

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

**ЛОБОДА АНТОН ДМИТРОВИЧ**

**УДК: 618.19–006.6–036.4–085**

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ  
РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИКОРИСТАННЯМ МАГНІТОТЕРМІЇ**

**14.01.07 – онкологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Київ – 2019**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник    доктор медичних наук, професор  
**Смоланка Іван Іванович,**  
Національний інститут раку МОЗ України,  
завідувач науково-дослідного відділення  
пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії

Офіційні опоненти:    доктор медичних наук, професор  
**Бондаренко Ігор Миколайович,**  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
завідувач кафедри онкології та медичної радіології

доктор медичних наук  
**Верещако Роман Іванович,**  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
завідувач кафедри онкології

Захист відбудеться «23» січня 2019 року о 13 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 «20» грудня 2018 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
канд. мед. наук

Г. В. Лаврик

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Рак грудної залози (РГЗ) посідає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок в економічно розвинутих країнах (І. І. Смоланка та співавт., 2018). За даними Національного канцер-реєстру, у 2016 р. захворюваність на РГЗ в Україні склала 74,4, а смертність – 30,2 випадків на 100 тис. жіночого населення (О. О. Колеснік, З. П. Федоренко, 2018). Наразі актуальною проблемою сучасної онкології є не лише радикальне лікування та загальна виживаність (ЗВ), які не втрачають важливості та першочерговості, а й соціальна адаптація та якість життя пацієнтки після хірургічного втручання, що значною мірою залежить від проведеного лікування. Якість життя жінки на сучасному етапі розвитку медицини посідає одне з провідних місць і спонукає до наукового пошуку, спрямованого на покращення віддалених результатів лікування хворих на РГЗ, на розширення показань до органозберігаючих (ОЗО) та реконструктивно-відновних (РВО) операцій, які раніше були можливі тільки на початкових стадіях (F. Ades, 2017).

Розроблені численні схеми лікування хворих на РГЗ, які включають системні – хіміотерапію (ХТ), таргетну терапію та ендокринотерапію (І. М. Бондаренко, 2016, 2018) і локорегіонарні методи – хірургічний та променеу терапію. Вибір тактики лікування РГЗ на сьогодні базується на визначенні іммуногістохімічних маркерів пухлини (І. Н. Бондаренко, 2017). Значних труднощів викликає лікування первинного метастатичного РГЗ (Р. І. Верещако, 2017). Через подальше зростання захворюваності та смертності необхідна розробка нових та вдосконалення існуючих схем лікування хворих на РГЗ. Особливої уваги потребують хворі з місцево поширеними (МП) формами РГЗ, при якому виконання ОЗО дотепер вважалось неможливим. При таких формах РГЗ терапію розпочинають з неоад'ювантних методів, зокрема неоад'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ), з метою зменшення ступеня розповсюдженості пухлинного процесу та виконання радикального оперативного втручання. Можливість виконання ОЗО залежить від розміру та розташування первинної пухлини, якщо ефективність НПХТ недостатня, тоді виконання ОЗО або РВО часто неможливе (M. M. G. Youssef, 2018).

Недостатній ефект ХТ зумовлений хіміорезистентністю пухлини, для подолання якої використовують різноманітні модифікатори протипухлинної терапії, зокрема гіпертермію (Y. Nabash, 2006), різновидом якої є магнітотермія (МТ), що застосовується безпосередньо під час або після проведення ХТ при резистентних формах злоякісних новоутворень (V. E. Orel, 2010). Високі темпи приросту захворюваності на РГЗ в Україні, низька частота виявлення пухлин на початкових стадіях змушують розпочинати лікування з НПХТ (І. І. Смоланка та співавт., 2012). Слабка чутливість пухлин до ХТ, неможливість виконання ОЗО, а іноді й радикальних операцій, призводять до погіршення віддалених результатів лікування РГЗ, зниження якості життя пацієнток після радикального лікування, утруднення їх подальшої соціальної адаптації, що свідчить про актуальність даного дослідження.

З огляду на викладене та обмежену кількість досліджень комбінованого використання МТ та ХТ при лікуванні хворих на МП РГЗ, з метою покращення результатів стандартного лікування було розроблено методику та проведено клінічне дослідження по застосуванню НПХТ з використанням МТ у комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи Національного інституту раку «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (номер державної реєстрації 0112U000021; 2012–2014 рр.) та «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на рак грудної залози» (номер державної реєстрації 0115U000814; 2015–2017 рр.).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози шляхом впровадження методики комплексного лікування з використанням магнітотермії.

**Завдання дослідження:**

1. Удосконалити методику комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії.

2. Вивчити безпосередні результати комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії за критеріями RECIST 1.0, оцінити стан метастатично уражених лімфатичних вузлів, проаналізувати післяопераційний перебіг, частоту та особливості ускладнень.

3. Вивчити ефективність комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії шляхом оцінки лікувального патоморфозу пухлини, проаналізувати імуногістохімічні характеристики пухлини та метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів.

4. Визначити зміни кількості органозберігаючих та реконструктивно-відновних операцій у хворих на місцево поширений рак грудної залози після впровадження методики комплексного лікування з використанням магнітотермії.

5. Проаналізувати віддалені результати лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози після проведеного комплексного лікування з використанням магнітотермії.

6. Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії.

**Об'єкт дослідження:** місцево поширений рак грудної залози ІІБ–ІІІА стадії.

**Предмет дослідження:** стан пухлини та регіонарних метастатично уражених лімфатичних вузлів до та після неoad'ювантного лікування у хворих на місцево поширений рак грудної залози, загальна 3-річна та 5-річна виживаність.

**Методи дослідження:** клінічні, лабораторні, рентгенологічні (мамографія, спіральна комп'ютерна томографія), магнітно-резонансна томографія, ультразвукові, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні (описової статистики, *t*-критерій Стьюдента, аналіз кривих виживання за Капланом–Мейером).

**Наукова новизна результатів.** Вперше доведено ефективність методики комплексного лікування з використанням магнітотермії на первинну пухлину та лімфатичні вузли у хворих на місцево поширений рак грудної залози.

Доповнено наукові дані щодо залежності ефективності методики від стадії захворювання, впливу магнітотермії на виконання хірургічного втручання та на лікувальний патоморфоз пухлини.

Вперше проведено порівняльний аналіз токсичності неoad'ювантної поліхіміотерапії з магнітотермією.

Вперше оцінено вплив магнітотермії на частоту виникнення післяопераційних ускладнень.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено в практику нову методику лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози, що дає змогу збільшити регресію пухлини, виконати більше органозберігаючих та реконструктивно-відновних операцій, покращити показники загальної виживаності.

Використання розробленої методики не збільшує частоти побічної дії хіміопрепаратів та післяопераційних ускладнень у хворих на місцево поширений рак грудної залози.

На основі отриманих даних вперше розроблено алгоритм застосування магнітотермії у хворих на місцево поширений рак грудної залози з урахуванням стадії захворювання.

**Впровадження результатів роботи в практику.** Розроблену методику комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії впроваджено в роботу відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку, Одеського, Рівненського, Черкаського, Чернівецького, Херсонського, обласних клінічних онкологічних диспансерів, що засвідчено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Автор провів патентно-інформаційний пошук за темою, створив дизайн дослідження. Брав участь у розробці методики лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії, за якою підготовлено та отримано 4 патенти України на корисну модель.

Автор самостійно провів добір, обстеження та комплексне лікування хворих, у т. ч. сеанси магнітотермії.

У співпраці досліджував фізичні характеристики електромагнітного поля, визначав показник напруженості магнітного поля, оцінював динаміку температурних коливань у тканинах грудної залози хворої після проведення сеансу магнітотермії. У співпраці проведено дослідження гістологічного типу пухлин, їх імуногістохімічних маркерів, оцінено лікувальний патоморфоз.

Особисто автор провів збір, статистичну обробку та аналіз клінічного матеріалу, розробив методологію дослідження, здійснював безпосередній контроль за проведенням його етапів, сформулював основні положення, зробив теоретичні узагальнення, які покладені в основу висновків та практичних рекомендацій.

На підставі одержаних результатів обґрунтував ефективність застосування розробленої методики лікування, яка сприяє збільшенню відсотка проведення ОЗО та РВО, підвищенню виживаності хворих на місцево поширений РГЗ після проведеного повного комплексного лікування.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: XII з'їзді онкологів (Судак, 2011) і XIII з'їзді онкологів та радіологів (Київ, 2016) України; II, IV, VI Міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2013, 2015, 2017); науково-практичній конференції молодих вчених «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології», (Київ, 2016); XI конф. молодих онкологів України за участю міжнар. спеціалістів «Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології» (Київ, 2012); VIII Міжнародному семінарі студентів та молодих вчених, присвяченому Міжнародному дню боротьби з раком (Київ, 2017); Першій Таврійській школі з онкології «Актуальні питання діагностики і лікування онкологічних захворювань» (Херсон, 2013).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць: 9 статей у провідних фахових видань, рекомендованих ДАК України (1 – у міжнародному); 9 – тези та матеріали вітчизняних та міжнародних конгресів, з'їздів, наукових конференцій; 2 інформаційних листа; методичні рекомендації; одержано 4 патенти України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, аналізу даних наукової літератури за темою, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 163 найменування (72 кирилицею, 91 латиницею). Дисертація викладена на 180 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 20 таблицями та 51 рисунком.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У дослідження було включено 200 хворих на МП РГЗ ІІБ–ІІІА стадій, яких було розподілено на 2 групи – основну (n=103) та контрольну (n=97).

Хворим *контрольної* групи проводили 4 курси НПХТ за схемою FАС, хворим *основної* групи також проводили НПХТ за схемою FАС, але через 30 хв після закінчення інфузії цитостатиків проводили сеанс МТ. Через 3 тижні після проведення останнього курсу НПХТ усім хворим виконували контрольну мамографію з метою оцінки ефекту проведеної терапії та планування подальшого лікування. Схема дизайну представлена на рисунку 1.

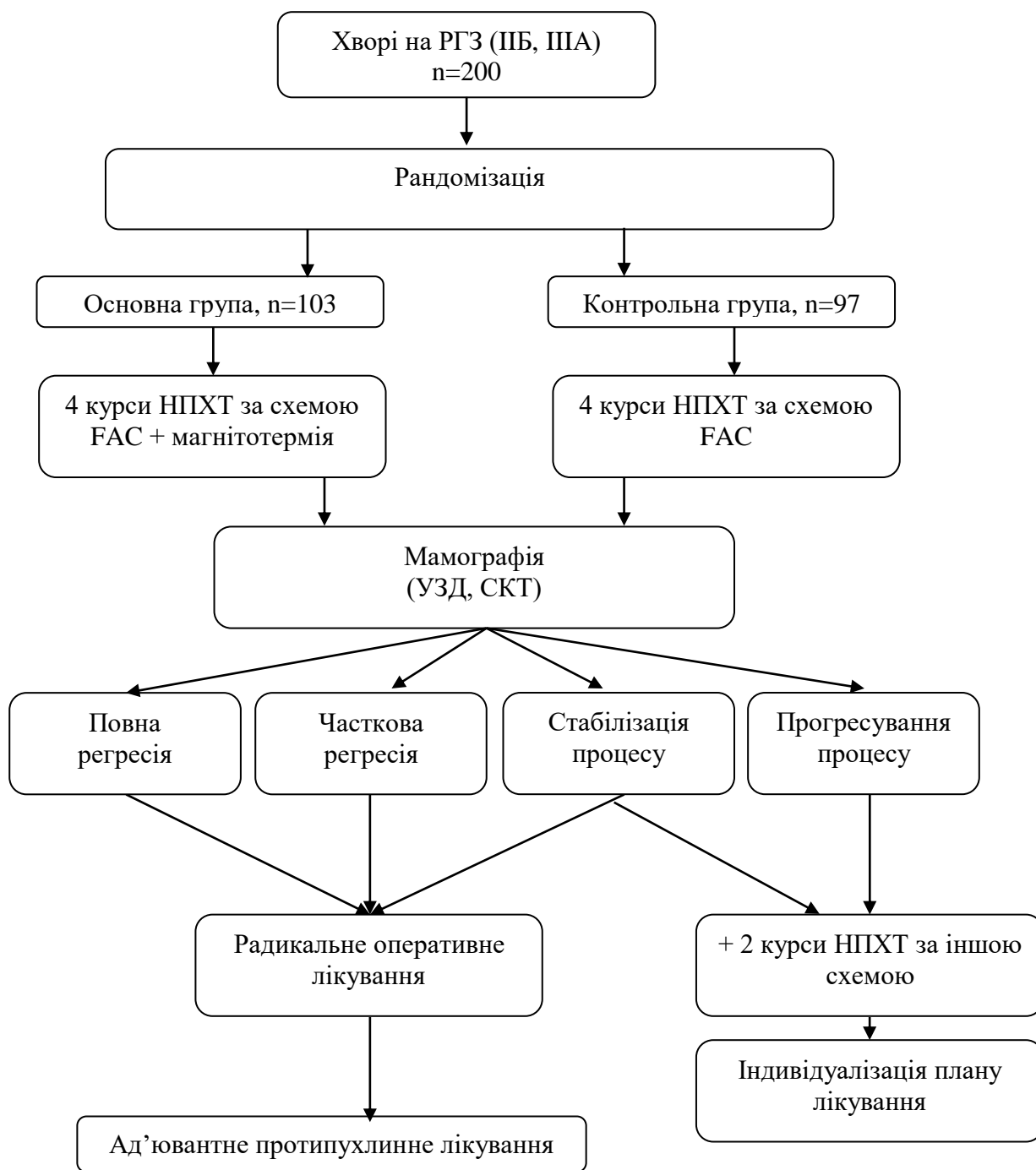


Рис.1. Дизайн дослідження

Усіх хворих обстежено у повному обсязі: стандартні клініко-лабораторні, рентгенологічні дослідження – мамографія в прямій та боковій проекціях, аксиліографія, комплексне ультразвукове дослідження грудної залози та регіонарних лімфатичних вузлів, спіральна комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини. Діагноз було верифіковано за результатами трепанобіопсії з виконанням імуногістохімічного дослідження.

МТ проводили за допомогою апарата «Магнітерм» (Радмір, Україна). Сеанс МТ розпочинали через 30 хв після закінчення введення хіміопрепаратів за схемою FAS та проводили упродовж 30 хв, за вихідної потужності апарата 50 Вт. Під час сеансу МТ підвищення температури шкіри у зоні дії електромагнітного поля (ЕМП) не перевищувало 4 °С.

Упродовж сеансу МТ пацієнтка перебуває в горизонтальному положенні на спині з оголеною верхньою частиною тіла. Основний аплікатор апарата «Магнітерм» встановлюють навколо ураженої грудної залози, допоміжний аплікатор розміщують у проекції пухлини. Приклади укладки хворих на МП РГЗ під час сеансу МТ на первинну пухлину або на регіонарні метастатично уражені ЛВ наведено на рисунках 2, 3.



Рис. 2. Типова укладка хворої на МП РГЗ при проведенні сеансу МТ на грудну залозу з метою опромінення первинної пухлини



Рис. 3. Типова укладка хворої на МП РГЗ при проведенні сеансу МТ на аксиллярну ділянку з боку ураження для опромінення регіонарних лімфатичних вузлів, уражених метастазами



З урахуванням концепції більш ефективного протипухлинного впливу просторово-неоднорідного електромагнітного поля на злоякісні пухлини, результатів біологічних експериментів і клінічних спостережень, аплікатор апарата «Магнітерм» для клінічного використання був удосконалений за рахунок установки додаткового індуктивного аплікатора з профілем у формі дуги кола і системи охолодження. На рисунку 4 зображений промисловий зразок апарата для короткохвильової МТ «Магнітерм» (Радмір, Україна).

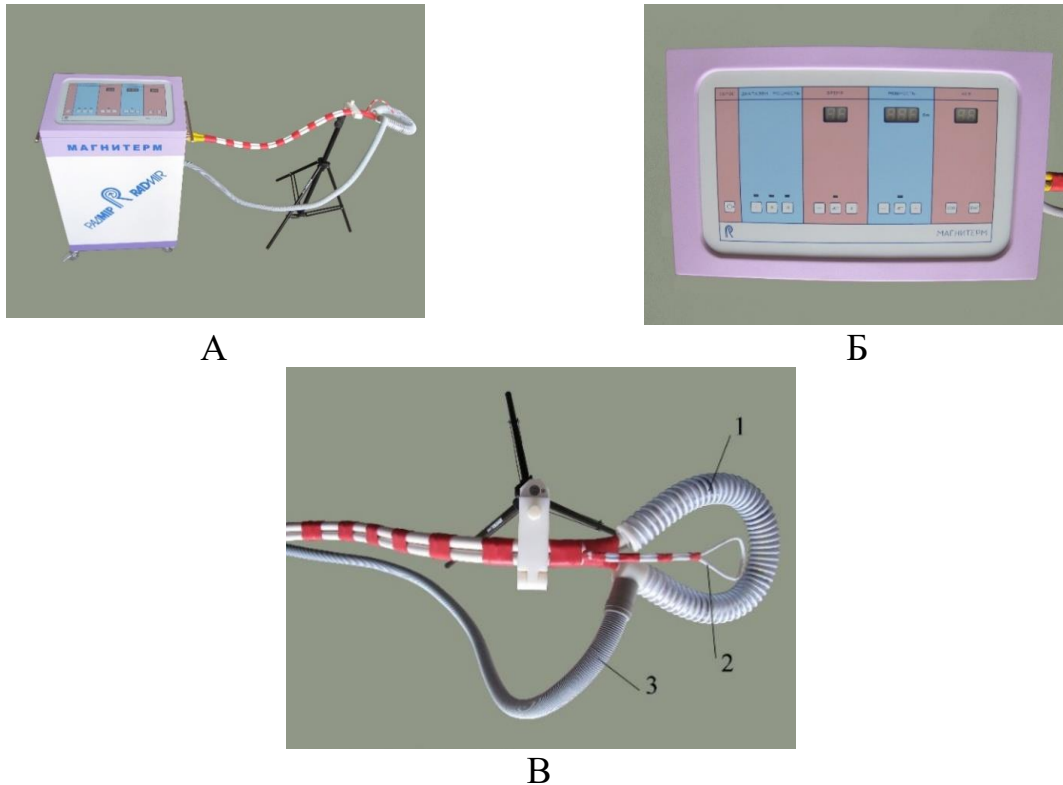


Рис. 4. Апарат «Магнітерм»: А – зовнішній вигляд; Б – пульт управління; В – аплікатор для МТ: 1 – основний аплікатор; 2 – допоміжний аплікатор; 3 – система охолодження

Для дослідження і оцінки вогнищ теплоутворення було проведено низку термографічних вимірювань до та після сеансу МТ за допомогою термографа FLIR Therma CAMTM E 300 (США) зі спектральним діапазоном вимірювання 7–14 мкм з матрицею 320x240 пікселів і температурною чутливістю 0,1 °С. Також проводили ультразвукове дослідження (УЗД) на цифровому доплеровському комплексі «ULTIMA» (Радмір, Україна) в масштабі реального часу з метою оцінки зміни швидкості кровотоку в пухлині.

Для оцінки безпосередніх результатів лікування використано критерії RECIST 1.0. Для досліджень при РГЗ найбільш оптимальним вважають магнітно-резонансну та спіральну комп'ютерну томографію, але, виходячи з матеріально-технічного забезпечення, виміри пухлинних вузлів проводили з використанням мамографії, акселографії та УЗД.

Після операції в обох групах дослідження вивчали лікувальний патоморфоз видаленої пухлини після проведеного протипухлинного лікування.

Статистичний аналіз даних проведений з використанням програм R 3.4.2 для статистичних обчислень та Excel. При аналізуванні представлених даних використовували методи описової статистики. Для порівняння кількісних показників у двох групах використовували критерій Стьюдента з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний розподіл величин за критерієм Колмогорова–Смирнова, для порівняння якісних ознак – лог-ранговий аналіз. При аналізі віддалених результатів лікування використаний метод побудови кривих виживаності з використанням методу Каплана–Мейєра, для порівняння кривих використано лог-ранговий критерій. За критичний рівень значущості для всіх тестів обрано  $p < 0,05$ . Робота виконана в межах відкритого рандомізованого контрольованого дослідження. Хворі, включені в дослідження, пройшли подвійну сліпу рандомізацію в співвідношенні один до одного.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнок обох груп було порівняно за віком, стадією захворювання, гістологічним та імуногістогімічним підтипом, розміром пухлини (табл. 1).

Таблиця 1

### Характеристика пацієнок, включених у дослідження

Показник	Група хворих		p
	основна	контрольна	
Середній вік (29–78) років	51,89 ± 9,44	51,03 ± 10,04	0,38
Стадія захворювання (NCCN), n (%)			
ІБ	68 (66,02 ± 4,67)	56 (57,73 ± 5,02)	0,28
ІІА	35 (33,98 ± 4,67)	41 (42,27 ± 5,02)	0,28
Розподіл за гістологічною структурою (ICD-O-3), n (%)			
Рак протоковий інфільтруючий	96 (93,20 ± 2,64)	89 (91,75 ± 2,79)	>0,05
Рак часточковий інфільтруючий	3 (2,91 ± 1,66)	2 (2,06 ± 1,44)	>0,05
Рак часточковий та протоковий	2 (1,94 ± 1,36)	2 (2,06 ± 1,44)	>0,05
Аденокарцинома муцинозна	2 (1,94 ± 1,36)	1 (1,03 ± 1,03)	>0,05
Рак Педжета грудної залози	–	1 (1,03 ± 1,03)	>0,05
Аденокарцинома медулярна	–	1 (1,03 ± 1,03)	>0,05
Рак недиференційований	–	1 (1,03 ± 1,03)	>0,05
Розподіл за імуногістохімічним підтипом пухлини, n (%)			
Люмінальний А	45 (43,69 ± 4,89)	49 (50,52 ± 5,08)	0,41
Люмінальний В	26 (25,24 ± 4,28)	22 (22,68 ± 4,25)	0,8
HER2	20 (19,42 ± 3,90)	14 (14,43 ± 3,57)	0,45
Тричі негативний	12 (11,65 ± 3,16)	12 (12,37 ± 3,34)	1,00
Розмір первинної пухлини 15–85 мм	40,07 ± 1,85	39,59 ± 1,86	0,961

Усім пацієнткам як препарати супроводу застосовували антиеметичні, антигістамінні, гепато- та кардіотропні засоби.

При аналізі показників токсичності не виявлено вірогідних відмінностей між основною та контрольною групами. Виявлені зміни показників гемопоезу, функції печінки не були лімітуючими факторами для застосування, поряд з класичною схемою FAS, схеми FAS із сеансами МТ при проведенні неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ.

*Аналіз отриманих термограм.* Дослідження виконували в два етапи: перший етап – безпосередні дослідження до початку проведення лікування; другий етап проводили після закінчення сеансу МТ. Якісний візуальний аналіз отриманих термограм показує, що максимальна температура на поверхні шкіри грудної залози змінилася не більш, ніж на 4 °С, тоді як середня температура збільшилася на 1,5 °С (рис. 5).

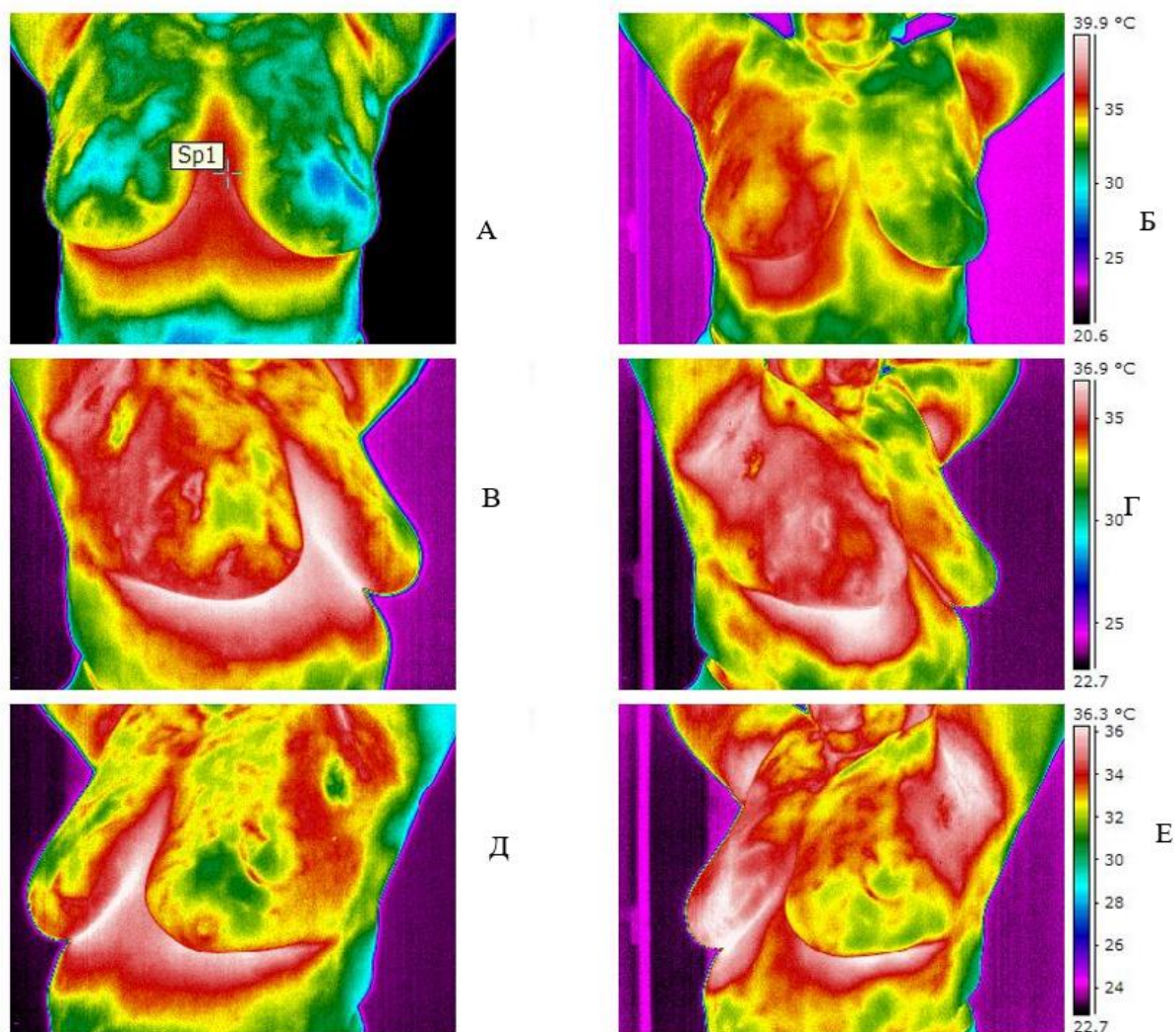


Рис. 5. Термограми хворої на рак правої грудної залози до (А, В, Д) і після (Б, Г, Е) проведення сеансу МТ ураженої залози:

- А, Б – пряма проекція;
- В, Г – права коса проекція;
- Д, Е – ліва коса проекція



Наводимо дані комплексного ультразвукового дослідження у пацієнтки з раком грудної залози. На рисунку 6 – типові зміни внутрішньопухлинного кровотоку після лікування хворої на РГЗ стадії ІІІА.

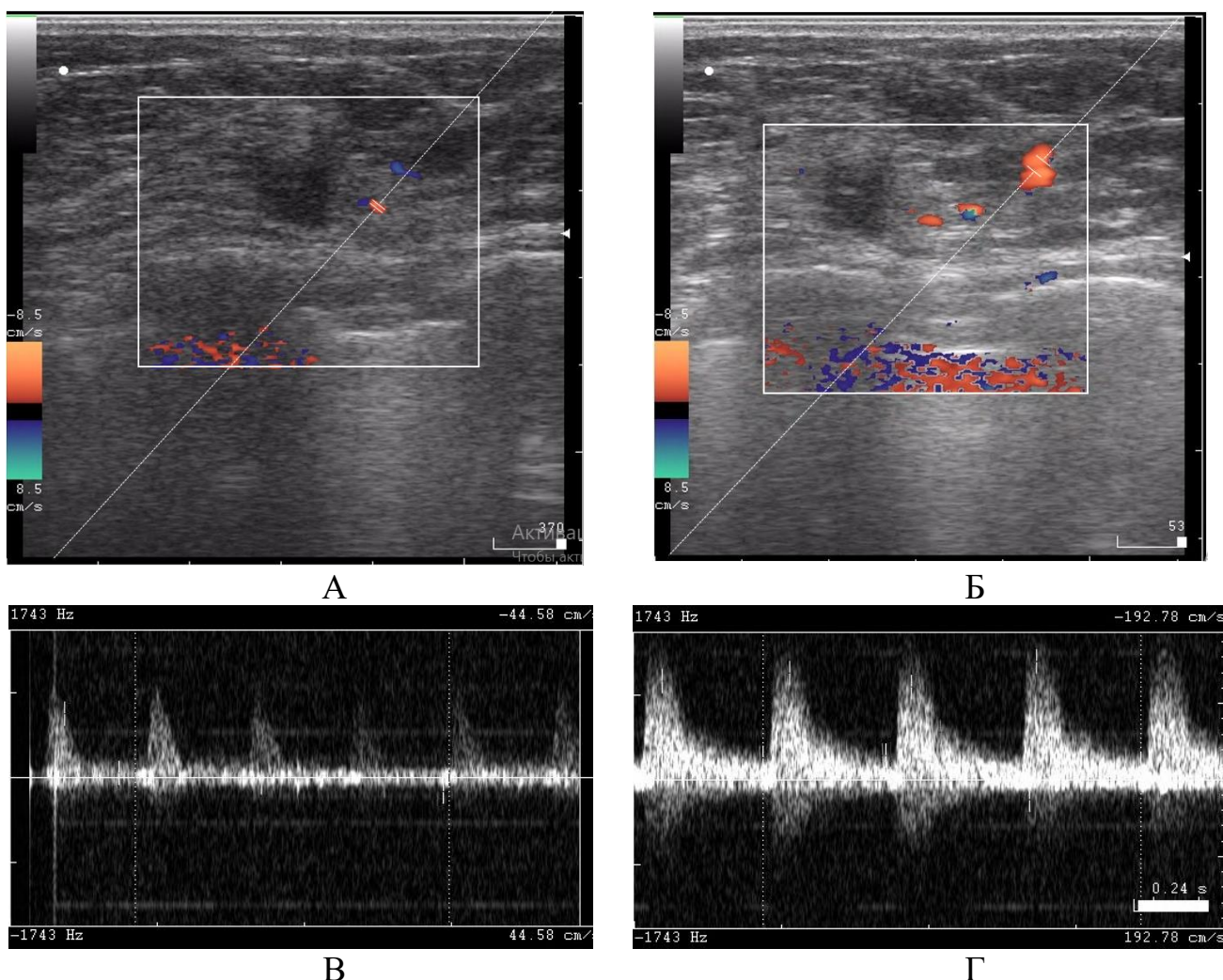


Рис. 6. Допплєрограми внутрішньопухлинного кровотоку у хворої на РГЗ: А, В – УЗ зображення пухлини у В-режимі з кольоровим картуванням і спектрограма гілки зовнішньої грудної артерії перед сеансом МТ; Б, Г – УЗ зображення пухлини у В-режимі з кольоровим картуванням і спектрограма гілки зовнішньої грудної артерії після сеансу МТ

Представлені ультразвукові зображення можна охарактеризувати наступним: після проведення МТ істотно зросла кількість кольорових вогнищ, що характеризують інтенсивність кровотоку в судинах; після проведення сеансу МТ систолічний кровоток у середньому збільшився в 3,5 рази, діастолічний – в 1,45 рази.

Слід зазначити, що відразу після сеансу МТ у хворих на РГЗ максимальна систолічна швидкість внутрішньопухлинного кровотоку в невеликих судинах збільшувалась у середньому на 7 %, а через 30 хв – на 94 %. Максимальна діастолічна швидкість також мала тенденцію до збільшення.

У двох пацієнток, у пухлинах яких спостерігались судини більшого розміру, збільшення максимальної систолічної швидкості перевищувало в 3 і 35 разів, а мінімальної діастолічної – 4 і 87 разів відповідно. Аналіз гетерогенності пухлини в В-режимі показав зниження її на 23 % відразу після закінчення сеансу МТ і на 37 % – через 30 хв.

Таким чином, у результаті дослідження доведено, що проведення сеансу МТ підвищує температуру в пухлині та підсилює кровоток у її судинах, що покращує надходження хіміопрепарату безпосередньо до пухлини, а також зменшує резистентність гіпоксичного пулу пухлинних клітин.

Безпосередні результати застосування методики комплексного лікування хворих на МП РГЗ з використанням МТ оцінювали через 3 тижні після проведення останнього курсу НПХТ. У хворих основної групи відмічено зменшення розміру пухлин в середньому на  $(31,24 \pm 3,85) \%$ ; у контрольній групі – на  $(22,95 \pm 3,61) \%$ . Після статистичної оцінки отриманих результатів відмінності між групами визнані достовірними ( $p=0,034$ ).

Безпосередні результати лікування хворих на МП РГЗ оцінено за критеріями RECIST 1.0 (табл. 2, рис. 7).

Таблиця 2

**Результати лікування хворих на РГЗ за критеріями RECIST 1.0**

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST 1.0)	Група хворих, n (%)		p
	основна	контрольна	
Повна регресія	9 (8,7 ± 2,8)	6 (6,2 ± 2,4)	0,68
Часткова регресія	51 (49,5 ± 4,9)	35 (36,1 ± 4,9)	0,076
Стабілізація процесу	37 (35,9 ± 4,7)	49 (50,5 ± 5,1)	0,052
Прогресування процесу	6 (5,8 ± 2,3)	7 (7,2 ± 2,6)	0,91
Разом	103 (100,0)	97 (100,0)	

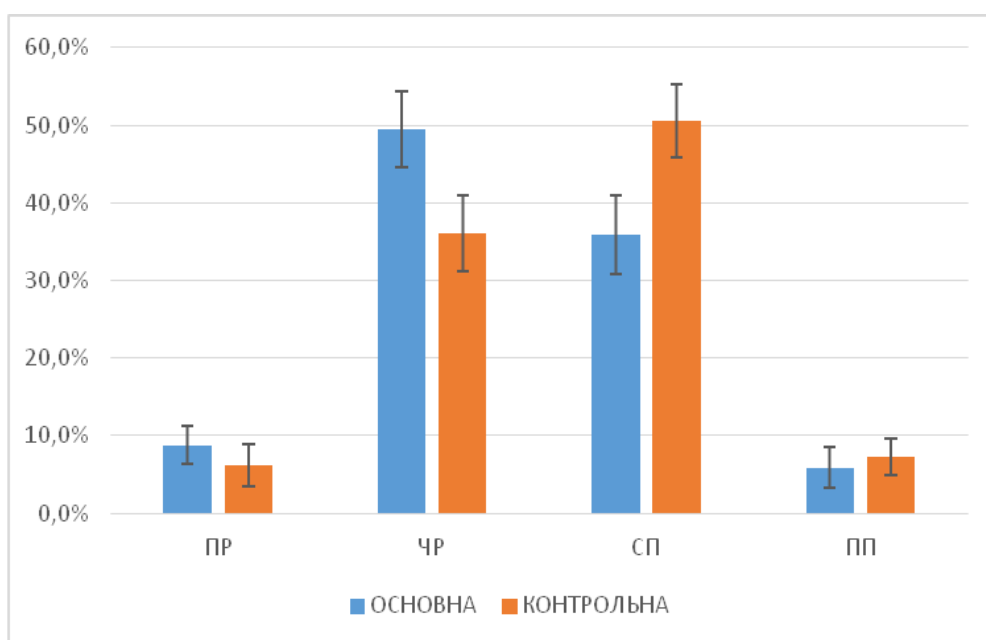


Рис. 7. Ефективність проведеного лікування за критеріями RECIST 1.0

Шляхом аналізу безпосередніх результатів комплексного лікування хворих на МП РГЗ з'ясовано, що комбінація НПХТ та МТ дозволила збільшити об'єктивну відповідь пухлини на 15,9 % ( $p=0,034$ ). Також виявлено вірогідно вищу регресію регіонарних метастатично уражених ЛВ на 14,17 % ( $p=0,011$ ).

Проведено аналіз хірургічних втручань у пацієток та з'ясовано, що в основній групі було більше на 13,63 % виконано ОЗО та РВО (табл. 3, рис. 8).

Таблиця 3

### Хірургічне лікування хворих на МП РГЗ

Оперативне втручання	Група хворих, n (%)		p
	основна	контрольна	
ОЗО+РВО	65 (63,11 ± 4,75)	48 (49,48 ± 5,08)	0,047
Мастектомія	38 (36,89 ± 4,75)	49 (50,52 ± 5,08)	0,07
ОЗО	39 (37,86 ± 4,78)	33 (34,02 ± 4,81)	0,67
Ендопротезування	15 (14,57 ± 3,48)	8 (8,25 ± 2,79)	0,24
Реконструкція TRAM-клаптем	9 (8,74 ± 2,78)	6 (6,19 ± 2,45)	0,68
Реконструкція LD-клаптем	2 (1,94 ± 1,36)	1 (1,03 ± 1,03)	1,0
Разом	103 (100,00)	97 (100,00)	

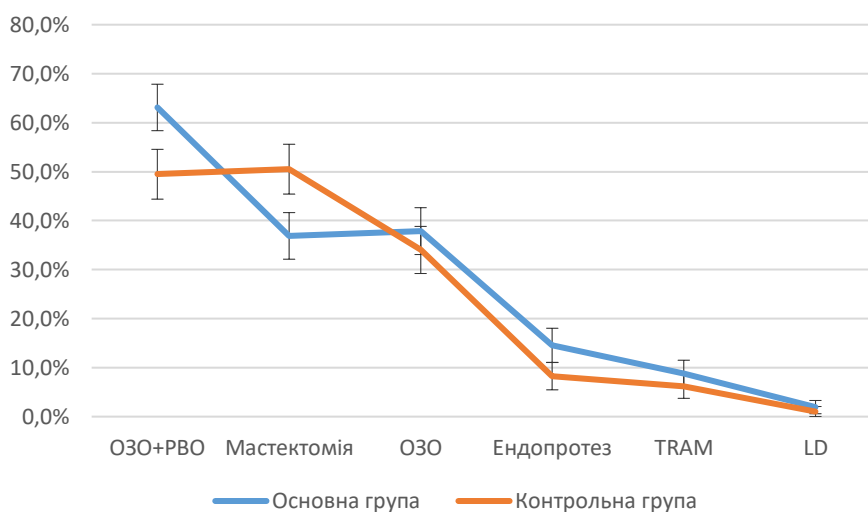


Рис. 8. Хірургічне лікування хворих на МП РГЗ

Таким чином, в основній групі було виконано мастектомію у 36,89 % жінок, на противагу контрольній групі, у якій цей показник сягнув 50,52 %. Такий показник став можливим завдяки покращенню безпосередніх результатів лікування хворих на МП РГЗ за розробленою методикою з використанням МТ. Поруч із цим вдалось збільшити кількість виконаних ОЗО та РВО. Розроблена методика дозволяє на 13,63 % збільшити відсоток органозберігаючих та реконструктивно-відновних операцій, з них на 3,84 % – виконання органозберігаючих операцій, на 6,32 % – ендопротезувань та на 3,46 % – реконструкцій власними тканинами.

Вивчено лікувальний патоморфоз у тканині пухлини після проведення НПХТ. В основній групі значення об'ємної частки життєздатної пухлинної тканини склало ( $24,4 \pm 0,2$ ) %, у контрольній групі ( $30,4 \pm 0,25$ ) %, ( $p=0,34$ ).

Таким чином, результати оцінки безпосередніх результатів свідчать про ефективність, перспективність та доцільність застосування методики модифікованої НПХТ із використанням МТ при комплексному лікуванні хворих на місцево розповсюджений РГЗ.

В дослідженні проаналізована загальна виживаність (ЗВ). ( $65,0 \pm 9,4$ ) % пацієток основної групи та ( $34,9 \pm 15,8$ ) % пацієток контрольної групи перебували під динамічним спостереженням більше 10 років. За цей період було з'ясовано, що ЗВ є вірогідно вищою у хворих основної групи ( $p=0,0089$ ) (рис. 9).

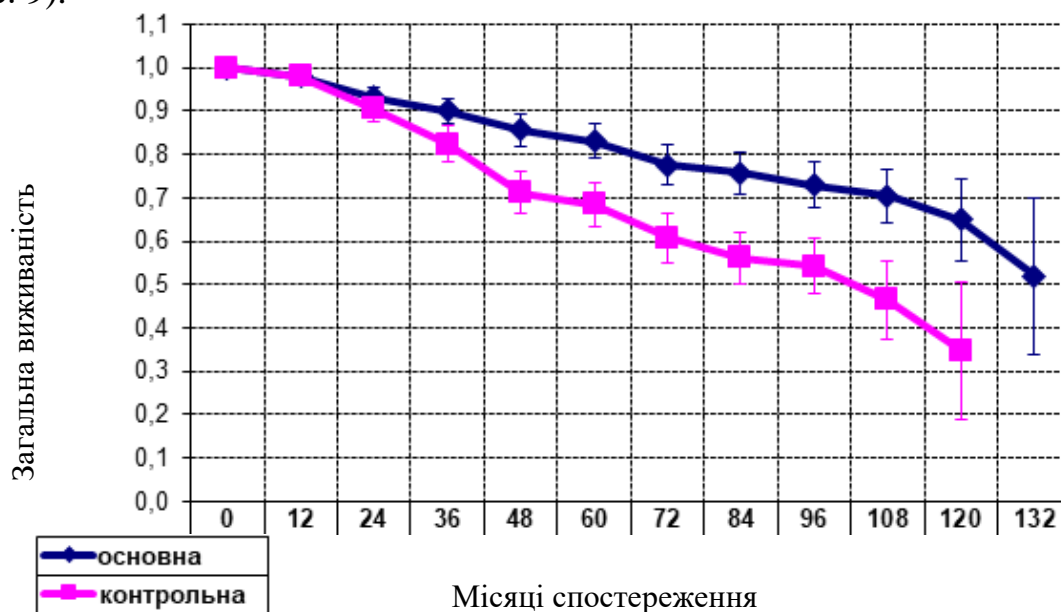


Рис. 9. Загальна виживаність хворих на МП РГЗ

При оцінці 5-річної загальної виживаності було виявлено вірогідну розбіжність показника між групами спостереження ( $p=0,024$ ) (рис. 10).

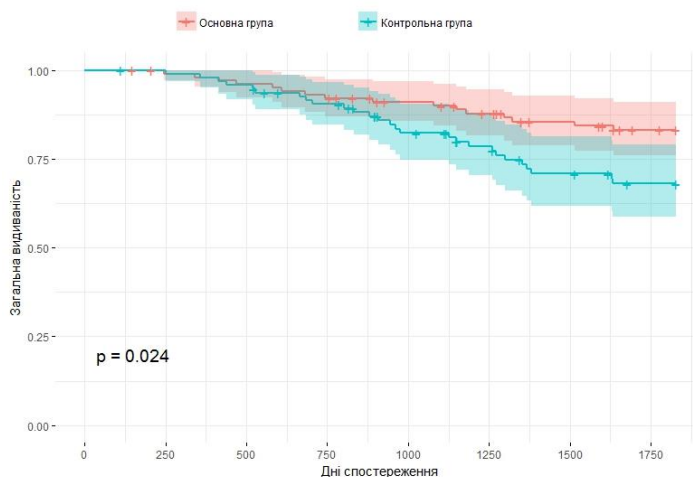


Рис. 10. 5-річна загальна виживаність

Було проаналізовано ЗВ по стадіях захворювання та окремо розраховано загальну виживаність для хворих ІІБ та ІІІА стадій МП РГЗ. ЗВ хворих на МП РГЗ ІІБ стадії: на 4-му та 5-му роках різниця ЗВ між основною та контрольною групами була вірогідною та склала 94,2 і 93,0 % проти 81,7 і 79,0 %. У подальшому не було виявлено вірогідної різниці ЗВ між групами (рис. 11).

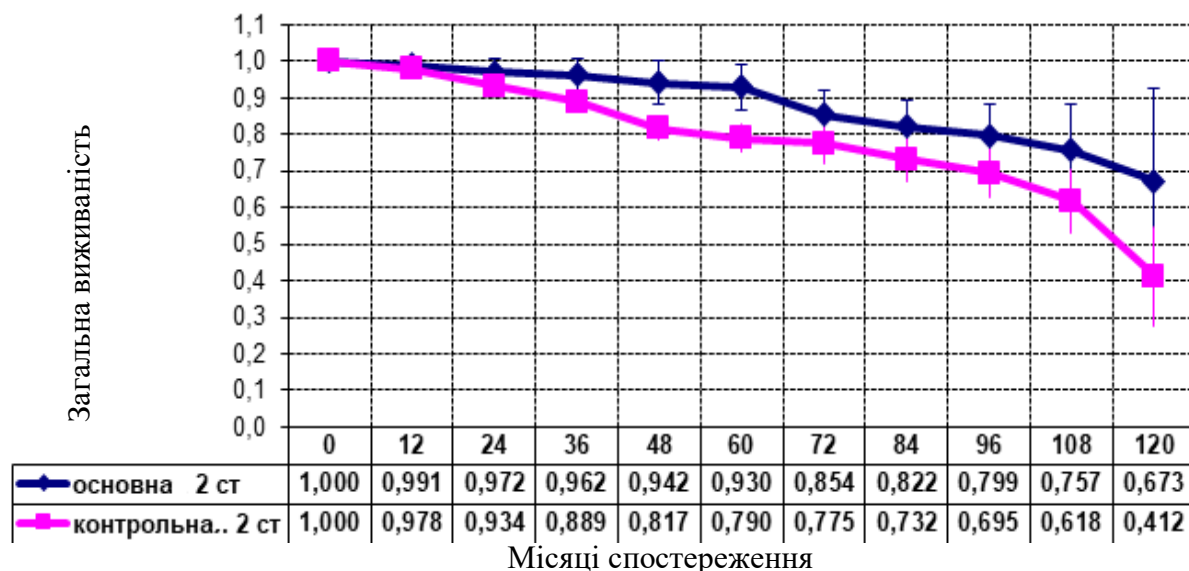


Рис. 11. Загальна виживаність хворих на МП РГЗ ІІБ стадії

Також загальна виживаність була оцінена у хворих на МП РГЗ ІІІА стадії. До 5-ти років ЗВ не мала вірогідної різниці та склала 68,9 % у основній групі та 57,6 % – у контрольній. На 6-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника між основною та контрольною групами та склала 65,9 та 42,4 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Максимальна відмінність була відмічена на 9-му році спостереження – підвищилась на 31,3 % в основній групі (рис. 12).

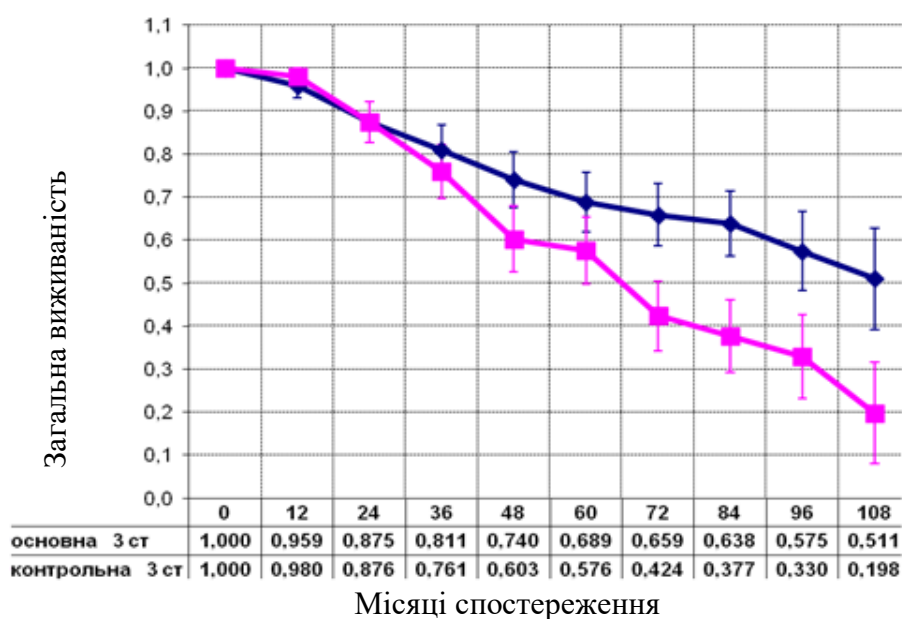


Рис. 12. Загальна виживаність хворих на МП РГЗ ІІІА стадії



Після аналізу отриманих даних було з'ясовано, що починаючи з 3-х років виявляється вірогідна різниця ЗВ між основною та контрольною групами, яка склала 90 та 82,5 % відповідно. На 4-му році спостереження різниця між групами ще збільшилася та склала 85,6 % в основній та 71,2 % – у контрольній групі. 5-річна ЗВ склала в основній групі 83,1 %, а у контрольній 68,5 %, різниця вірогідна. У подальшому різниця між групами продовжувала зростати, а на 10-му році склала 65,0 % в основній групі та 34,9 % – у контрольній.

Протягом дослідження була проаналізована загальна виживаність хворих, включених у дослідження. З'ясували, що 3-річна ЗВ в основній групі склала  $(90,0 \pm 3,0)$  %, а в контрольній  $(82,5 \pm 4,0)$  %,  $p=0,14$ ; 5-річна  $(83,1 \pm 3,9)$  % та  $(68,5 \pm 5,1)$  % відповідно,  $p=0,024$ ; 10-річна  $(65,0 \pm 9,4)$  % та  $(34,9 \pm 15,8)$  %,  $p=0,0089$ . Згідно з аналізом світової літератури, показники виживаності в контрольній групі у нашому дослідженні порівнянні.

## ВИСНОВКИ

В дисертації науково обґрунтовано нове вирішення актуального завдання клінічної онкології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії на етапі передопераційного лікування.

1. Удосконалено методику комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії, яка дозволила збільшити 5-річну загальну виживаність на 14,6 % ( $p=0,024$ ).

2. Досліджено, що комбінація неoad'ювантної поліхіміотерапії та магнітотермії дозволила збільшити об'єктивну відповідь пухлини на 15,9 % ( $p=0,034$ ). Також виявлено вірогідно вищу регресію метастатично уражених регіонарних лімфатичних вузлів на 14,17 % ( $p=0,011$ ). При оцінці безпосередніх результатів по стадіях виявлено, що у хворих IIIA стадії основної групи було на 37,6 % більше випадків часткової регресії, ніж у хворих контрольної групи ( $p=0,045$ ).

3. Визначено, що комбіноване використання магнітотермії та неoad'ювантної поліхіміотерапії сприяло покращенню показника лікувального патоморфозу – зменшення об'ємної частки життєздатної пухлинної тканини на 6 % ( $p=0,34$ ). Імуногістохімічні характеристики пухлини та метастатично уражених лімфатичних вузлів практично не відрізнялись.

4. Доведено, що неoad'ювантна поліхіміотерапія з використанням магнітотермії дозволяє на 13,63 % збільшити відсоток проведення органозберігаючих та реконструктивно-відновних операцій ( $p=0,047$ ). При аналізі хірургічних втручань по групах виявлено, що у хворих IIIA стадії основної групи було виконано на 8,3 % більше органозберігаючих операцій, ніж у контрольній групі ( $p=0,055$ ).

5. З'ясували, що 3-річна загальна виживаність в основній групі склала  $(90,0 \pm 3,0)$  %, а в контрольній  $(82,5 \pm 4,0)$  %,  $p=0,14$ ; 5-річна  $(83,1 \pm 3,9)$  % та  $(68,5 \pm 5,1)$  % відповідно,  $p=0,024$ ; 10-річна  $(65,0 \pm 9,4)$  % та  $(34,9 \pm 15,8)$  %,  $p=0,0089$ .

$p=0,0089$ . Виявлено більшу ефективність методики у пацієнтів IIIA стадії. На 6-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника між основною та контрольною групами та склала 23,5 % ( $p<0,05$ ).

6. Розроблено алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії, за яким найбільш доцільним є застосування розробленої методики у хворих IIIA стадії з метою покращення безпосередніх та віддалених результатів.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Розроблена методика комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії, яку проводили на апараті «Магнітерм» (Радмір, Україна), у хворих на місцево поширений рак грудної залози є безпечною, ефективною, доступною та доцільною з метою покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування.

2. Методика комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії дозволяє отримати об'єктивний позитивний ефект після 4 курсів неoad'ювантної поліхіміотерапії та збільшує частку виконання органозберігаючих та реконструктивно-відновних операцій.

3. Комбінація магнітотермії та неoad'ювантної поліхіміотерапії проводиться наступним чином: через 30 хв після закінчення курсу неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою FАС хворій на місцево поширений рак грудної залози проводять сеанс магнітотермії на апараті «Магнітерм»; після 4 таких курсів виконують оперативне втручання.

## **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Эффективность применения неoadъювантной химиотерапии в комбинации с магнитотермией в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным раком молочной железы / И. И. Смоланка, В. Э. Орел, И. В. Досенко, А. Д. Лобода, Д. Э. Рыспаева, О. Ф. Лигирда, В. О. Черныш, И. И. Смоланка (мл.) // Евразийский онкол. журн. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 577–586. *Внесок здобувача: добір хворих, виконане обстеження та лікування хворих, самостійно виконана математична обробка та аналіз одержаних результатів, сформульовані положення, висновки та практичні рекомендації, реалізовані наукові ідеї здобувача.*

2. Безпосередні результати комбінації системно-селективної неoad'ювантної поліхіміотерапії та магнітотермії у комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка (ст.), В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. Д. Лобода, Д. Е. Риспаєва, О. А. Супруненко, Т. О. Тарасова, А. О. Ляшенко, О. М. Іванкова, С. О. Родзаєвський, С. О. Молід, І. І. Смоланка (мол.) // Клин. онкология. – 2017. – № 4 (28). – С. 36–41.

*Внесок здобувача: добір хворих, виконане обстеження та лікування хворих, самостійно виконана математична обробка та аналіз одержаних результатів, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації, реалізовані наукові ідеї здобувача.*

3. Магнітотермія злоякісних новоутворень / Л. А. Сивак, І. І. Смоланка, В. Е. Орел, С. В. Литвиненко, А. В. Романов, М. Ю. Кліманов, А. Д. Лобода, С. І. Коровін // *Клин. онкологія*. – 2017. – № 2 (26). – С. 66–70. *Внесок здобувача: добір хворих, обробка отриманих даних і результатів.*

4. Безпосередні результати комплексного лікування хворих на місцево-поширений рак грудної залози із застосуванням системно-селективної неoad'ювантної поліхіміотерапії / І. І. Смоланка, О. Г. Югрінов, І. В. Досенко, А. О. Ляшенко, О. А. Супруненко, А. Д. Лобода // *Клин. онкологія*. – 2013. – № 1 (9). – С. 44–47. *Внесок здобувача: добір хворих, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, зроблені висновки.*

5. Комп'ютерний структурний аналіз паттернов теплового поля в тканинах організму при впливі радіочастотної умереної гіпертермії / В. Э. Орел, Н. А. Николов, В. И. Котовский, В. И. Дунаевский, И. И. Смоланка, А. Д. Лобода, А. В. Романов, О. Ю. Ярошенко // *Електроніка і зв'язь*. – 2012. – № 5. – С. 15–23. *Особистий внесок здобувача: добір хворих, виконане обстеження та лікування хворих.*

6. Безпосередні результати комплексного лікування хворих на місцево-поширений рак грудної залози при використанні радіочастотної гіпертермії / І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, Т. О. Тарасова, А. Д. Лобода // *Науковий вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина»*. – 2012. – № 1 (43). – С. 111–117. *Внесок здобувача: добір хворих, виконане обстеження та лікування хворих, самостійно виконана математична обробка та аналіз результатів.*

7. Модифікована неoad'ювантна поліхіміотерапія при лікуванні хворих на місцево-поширений рак грудної залози / А. Д. Лобода, І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко // *Укр. наук.-метод. молодіжний журн.* – 2011. – № 2. – С. 96–100. *Внесок здобувача: добір хворих, обробка, аналіз результатів, сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації.*

8. Використання радіочастотної гіпертермії для підвищення ефективності комплексного лікування хворих на місцево-поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, О.Ф. Лигирда, Т.С. Головка, А.Д. Лобода // *Клин. онкологія*. – 2011. – № 2 (2). – С. 42–46. *Внесок здобувача: добір хворих, математична обробка та аналіз результатів, проведення магнітотермії, формування ілюстрацій.*

9. Оцінка результатів неoad'ювантного лікування хворих на місцево-поширений рак грудної залози при використанні радіочастотної гіпертермії / І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, Т. О. Тарасова, А. Д. Лобода // *Клин. онкологія*. – 2011. – № 4 (4). – С. 42–46. *Внесок здобувача: добір хворих, обстеження та лікування хворих, математична обробка та аналіз одержаних результатів, оформлення статті.*

10. Пат. 63088 Україна, МПК7 А 61Р 35/00 А 61N 5/00. Спосіб комплексного лікування хворих на рак грудної залози / Смоланка І. І., Орел В. Е., Досенко І. В., Лигирда О. Ф., Черниш В. О., Лобода А. Д. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку. – № u201102787 ; заявл. 10.03.2011 ; опубл. 26.09.2011. – Бюл. 18.

11. Пат. 75642 Україна, МПК (2012.01) А 61N 1/40(2006.01) А 61Р 35/00. Спосіб комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози / Смоланка І. І., Орел В. Е., Досенко І. В., Крахмальова Л. П., Лобода А. Д., Данцер Г. Б., Ляшенко А. О. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку. – № u20120616 ; заявл. 18.06.2012 ; опубл. 10.12.2012. – Бюл. 23.

12. Пат. 111659 Україна, МПК (2016.01) А61N 2/00, А61N 1/40(2006.01). Спосіб неоад'ювантної терапії хворих на місцево поширений рак грудної залози / Смоланка І. І., Орел В. Е., Досенко І. В., Ляшенко А. О., Лобода А. Д., Супруненко О. А., Черниш В. О., Іванкова О. М., Молід С. О. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку. – № u 2016 03071 ; заявл. 25.03.2016 ; опубл. 25.11.2016. – Бюл. 22.

13. Пат. 91638 Україна, МПК (2014.01) А61М 5/00. Спосіб комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози / Смоланка І. І., Досенко І. В., Югрінов О. Г., Супруненко О. А., Лигирда О. Ф., Ляшенко А. О., Лобода А. Д., Іванкова О. М. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку. – № u 2014 01677 ; заявл. 24.02.2014 ; опубл. 10.07.2014. – Бюл. 13.

14. Методика комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням системно-селективної неоад'ювантної поліхіміотерапії та магнітотермії : метод. рекомендації / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. Д. Лобода, А. О. Ляшенко, О. Ф. Лигирда, О. А. Супруненко, І. І. Смоланка. – Київ, 2016. – 24 с.

15. Застосування термохіміотерапії в комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози : інформ. лист / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, А. Д. Лобода. – Київ, 2011. – 3 с.

16. Використання магнітотермії в комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози : інформ. лист / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. О. Ляшенко, А. Д. Лобода, О. А. Супруненко, О. М. Іванкова, О. І. Костриба, І. І. Смоланка. – Київ, 2016. – 3 с.

17. Застосування термохіміотерапії при лікуванні хворих на місцево-поширені форми раку грудної залози / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, О. Ф. Лигирда, В. О. Черниш, А. Д. Лобода // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду) 20–22 вересня 2011 р., Судак, АР Крим. – Клин. онкологія. – 2011. – Спец. вып. 2. – С. 80.

18. Оценка регрессии метастатически пораженных лимфатических узлов при использовании радиочастотной умеренной локальной гипертермии в лечении больных местно распространенным раком грудной железы / И. И. Смоланка, В. Э. Орел, И. В. Досенко, А. А. Ляшенко, А. Д. Лобода // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы съезда. Астана, 5–7 сентября 2012 г. – Астана, 2012. – С. 292–293.

19. Ефективність термохіміотерапії при лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, А. Д. Лобода // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології : тези XI конф. молодих онкологів України за участю міжнар. спеціалістів, 23–27 квітня 2012 р., Київ. – Київ, 2012. – С. 70.

20. Магнітотермія при комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. Д. Лобода // Перша Таврійська школа з питань онкології : тези регіон. наук.-практ. конф. «Актуальні питання діагностики і лікування онкологічних захворювань» 29–30 серпня 2013 р., м. Херсон. – Херсон, 2013. – С. 122–123.

21. Можливості термохіміотерапії при комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. Д. Лобода // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : II Міжнар. мед. конгрес, 16–19 квітня 2013 р., м. Київ. – Київ, 2013. – С. 29–30.

22. Системно-селективна хіміотерапія з використанням магнітотермії у комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка, І. В. Досенко, А. Д. Лобода, О. А. Супруненко // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 76.

23. Сучасні аспекти неоад'ювантної системно-селективної хіміотерапії з використанням магнітотермії у хворих на місцево-поширений рак грудної залози / А. Д. Лобода, І. І. Смоланка, В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. А. Ляшенко, О. А. Супруненко // VIII Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Міжнародному дню боротьби з раком : тези, 3–4 лютого 2017 р. – Клин. онкологія. – 2016. – № 4 (24). – С. 92–93.

24. Ефективність системно-селективної хіміотерапії в комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії / І. І. Смоланка, І. В. Досенко, А. Д. Лобода, О. А. Супруненко // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду) 26–28 травня 2016 р., Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 63.

25. Обґрунтування доцільності застосування неоад'ювантної системно-селективної хіміотерапії з використанням магнітотермії у хворих на місцево-поширений рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, І. В. Досенко, А. Д. Лобода, А. А. Ляшенко, О. А. Супруненко // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : VI Міжнар. мед. конгрес, 25–27 квітня 2017 р., м. Київ. – Київ, 2017. – С. 111.

## АНОТАЦІЯ

**Лобода А. Д. Комплексне лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням магнітотермії.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за фахом 14.01.07 «Онкологія» (222 – Медицина). – Національний інститут раку, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної онкології – підвищенню ефективності лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози шляхом впровадження методики комплексного лікування з використанням магнітотермії.

У дослідження було включено 200 жінок з місцево поширеним раком грудної залози ІІБ–ІІІА стадій. Пацієнткам контрольної групи проводили 4 курси НПХТ за схемою FАC, пацієнткам основної групи також проводили НПХТ за схемою FАC та через 30 хв після закінчення інфузії цитостатиків проводили сеанс магнітотермії. Після 4-х курсів НПХТ усім пацієнткам виконували контрольну маммографію для оцінки безпосередніх результатів і планування подальшої тактики лікування. При аналізі безпосередніх результатів лікування виявлено, що комбінація НПХТ з МТ дозволила підвищити об'єктивну відповідь пухлини на 15,9 % ( $p = 0,034$ ). Збільшення частоти повної і часткової регресії дозволило у хворих основної групи на 13,63 % виконати більше органозберігаючих і реконструктивно-відновлювальних операцій ( $p = 0,047$ ). Виявлено достовірно вища 5-річна загальна виживаність пацієнтів основної групи – 83,1 %, порівняно з контрольною групою 68,5 % ( $p = 0,024$ ).

**Ключові слова:** рак грудної залози, хіміотерапія, магнітотермія, неoad'ювантна поліхіміотерапія, загальна виживаність.

## АННОТАЦІЯ

**Лобода А. Д. Комплексное лечение больных местно распространенным раком грудной железы с использованием магнитотермии.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.07 «Онкология» (222 – Медицина). – Национальный институт рака, Киев, 2019.

Диссертация посвящена актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности лечения больных местно распространенным раком грудной железы путем внедрения методики комплексного лечения с использованием магнитотермии.

В исследование включено 200 женщин с местно распространенным (МР) раком грудной железы (РГЖ) ІІБ–ІІІА стадий. Пациенткам контрольной группы проводили 4 курса неoad'ювантной полихимиотерапии (НПХТ) по схеме FАC и пациенткам основной группы также проводили НПХТ по схеме FАC, через 30 мин после окончания инфузии цитостатиков проводили сеанс магнитотермии (МТ). После 4 курсов НПХТ всем пациенткам выполняли контрольную маммографию для оценки непосредственных результатов

и планирования дальнейшей тактики лечения. При анализе непосредственных результатов лечения выявлено, что комбинация НПХТ с МТ позволила увеличить объективный ответ опухоли на 15,9 % ( $p=0,034$ ). Увеличение частоты полной и частичной регрессии позволило у больных основной группы на 13,63 % выполнить больше органосохраняющих и реконструктивно-восстановительных операций ( $p=0,047$ ). Общая 5-летняя выживаемость пациенток основной группы достоверно выше – 83,1 %, в сравнении с контрольной группой – 68,5 % ( $p=0,024$ ).

**Ключевые слова:** рак грудной железы, магнитотермия, неoadъювантная полхимиотерапия, общая выживаемость.

## ABSTRACT

**Loboda A. D. Complex treatment for patients with locally advanced breast cancer using mild hyperthermia with magnetic field.** – Qualification scientific work as manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (Doctor of Philosophy) by the specialty 14.01.07 «Oncology» (222 – Medicine). – National Cancer Institute, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to the growth of direct and distant results of the combination therapy of patients with locally advanced breast cancer IIB–IIIA stages, carried out by implementing of mild hyperthermia with magnetic field (MH) combined with neoadjuvant chemotherapy (NAC). The work is based on the results of dynamic observation of 200 patients with locally advanced breast cancer (LABC), who were treated in the department of breast cancer and its restorative surgery of National Cancer Institute from 2008 till 2017.

The high growth rate of morbidity of BC in Ukraine, the low frequency of detection of tumors with early stages forced to start the treatment with NAC. Numerous chemo-resistance breast tumors, inability to execution of breast conserving surgery (BCS) and sometimes radical surgery lead to a deterioration in the long-term results of the treatment and quality of life after the definitive treatment, embarrassment of further social adaptation, which shows the relevance of this research.

The effect of MH has been learned in this thesis work. While using this technology with the help of electromagnetic field, not only moderate impact factor is initiated but also magnetic element force that totally intensifies cell wall penetration, diffusion of chemotherapy drugs, destruction of cytoskeleton and organelles and increases the likelihood selective loss of malignant cells.

All patients were divided into 2 groups. Within the control group there underwent 4 courses of NAC according to the FAC scheme. Patients within the main group also underwent NAC according to the FAC scheme and in 30 minutes a MH session was held after the end of cytostatics' infusion. After the last course of NAC the effectiveness of the therapy has been estimated in 3 weeks with a plan of treatment.

The MH session has been holding during 30 min with the power output of machinery 50 W for patients of the main group later on 30 min after finishing each NAC course.

Some patients pursued a variety of thermographic measures as a matter of focal heat generation assessment. The proper visual analysis of received thermograms shows that the maximum temperature on the skin area of breast was not more than 41°C, and the average temperature raised not more than 1,5 °C.

The doppler sonography was done to estimate the changes of bloodstream intensity in the tumor after the session of MH. The quantity of colourful focals were totally increased after MH, these focals characterise the intensity of bloodstream in vessels; systolic bloodstream was increased in around 3,5 times, diastolic – in 1,45 times after MH. The bloodstream intensification in the tumor enables the struggle of hypoxic pool of resistance malignant cells.

The therapeutic pathomorphosis was learned by both groups after surgical treatment. It was found out that the indication of the residual tumor volume in patients of the main group was comprised 24,4 %, and the control group – 30,4 %.

The imaging observation was held 3 weeks after the last course of NAC with MH. In patients of the main group, the size decay of the tumor was detected to around 31,24 %, and to 22,95 % in control group ( $p < 0,05$ ). It was examined that tumor objective response in the main group is 58,2 %, and in the control group 42,3% ( $p = 0,034$ ).

The percentage increase of the full and partial regression permitted to amplify the possibility of performing BCS and reconstructive surgery by 13,63 % ( $p = 0,047$ ) and for the same percent less of mastectomies. The overall survival of patients, who were included into the research was analysed during the investigation. It was studied out that 3-year overall survival in the main group is ( $90,0 \pm 3,0$ ) %, and in the control group ( $82,5 \pm 4,0$ ) %,  $p = 0,14$ ; 5-year overall survival ( $83,1 \pm 3,9$ ) % and ( $68,5 \pm 5,1$ ) %,  $p = 0,024$ ; 10-year overall survival ( $65,0 \pm 9,4$ ) % and ( $34,9 \pm 15,8$ ) %,  $p = 0,0089$ .

The analysis of the overall survival was separately worked out for patients with LABC of stages IIB and IIIA. The overall survival of patients with LABC of stage IIB in the 5th year of observation the difference was stated between the main group 93,0 % and control group 79,0 %. Then the obvious difference was not identified.

The overall survival was evaluated in patients with LABC of stages IIIA as well. In the 6th year of observation the evident difference was noted between the main and control group as 65,9 % and 42,4 % ( $p < 0,05$ ). Thereby the most effective method was proved by patients with LABC of the stage IIIA. Using NAC with MH allowed to increase the 5-year general surviving by 14,6 % ( $p = 0,024$ ). The designed method of the combination therapy of patients with LABC involving MH, which was undergone by the «Magniterm» apparatus (Radmir, Ukraine), that is safe, effective, available and obtainable for improving immediate and distant treatment results. The developed algorithm of the combination therapy of patients with LABC using MH is supposed to be implemented in IIIA stage of disease aimed at enhancing of the tumor detalization and improving the overall survival.



**Key words:** breast cancer, locally myild hyperthermia, neoadjuvant hemochemotherapy, overall survival rate, magnetic field.

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

RECIST	– Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
ЕМП	– електромагнітне поле
ЗВ	– загальна виживаність
МП	– місцево поширений
МТ	– магнітотермія
НПХТ	– неoad'ювантна поліхіміотерапія
ОЗО	– органозберігаюча операція
РВО	– реконструктивно-відновна операція
РГЗ	– рак грудної залози
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХТ	– хіміотерапія