотерапії (рис. 1).

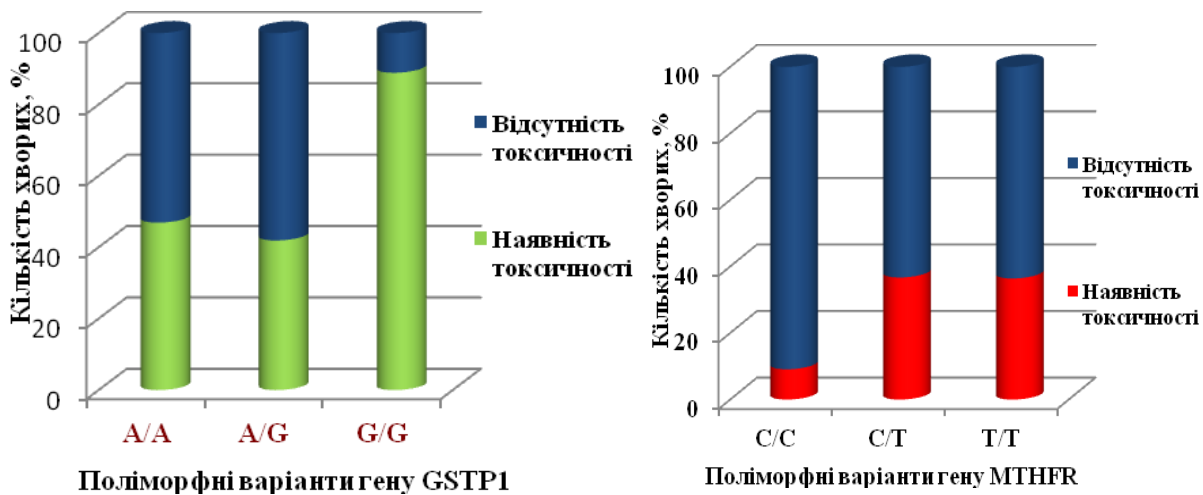


Рис. 1. Поліморфізм генів GSTP1 і MTHFR та їх зв'язок з токсичністю, викликаною поліхіміотерапією

Встановлено, що ризик кардіотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози, які є носіями одного або двох мутантних алелей гена MTHFR (генотипи C/T та T/T), у 2,68 раза вищий (OR=2,68, 95 % CI=1,24–5,78;  $p<0,01$ ) порівняно з хворими – носіями тільки мутантних алелей гена (генотип C/C). Так, серцево-судинні ускладнення хіміотерапевтичного лікування було виявлено у 36,4 % з генотипом T/T, у 36,6 пацієнтів з генотипом C/T та лише у 9,1 % пацієнтів з генотипом C/C.

Підвищену частоту розвитку ускладнень хіміотерапії з боку серцево-судинної системи також спостерігали у хворих на рак грудної залози із гомозиготним мутантним генотипом гена GSTP1 (генотип G/G) порівняно з гомозиготними носіями дикого алеля гена (генотип A/A) і осіб з гетерозиготним генотипом (генотип A/G). Так, серед пацієнтів з генотипом G/G у 44,4 % спостерігали серцево-судинні ускладнення хіміотерапії різного ступеня тяжкості, тоді як серед пацієнтів з генотипом A/G – у 26,7 %, A/A – у 18,2 % ( $p>0,05$ ).

Також нами встановлено, що ризик розвитку гематологічної токсичності хіміотерапії 3–4 ступеня тяжкості у 10,75 разів вищий у хворих з генотипом C/T гена MTHFR (OR=10,75, 95 % CI=1,22–94,64;  $p<0,04$ ) порівняно з хворими носіями генотипу C/C чи T/T. Так, гематологічну токсичність 3–4 ступеня відзначено у 20 % хворих з генотипом C/T, у 3 % з генотипом C/C та у жодного з генотипом T/T гена MTHFR. Нами не виявлено жодних асоціацій поліморфізму гена GSTP1 з виникненням гематологічної токсичності хіміотерапії 3–4 ступеня тяжкості.

Під час УЗД печінки визначали стандартні загальноприйняті параметри: розмір (правої, лівої) часток, рівність контуру, ехогенність печінки, однорідність (неоднорідність) структури (власне наявність метастатичного ураження паренхіми печінки).

За наявності метастатичного ураження визначали сегментарне розміщення, відстань від зовнішніх структур (шкіри) до осередку, розміри відповідних вогнищ, їх структуру, належність навколо судин (за можливості виявлення найменших судин поблизу метастатичного осередку) та проводили доплерографію власних судин печінки з визначенням параметрів кровотоку у власній печінковій артерії, ворітній вені (рис. 2).

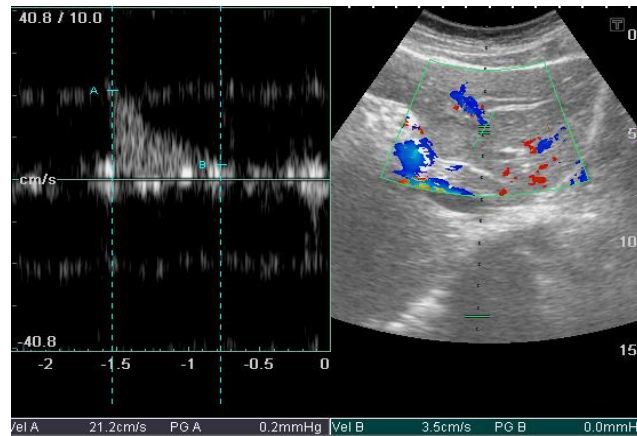


Рис. 2. Ехограма печінки хворої Л., В-режим, Д-режим (КДК, РВ доплерографія)

Як представлено на рисунку 2, до сеансу магнітотермії визначали кровотік у печінковій артерії. Слід зазначити, що нормальна печінкова артерія має низькорезистентний доплерівський профіль кровотоку: під час систоли швидкість становила 30–40 см/с, під час діастолі 10–15 см/с.

Після проведення сеансу магнітотермії визначили швидкість кровотоку в печінковій артерії, яка становила 43,3 см/с. Таким чином, зростання швидкості кровотоку у печінковій артерії становило 22,1 см/с (рис. 3).

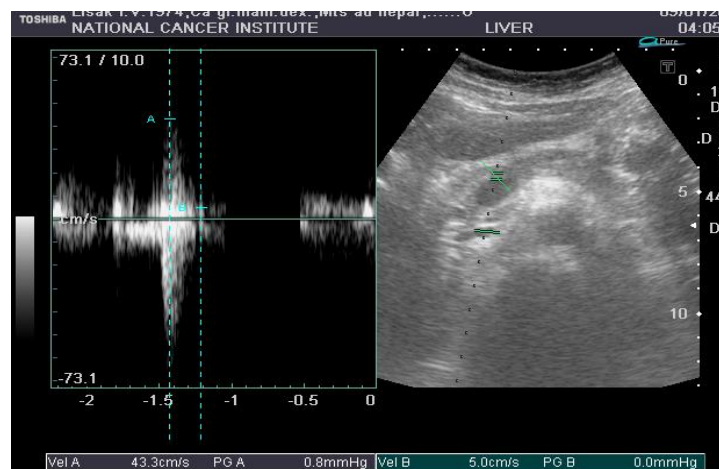


Рис. 3. Ехограма печінки хворої Л., В- та Д-режими

Використання енергетичного доплерівського картування дозволяє визначати наявність судин з досить малим калібром та низькими швидкостями кровотоку в них (особливість методики). Оскільки відсутність неоваскуляризації у метастатичному осередку не свідчить про відсутність судин взагалі, а значить і кровопостачання метастатичної ділянки, а лише про неможливість фіксувати гемодинамічні параметри ультразвуковим датчиком внаслідок обмеження визначення низьких швидкостей.

Літературні дані свідчать саме про низькі швидкісні параметри у судинах метастатичної природи. Аналіз отриманих безпосередніх результатів лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку за розробленим методом свідчить, що по закінченні магнітотерії максимальна систолічна швидкість у печінковій артерії збільшувалась у середньому з 30,2 см/с до 44,1 см/с. Максимальна діастолічна швидкість також мала тенденцію до підвищення.

Аналіз результатів лікування показав, що серед хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку повної регресії пухлини не вдалося досягти в жодному випадку як в основній, так і в контрольній групах; часткової регресії досягнуто в 9 (15,9 ± 1,3) % хворих основної групи, та у 2 (4,0 ± 6,0) % – контрольної ( $\chi^2= 13,370$ ;  $p<0,01$ ); стабілізації процесу – у 32 (60,38 ± 6,1) % пацієток основної групи та у 19 (38,0 ± 6,2) % контрольної ( $p<0,05$ ). Прогресування пухлинного процесу визначено у 13 (24,53 ± 3,1) % пацієток основної та у 29 (58,0 ± 3,4) % контрольної групи (рис. 4).

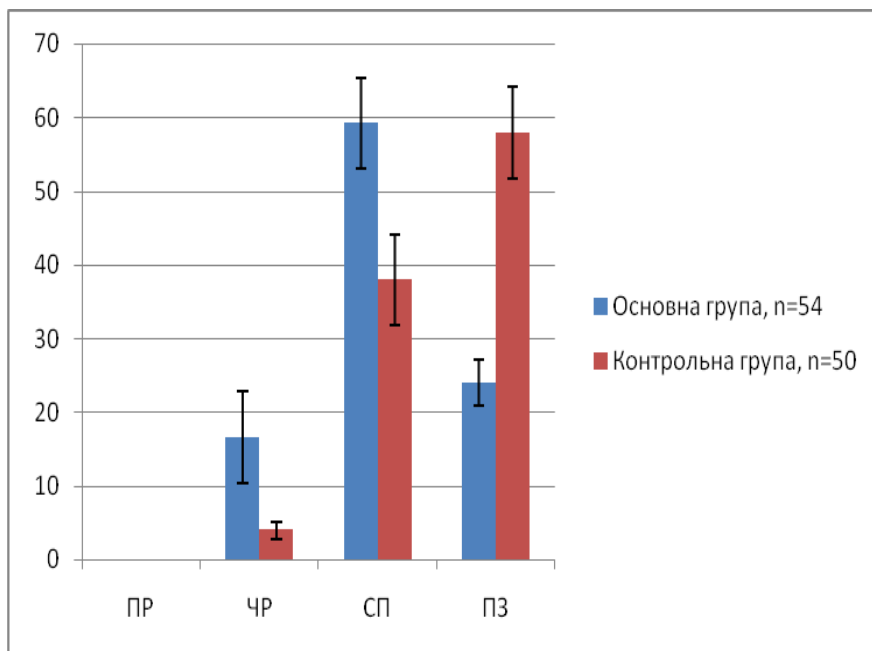


Рис. 4. Безпосередні результати лікування за RECIST

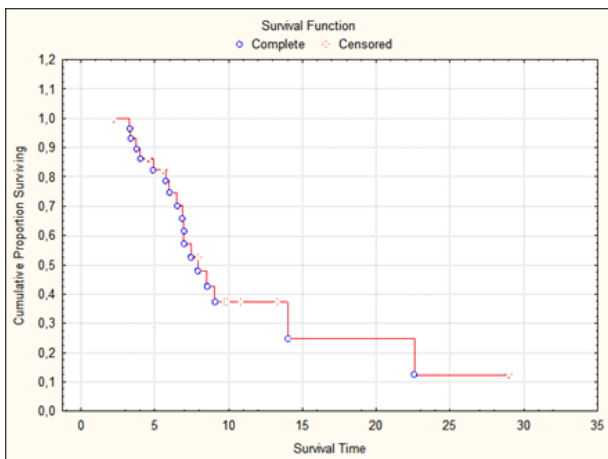
В основній групі у 6 (46,5 %) хворих захворювання прогресувало в легені (у 14 (48,2 %) контрольної групи), у 4 (30,76 %) пацієнтів у кістки (у 8 (27,58 %) в контрольній), в інші органи – в основній групі 3 (23,07 %) та 7 (24,13 %).

Отже, результати досліджень свідчать, що частота прогресування хвороби внаслідок метастазування у легені, кістки та інші органи в основній та контрольній групах не відрізнялась, тобто застосування магнітотермії не збільшує частоту метастазування, що свідчить про безпечність застосованого методу лікування.

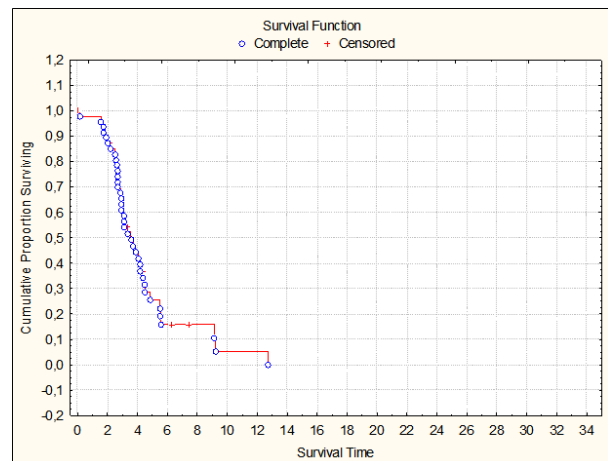
Таким чином, загальна ефективність лікування хворих основної групи склала 75,85 %, а контрольної – 42,0 %, тобто була вища на 33,85 % в групі пацієнтів, які отримували поліхіміотерапію з магнітотермією ( $\chi^2=12,182$ ,  $p<0,01$ ), що узгоджується з даними інших дослідників, які застосовували магнітотермію в комплексному лікуванні онкологічних хворих (Іванкова В.С., Смоланка І.І., Орел В.Е., 2008).

Визначено, що час до прогресії у хворих основної групи склав  $(8,51 \pm 0,42)$  міс., у контрольній –  $(4,32 \pm 0,31)$  міс., ( $p<0,05$ ).

Проаналізовано 2-річну виживаність хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку залежно від методу лікування. Встановлено, що у пацієнтів основної групи, які в комплексному лікуванні отримували магнітотермію, 2-річна виживаність була кращою на 27 % порівняно з контрольною групою (47 та 20 % відповідно,  $p<0,05$ ) (рис. 5).



А



Б

Рис. 5. Дворічна виживаність хворих основної та контрольної групи:

А – основна група;

Б – контрольна група.

Загальний стан хворих до та після завершення лікування оцінювали за шкалою Карновського. В основній групі загальний стан 100 % за шкалою Карновського до лікування спостерігався у 8 (14,81 %) хворих, 90 % – у 20 (37,03 %), 80 % – у 22 (42,59 %), 70 % – у 3 (5,5 %) хворих; 100 % за Карновським після лікування спостерігався у 26 (49,05 %) хворих, 90 % – у 20 % хворих, у 6 хворих стан зафіксовано на рівні 80 %, у 1 хворої – 70 % (табл. 4).

## Динаміка загального стану хворих за шкалою Карновського

Відсоток	Група хворих			
	основна (n = 53)		контрольна (n = 50)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
100	8	19	6	9
90	20	14	17	16
80	22	19	21	19
70	3	1	6	5
60	0	0	0	1

У контрольній групі у 9 хворих (18,00 %) загальний стан після лікування спостерігався 100 %, 16 (32,00 %) – 90 %; 19 (38,00 %) – 80 %; 5 (10,00 %) – 70 %; у однієї хворої стан погіршився 60 %. Тобто, після проведеного лікування стан хворих на рак грудної залози в основній групі поліпшився, в контрольній групі у більшості хворих загальний стан практично не змінювався.

Якість життя оцінювали у хворих основної та контрольної груп за опитувальником EQ-5D до початку та після завершення програми лікування.

У хворих основної та контрольної груп до лікування мало місце незначне зниження рухливості, яке спостерігалось у 32,0 % хворих основної групи та 31,8 % хворих контрольної групи.

Проблеми у звичайній повсякденній діяльності виникали у 62,1 % хворих основної та 56,23 % контрольної групи. Біль та дискомфорт був виражений у 60,7 % хворих основної та у 59,5 % хворих контрольної групи, значної інтенсивності відповідно у 12,3 % та 7,5 %. Тривогу та депресію до початку лікування зазначали у 69 % хворих основної та 61,31 % – контрольної груп.

У хворих основної групи після завершення лікування мало місце зниження рухливості у 21,81 % хворих та 32,04 % хворих контрольної групи. Проблеми із звичайною повсякденною діяльністю спостерігали у 37,3 % хворих основної групи та 60,72 % хворих контрольної групи. Біль та дискомфорт незначної інтенсивності спостерігали у 29,26 % хворих основної групи та 43,5 % хворих контрольної групи. Тривогу та депресію після закінчення лікування зафіксовано у 31 % хворих основної та 48,2 % – контрольної групи.

До початку лікування у хворих основної групи кількісна оцінка статусу здоров'я складала ( $68,2 \pm 3,26$ ) %, після лікування – ( $73,5 \pm 4,25$ ) %, поліпшення показника – на 5,3 %. До початку лікування у хворих контрольної групи кількісна оцінка статусу здоров'я складала ( $64,4 \pm 8,26$ ) %, після лікування – ( $52,3 \pm 7,11$ ) %, погіршення показника – на 12,1 %.

Отже, при лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку в основній групі спостерігали значне поліпшення фізичного, психологічного та соціального функціонування пацієнтів, в той час як у контрольній групі ці показники погіршувались. Розроблено алгоритм лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку (рис. 6).



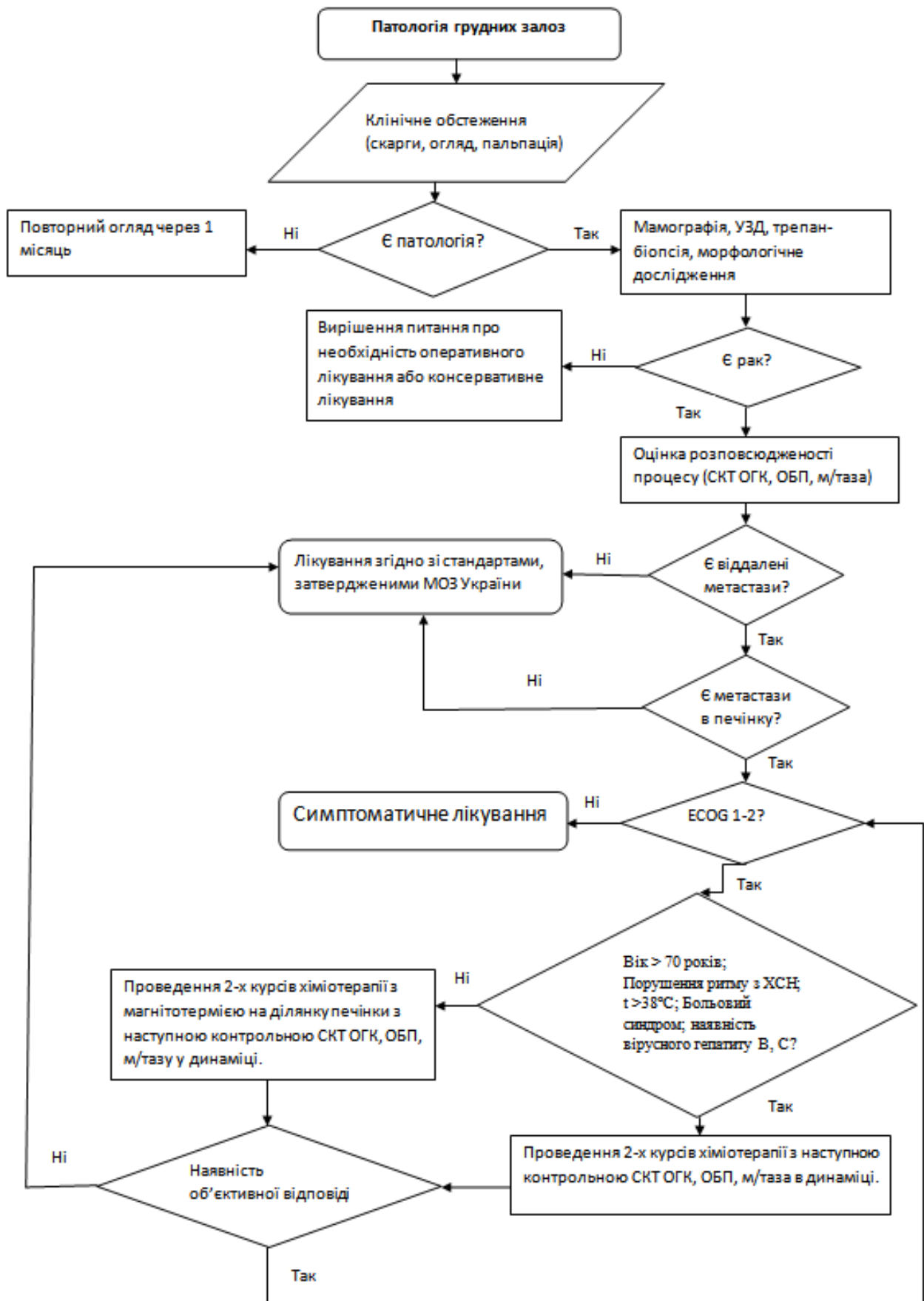


Рис. 6. Алгоритм лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку

## ВИСНОВКИ

Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на метастатичний рак грудної залози можливе за умови поєднання хіміотерапії та регіональної короткохвильової магнітотермії.

1. Застосування хіміотерапії з магнітотермією в комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку не спричиняє негативних змін показників гемограми, біохімічних показників крові, не супроводжується розвитком ускладнень, що суттєво впливають на загальний стан хворих та термін перебування хворих у стаціонарі.

2. Токсичність хіміотерапії у хворих на рак грудної залози є генетично обумовленою, ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії в 10 разів вищий у хворих з генотипом G/G гена GSTP1, порівняно з хворими з генотипом A/A чи A/G; серцево-судинних ускладнень хіміотерапії в 2,68 раза вищий у хворих з генотипом C/T або T/T гена MTHFR ( $p < 0,05$ ).

3. Застосування хіміотерапії з магнітотермією достовірно впливає на результати лікування ( $\chi^2=12,182$ ;  $p < 0,01$ ), сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування (дозволяє збільшити на 21,25 % кількість випадків стабілізації процесу та кількість часткових регресій на 12,6 %).

4. Кількісна оцінка статусу здоров'я хворих, за даними опитувальника EQ-5D, основної групи після лікування збільшилась на 5,3 %, а в контрольній – зменшилась на 12,1 %, тобто, якість життя хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку, які в комплексному лікуванні отримували магнітотермію, була кращою на 17,4 %.

5. Медіана часу до прогресії хвороби була більша в групі пацієнток, які отримували магнітотермію, ( $8,51 \pm 0,42$ ) міс. в основній та ( $4,32 \pm 0,31$ ) міс. у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Після проведення комплексного обстеження, при наявності множинних або нерезектабельних метастазів у печінці у хворих на рак грудної залози, для підвищення ефективності лікування, рекомендовано проведення хіміотерапії з магнітотермією за розробленим алгоритмом.

Застосування алгоритму лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку дозволяє підвищити ефективність хіміотерапії та покращити безпосередні результати лікування.

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1 Опыт применения магнитотермии в комбинации с химиотерапией у больных раком молочной железы в пременопаузе с множественными метастазами в печень / Л.А. Сивак, С.А. Лялькин, М.Ю. Климанов, В.Э. Орел, Н.Н. Майданевич, Н.В. Касап // Репродуктивное здоровье. – 2013. – № 3 (27). – С. 114–119. *(Особистий внесок дисертанта: добір та аналіз літератури, обробка результатів власних досліджень, оформлення статті.)*

2 Сучасні принципи хіміотерапевтичного лікування метастатичного раку молочної залози / Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич, С.А. Лялькін, А.В. Аскольський, С.Ю. Алпатьєва, М.А. Багірян, М.Ю. Кліманов, Н.В. Касап // Лікарська справа. – 2011. – № 1–2. – С. 70–75. *(Особистий внесок дисертанта: добір та аналіз наукової літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, оформлення статті.)*

3 Застосування полірадіомодифікації у комплексному лікуванні хворих на місцевопоширені форми раку молочної залози / В.С. Іванкова, І.І. Смоланка, В.Е. Орел, О.М. Іванкова, Л.М. Барановська, М.Ю. Кліманов // Променева діагностика, променева терапія. – 2008. – № 1. – С. 72–75. *(Особистий внесок дисертанта: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

4 Apparatus for Short-Wave Inductothermy «Magnetotherm» / V.E. Orel, N.A. Nikolov, I.I. Smolanka, N.N. Dzyatkovskya, A.V. Romanov, Yu.I. Mel'nik, M.Yu. Klimanov, V.O. Chernish // Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics : IFMBE Proceedings. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. – Vol. 20. – P. 294–298. *(Особистий внесок дисертанта: добір та аналіз наукової літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, оформлення статті.)*

5 Роль поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз у прогнозуванні ускладнень хіміотерапії / І.А. Крячок, Л.А. Сивак, Г.О. Губарева, Н.М. Храновська, С.А. Лялькін, Н.М. Свєргун, О.М. Алексик, Н.М. Майданевич, М.Ю. Кліманов, К.С. Філоненко, А.В. Аскольський // Клин. онкологія. – 2011. – № 2 (2). – С. 81–83. *(Особистий внесок дисертанта: аналіз наукової літератури, обробка та узагальнення результатів досліджень.)*

6 Використання апарату «Магнітерм» в комплексній терапії хворих на рак молочної залози / І.І. Смоланка, В.О. Черниш, В.Е. Орел, Н.М. Дзятковська, М.Ю. Кліманов, А.В. Романов, М.О. Ніколов, Ю.Г. Мельник // Здоров'є жінчини. – 2008. – № 3 (36), ч.2. – С. 134–136. *(Особистий внесок дисертанта: добір та аналіз наукової літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, оформлення статті.)*

7 Особливості методики комплексного лікування онкологічних хворих з використанням вітчизняного апарата «Магнітерм» / Л.А. Сивак, В.Е. Орел, М.Ю. Кліманов, С.А. Лялькін, А.В. Аскольський // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду) 20–22 вересня 2011 р. Судак, АР Крим. – Клин. онкологія. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 191.

8 Гастроінтестинальна токсичність режиму ФАС при лікуванні хворих на рак молочної залози / Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич, С.А. Лялькін, А.В. Аскольський, М.Ю. Кліманов // Там само. – С. 191–192.

9 Паліативне лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку із застосуванням магнітотермії / Л.А. Сивак, М.Ю. Кліманов, В.Е. Орел, С.А. Лялькін, Н.В. Касап, А.В. Аскольський // Людина та ліки – Україна : тези доп. VI Національного конгресу, 21–22 березня 2013 р., Київ. – К., 2013. – С. 57.

10 Роль молекулярно-генетичних показників у виборі тактики терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на рак грудної залози / Л.А. Сивак, Г.О.Губарева, Н.М. Храновська, С.А. Лялькін, Н.М. Свергун, Н.М. Майданевич, М.Ю. Кліманов, А.В. Аскольський // Людина та ліки – Україна : тези доп. VI Національного конгресу, 21–22 березня 2013 р., Київ. – К., 2013. – С. 57.

11 Профілактика гепатотоксичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л.А. Сивак, Г.О. Губарева, М.Ю. Кліманов, Н.М. Храновська, С.А. Лялькін, Н.М. Свергун, О.М. Алексик, Н.М. Майданевич, К.С. Філоненко, А.В. Аскольський, Н.В. Касап // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : II міжнар. мед. конгрес, 16–19 квітня 2013 р., м. Київ. – К., 2013. – С. 32.

12 Сивак Л.А. Використання магнітотерапії в комплексному паліативному лікуванні хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку / Л.А. Сивак, В.Е. Орел, М.Ю. Кліманов // Там само. – С. 32.

13 Вплив стандартної хіміотерапії на систему гемопоезу у хворих на злоякісні пухлини грудної залози / Л.А. Сивак, Г.О. Губарева, О.М. Алексик, С.А. Лялькін, К.С. Філоненко, Н.М. Майданевич, М.Ю. Кліманов, А.В. Аскольський, Н.В. Касап, К.О. Ульянченко // Там само. – С. 61.

14 Застосування магнітотермії у хворих на рак грудної залози з множинними метастазами у печінку / Л.А. Сивак, М.Ю. Кліманов, С.А. Лялькін, А.В. Аскольський, Н.В. Касап, Н.М. Майданевич // Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини досягнення і перспективи : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Київ, 10–11 жовтня 2013 р. – К., 2013. – С. 202–206.

15 Методики комплексного лікування онкологічних хворих з використанням апарата «Магнітерм» : методичні рекомендації / В.Е. Орел, І.І. Смоланка, Л.І. Воробйова, С.І. Коровін, В.С. Іванкова, А.Ю. Палівець, Н.П. Ціп, М.Ю. Кліманов, М.О. Ніколов, А.В. Романов, І.І. Дзятковська, С.В. Литвиненко, І.В. Смотров. – К., 2009. – 20 с.

16 Пат. на корисну модель 35392 Україна, 7 МПК А 61 N 2/08. Спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин та метастазів / Орел В.Е., Смоланка І.І., Коровін С.І., Палівець А.Ю., Ціп Н.П., Кліманов М.Ю., Черниш В.О., Іванкова О.М., Дзятковська Н.М., Ніколов М.О., Романов А.В. ; ДУ «Національний інститут раку». – № u200805918 ; заявл. 07.05.2008 ; опубл. 10.09.2008. – Бюл. № 17.

17 Пат. на корисну модель 81326 Україна 9 МПК А 61 Р 35/00. Спосіб паліативного комплексного лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку / Сивак Л.А., Кліманов М.Ю., Орел В.Е. ; Національний інститут раку. – № u201300517 ; заявл. 15.01.2013 ; опубл. 25.06.2013. – Бюл. № 12.

## АНОТАЦІЯ

**Кліманов М.Ю. Вплив регіональної короткохвильової магнітотермії на ефективність хіміотерапії хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищенню ефективності паліативної хіміотерапії хворих на рак грудної залози з множинними метастазами в печінку шляхом застосування регіональної короткохвильової магнітотермії.

Застосування хіміотерапії з магнітотермією в комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку не спричиняє негативних змін показників гемограми, біохімічних показників крові, не супроводжується розвитком ускладнень, що суттєво впливають на загальний стан хворих та термін перебування хворих у стаціонарі. Застосування хіміотерапії з магнітотермією достовірно впливає на результати лікування ( $\chi^2=12,182$ ;  $p<0,01$ ), сприяє поліпшенню безпосередніх результатів лікування (дозволяє збільшити на 21,25 % кількість випадків стабілізації процесу та кількість часткових регресій на 12,6 %). Розроблений алгоритм лікування хворих на рак грудної залози з метастазами у печінку.

**Ключові слова:** рак грудної залози, поліхіміотерапія, метастази в печінку, магнітотермія.

## АННОТАЦИЯ

**Климанов М.Ю. Влияние региональной коротковолновой магнитотермии на эффективность химиотерапии больных раком грудной железы с множественными метастазами в печень – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2015.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности паллиативной химиотерапии больных раком грудной железы с множественными метастазами в печень путем применения региональной коротковолновой магнитотермии.

Анализ результатов лечения показал, что среди больных раком грудной железы с метастазами в печень полной регрессии опухоли не удалось достичь в основной и в контрольной группах; частичной регрессии достигнуто в 9 ( $15,9 \pm 1,3$ ) % больных основной группы, и в 2 ( $4,0 \pm 6,0$ ) % – контрольной ( $\chi^2 = 13,370$ ;  $p < 0,01$ ); стабилизации процесса – у 32 ( $60,38 \pm 6,1$ ) % пациенток основной группы и у 19 ( $38,0 \pm 6,2$ ) % контрольной ( $p < 0,05$ ). Прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано в 13 ( $24,53 \pm 3,1$ ) % пациенток основной и у 29 ( $58,0 \pm 3,4$ ) % контрольной группы. Таким образом, общая эффективность лечения больных основной группы составила 75,85 %,

а в контрольной – 42,0 %, то есть была выше на 33,85 % в группе пациенток, получавших полихимиотерапию с магнитотермией ( $\chi^2 = 12,182$ ,  $p < 0,01$ ).

Нами проанализированы результаты лечения 74 больных раком грудной железы, которые получили 4–6 курсов химиотерапии. Для определения индивидуальной чувствительности пациентов к химиопрепаратам исследованы полиморфизм генов GSTP1 и MTHFR в качестве потенциальных индивидуальных генетических факторов риска развития токсичности химиотерапии. Сопоставление генетических данных с параметрами токсичности химиотерапии позволило выявить ассоциации полиморфизма генов GSTP1 A313G и MTHFR C677T с токсичностью химиотерапии у больных раком грудной железы.

Качество жизни оценивали по ответам на вопросы опросника до и после лечения. До начала лечения у больных основной группы количественная оценка статуса здоровья составляла ( $68,2 \pm 3,26$ ) %, после – ( $73,5 \pm 4,25$ ) %, улучшение показателя – на 5,3 %. До начала лечения у больных контрольной группы количественная оценка статуса здоровья составляла ( $64,4 \pm 8,26$ ) %, после – ( $52,3 \pm 7,11$ ) %, ухудшение показателя – на 12,1 %.

При лечении больных раком грудной железы с метастазами в печень в основной группе наблюдали значительное улучшение физического, психологического и социального функционирования пациентов, в контрольной – эти показатели ухудшались.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, полихимиотерапия, метастазы в печень, магнитотермия.

## ABSTRACT

**Klimanov M.Y. Impact of mahnitothermia on the chemotherapy treatment results in breast cancerpatients with multiple liver metastases. – Manuscript.**

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.07 – oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2015

The thesis is dedicated to the one of the important issue of the modern oncology – increasing the effectiveness of palliative chemotherapy patients with breast cancer with multiple liver metastases by applying combined use of magnetic therapy and chemotherapy in the treatment of breast cancer patients with liver metastases. The combined use of magnetic therapy and chemotherapy in the treatment of breast cancer patients with liver metastases does not cause significant adverse changes in clinical blood counts, blood biochemistry and not accompanied by the development of other non- hematological complications significantly affecting the general condition of patients and duration of the hospitalization. The combined use of magnetic therapy and chemotherapy significantly affects treatment results ( $\chi^2 = 12,182$ ;  $p < 0,01$ ), improves the immediate outcomes (stable disease 21,25 %, partial regressions 12,6 %). The algorithm of the treatment of breast cancer patients with liver metastases was developed.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, liver metastases, magnetic therapy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,  
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ЕДК	–	енергетичне доплерівське картування
КДК	–	кольорове доплерівське картування
ПХТ	–	поліхіміотерапії
УЗД		ультразвукове дослідження