

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

ЛЯШЕНКО АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 618.19–006.6–085.28–085.849.1–089.8

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НАБРЯКОВИМИ ФОРМАМИ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий консультант 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
Чешук Валерій Євгенович,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри онкології

доктор медичних наук, професор
Бондаренко Ігор Миколайович,
Дніпропетровська медична академія
МОЗ України, завідувач кафедри онкології
та медичної радіології

доктор медичних наук, професор
Баштан Володимир Петрович,
Полтавський державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри онкології
та радіології з радіаційною медициною

Захист відбудеться «23» вересня 2021 року о 13 год 00 хв
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
при Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

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

Автореферат розісланий «19» серпня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак грудної залози (РГЗ) – найрозповсюдженіше онкологічне захворювання серед жінок і найактуальніша проблема сучасної онкології. Згідно з даними ВООЗ, щороку реєструється до 1,2 млн нових випадків РГЗ і більш ніж 500 тис. жінок помирає. В Україні захворюваність на РГЗ досягає 20,6 % і зберігає тенденцію до щорічного зростання. Всього в 2019 р. на РГЗ захворіли 14720 жінок, померли 5427. У структурі смертності від раку жінок всіх вікових груп РГЗ посідає перше місце і складає 24,5, 20,6 та 18,5 % серед жінок 30–54, 55–74 та 75+ років відповідно (Федоренко З.П. та співавт., 2021; Баштан В.П. та співавт., 2018).

Занедбані форми РГЗ мають стрімкий перебіг, несприятливий прогноз та асоційовані з пухлинами великого розміру, поширенням процесу в регіонарні лімфатичні колектори, ураженням парастернальних та надключичних лімфатичних вузлів. Особливе місце серед них займають набрякові форми раку грудної залози (НРГЗ), при яких картина ураження нагадує запальний процес. НРГЗ є однією з найнесприятливіших форм місцево-поширеного раку грудної залози (МПРГЗ), який виникає у 1–5 % хворих, вирізняється несприятливим перебігом – 5-річна виживаність хворих не перевищує 35 % (Hance K.W. та співавт., 2016). Впровадження сучасних методів діагностики незначно вплинуло на уперше виявлення випадків НРГЗ. Розрізняють первинну (істинний набряковий чи запальний рак) і вторинну набрякову форми РГЗ. Вторинна набрякова форма РГЗ зустрічається в 4–5 разів частіше і є вузловим раком, що ускладнився лімфогенним метастазуванням, блоком відтоку лімфи і приєднаним набряком грудної залози. При первинній набряковій формі сформованого пухлинного утворення немає, а є дифузна пухлинна інфільтрація тканини залози. В Україні НРГЗ у статистичних звітах не реєструється.

Прогностичні чинники при НРГЗ досліджені недостатньо, хоча над їх вивченням активно працюють (Cabioglu N. та співавт., 2017).

За спостереженнями багатьох фахівців, ураження регіонарних лімфатичних вузлів, як і при інших місцево-поширених формах РГЗ, знижує загальну і безрецидивну виживаність хворих НРГЗ (Somlo G. та співавт., 2016; Cheshuk V. та співавт., 2017). Для НРГЗ характерне раннє метастазування у регіонарні лімфатичні вузли (РЛВ) – у 95 % хворих, ураження надключичних лімфатичних колекторів – у 30–40 % хворих (Wingo P.A. та співавт., 2014; Wagnerova M. та співавт., 2015). Пухлинна інфільтрація лімфатичних судин шкіри при гістологічному дослідженні виявляється приблизно у 60–70 % хворих НРГЗ (Vertucci F. та співавт., 2016). Вважається, що даній формі РГЗ притаманні такі молекулярні характеристики: висока фракція клітин S-фази (SPF), високий рівень PCNA (ядерний антиген проліферуючих клітин), анеуплоїдність, відсутність експресії рецепторів естрогену і/або прогестерону (PE/PP негативний статус), високий ступінь злоякісності пухлини, гіперекспресія і мутація HER2-neu, EGFR та p53 білка (Curcio L.D. та співавт., 2009; Бондаренко І.М. та співавт., 2017).

Діагностика НРГЗ базується на загальноприйнятих методах клініко-інструментальної діагностики та цитологічної верифікації РГЗ. Обов'язковим є виконання пункційної біопсії та гістологічного дослідження пунктату. При первинно-набряковій формі, за відсутності пухлинного вузла, використовують пункційну біопсію підпахвинних лімфатичних вузлів.

Лікування НРГЗ є складною і не вирішеною проблемою. Незважаючи на те, що перші спроби лікування НРГЗ належали саме хірургам, в минулому більшість дослідників вважали діагноз НРГЗ протипоказанням до хірургічного лікування (Miller A.B. та співавт., 1981; Sherry M.M. та співавт., 1995). Розуміння системності природи НРГЗ стало причиною певного скепсису щодо доречності хірургічного етапу в лікуванні даної категорії хворих взагалі. Автори висловлювались про обмеження лікувальних заходів при НРГЗ комбінацією хіміо-променевого лікування (De Boer R.H. та співавт., 2000; Rouesse J. та співавт., 2007). Наводились дані щодо ідентичності результатів лікування хворих, яким застосовували комбінацію неоад'ювантної хіміотерапії з наступним хірургічним лікуванням проти хворих, яким неоад'ювантну хіміотерапію комбінували з радіотерапією.

Променева терапія на певному етапі була методом вибору у хворих НРГЗ, враховуючи агресивний перебіг хвороби, залучення лімфатичних судин дерми і незадовільні результати хірургічних операцій (Rouesse J. та співавт., 2007). Для досягнення певного ефекту променевої дії, за даними багатьох авторів, потрібне підведення до пухлини і регіонарних зон дози не менше 60–70 Гр. Проте, це не виключало розвиток місцевих і регіонарних рецидивів, кількість яких сягала 46–88 % (Szepesi T. та співавт., 1996), а 5-річна виживаність виявилася такою самою низькою, як і при хірургічному лікуванні (Jaiyesimi I.A. та співавт., 1994).

Застосування комбінованого методу хірургічного та променевого лікування не сприяло поліпшенню результатів лікування хворих НРГЗ, що вказує на системну природу хвороби (Grace W.R., Cooperman A.M., 2005).

Використання хіміотерапії в лікуванні НРГЗ грудної залози дозволило впливати як на первинну пухлину, так і на мікрометастази пухлини. Нині використовують комбінації хіміопрепаратів з різним механізмом дії, що потенціуює протипухлинний ефект і зменшує ризик розвитку лікарської резистентності (Kleer C.G. та співавт., 2005).

Наразі вивчають доцільність хірургічного методу в комплексному лікуванні НРГЗ. Відомі міжнародні консенсуси (Сен-Гален, 2019; ESMO, 2020) радять розпочинати хірургічний етап після неоад'ювантної хіміотерапії у разі відповіді пухлини на лікування. При його неефективності пропонується використовувати резервні схеми поліхіміотерапії (ПХТ) та радіотерапію.

Щодо обсягу хірургічного втручання при НРГЗ, автори визнають необхідність радикальної мастектомії (Crucio L.D. та співавт., 2015) як методу вибору хірургічного етапу, а окремі висловлювалися на користь розширених мастектомій (Корытова Л.И. та співавт., 2011) та наголошували, що частота місцевого рецидивування не відрізнялася від такої при інших формах МПРГЗ.

Отже проблема лікування НРГЗ не вирішена. Підходи до лікування суперечливі. Вважаємо проблему підвищення ефективності передопераційного лікування НРГЗ вкрай актуальною. Успішне вирішення цього наукового завдання дасть змогу значно покращити прогноз цієї несприятливої форми РГЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана за планом науково-дослідних робіт науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку: «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (шифр теми ВН 14.01.07.138-12; номер державної реєстрації 0112U000021; роки виконання 2012–2014 рр.); «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на рак грудної залози» (шифр теми ВН 14.01.07.158-15; номер державної реєстрації 0115U000814; роки виконання 2015–2017 рр.); «Розробити нові методики комбінованого лікування хворих на рак грудної залози з несприятливим прогнозом» (шифр теми ВН 14.01.07.177-128; номер державної реєстрації 0118U003732; роки виконання 2018–2020 рр.).

Мета дослідження: покращити результати комплексного лікування хворих з набряковими формами раку грудної залози шляхом впровадження методики суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в комбінації з магнітотермією та наступним хірургічним лікуванням за розробленими методиками.

Завдання дослідження

1. Вивчити основні молекулярно-біологічні маркери, притаманні набряковим формам раку грудної залози.
2. Розробити методику суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії із застосування магнітотермії.
3. Оцінити доцільність застосування методики суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії окремо та в комбінації з магнітотермією; порівняти результати лікування за розробленими і традиційними методами за критеріями RECIST та даними патогістологічних висновків.
4. Обґрунтувати доцільність визначення чистоти країв при виконанні радикальних мастектомій при набрякових формах раку грудної залози.
5. Розробити алгоритм оперативних втручань у хворих набряковими формами раку грудної залози. Визначити основні типи хірургічних втручань при набрякових формах раку грудної залози
6. Вивчити результати безрецидивної виживаності хворих набряковими формами раку грудної залози при застосуванні розроблених методів лікування порівняно з традиційними.
7. Вивчити результати загальної виживаності хворих набряковими формами раку грудної залози при застосуванні розроблених методів лікування порівняно з традиційними.

8. Розробити метод комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози із застосуванням удосконалених методик хіміотерапії, хірургічних втручань за розробленими методиками.

Об'єкт дослідження – набрякові форми раку грудної залози.

Предмет дослідження – результати комплексного лікування хворих НРГЗ із залученням методу суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії, оперативного лікування, магнітотермії.

Методи дослідження – загальноклінічне і лабораторне обстеження для оцінки загального стану хворого, огляд і пальпація грудних залоз, інструментальні (мамографія, ультразвукове дослідження, рентгенографія легенів, комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної та черевної порожнин), морфологічне дослідження, імуногістохімічне визначення гормонального статусу пухлини. Ефективність лікування оцінювали після кожного лікувального етапу рентгенологічно (за критеріями RECIST), гістологічно (за даними трепанобіопсії) та із залученням КТ органів грудної та черевної порожнин. Заключний аналіз лікувального патоморфозу проводили після оперативного втручання шляхом розгорнутого гістологічного дослідження. Статистичну обробку проводили для встановлення імовірності відмінностей параметрів, з використанням параметричних, непараметричних показників.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено вміст молекулярно-біологічних маркерів, асоційованих з НРГЗ, та встановлено, що при набрякових формах раку грудної залози рівень E-cadherin перевищував аналогічний показник для ненабрякових форм майже удвічі, а рівень RhoGTPase – більш ніж удвічі.

Вперше в світі при комплексному лікуванні набрякових форм раку грудної залози першим етапом комплексного лікування проводилась внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія з препаратами групи таксанів із застосуванням магнітотермії або без неї.

Вперше встановлено, що доставка хіміотерапевтичних агентів суперселективно внутрішньоартеріальним шляхом веде до підвищення цитотоксичного ефекту хіміотерапевтичного лікування, що виражається збільшенням відсотка об'єктивної відповіді та ступеня лікувального патоморфозу порівняно з внутрішньовенним введенням.

Вперше обґрунтовано, що радикальні мастектомії при набрякових формах раку грудної залози необхідно виконувати з обов'язковим дослідженням чистоти країв.

Вперше в світі розроблено тактику оперативного лікування та основні види втручань при хірургічному лікуванні набрякових форм раку грудної залози.

Вперше в світі розроблено спосіб лікування хворих набряковими формами раку грудної залози, який включає визначення живлячої пухлини судини, її катетеризації та проведення суперселективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії в неоад'ювантному режимі, магнітотермії (за необхідністю), радикальної мастектомії з дослідженням чистоти країв та подальшого системного лікування.

Встановлено, що запропонований алгоритм лікування хворих набряковими формами раку грудної залози дозволяє збільшити результати тривалості життя та безрецидивного періоду у хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено новий підхід для оцінки та планування лікування набрякових форм раку грудної залози на основі аналізу вмісту молекулярно-біологічних маркерів, асоційованих з набряковими формами раку грудної залози.

Розроблено основні види оперативних втручань при хірургічному лікуванні набрякових форм раку грудної залози та визначено тактику оперативного лікування набрякових форм раку грудної залози.

Розроблено принципово новий метод комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози, при якому доставка хіміопрепаратів відбувається внутрішньоартеріально, у чіткій відповідності з джерелом кровопостачання пухлини, що в сукупності з магнітотермією та хірургічним лікуванням за розробленими методиками дозволило достовірно підвищити відсоток повних та часткових морфологічних регресій, а також безрецидивну та загальну виживаність хворих набряковими формами раку грудної залози.

Впровадження результатів дослідження. Матеріали дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику і широко використовуються в лікувальному процесі відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку.

Особистий внесок здобувача. Автором сформульовані мета і завдання, обґрунтовано напрями та методи дослідження. Автор брав безпосередню участь у розробці та впровадженні методів комплексної терапії хворих НРГЗ. Збір, вивчення, аналіз та узагальнення клінічного матеріалу дослідження, патентний та інформаційний пошук, статистична обробка й аналіз отриманих результатів, їх описання й ілюстрації, формулювання основних положень, теоретичних узагальнень, практичних рекомендацій і висновків виконані здобувачем. Розділи з аналізом морфологічних чинників виконані за консультативно-методичної допомоги працівників патологоанатомічного відділення Національного інституту раку.

У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані ідеї і розробки співавторів, матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації. Здобувачем підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: XII з'їзді онкологів України (Судак, 2011); VII съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Астана, 2012); V Міжнародній конференції «Прогресс пластической и реконструктивной хирургии» (Київ, 2012); II Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2013); I Таврійській школі з питань онкології «Актуальні питання діагностики і лікування онкологічних захворювань» (Херсон, 2013); науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю від дня народження проф. Ф. Г. Кулачека

«Актуальні питання хірургії» (Чернівці, 2013); IV Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2015); VIII Міжнародному семінарі студентів та молодих вчених, присвяченому Міжнародному дню боротьби з раком (Київ, 2017); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); IV Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2016); VI Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2017); I Буковинському хірургічному форумі (Чернівці, 2017); X Ювілейному Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2019); XI Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукових праці: 21 наукову статтю у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (з них – 3 у виданнях, що входять до наукометричної бази Scopus); методичні рекомендації та інформаційний лист, посібник; 17 тез вітчизняних та міжнародних конференцій, конгресів та з'їздів. Отримано 3 патенти України на корисну модель, які пройшли кваліфікаційну експертизу та стосуються наукових результатів дисертації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 289 сторінках машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 27 таблицями і 45 рисунками. Список використаних джерел включає 298 наукових публікацій, з яких 230 латиницею та 68 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було залучено 210 хворих віком від 26 до 78 років, які перебували на лікуванні з приводу набрякового раку грудної залози на базі Національного інституту раку у період 2016–2020 рр. Середній вік пацієток у основній групі 1 – ($53,8 \pm 9,7$) років, у основній групі 2 – ($51,93 \pm 9,05$), у контрольній – ($55,72 \pm 9,58$). Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали письмову інформовану згоду.

Є схвалення етичного комітету та всіх необхідних регуляторних інстанцій на проведення дослідження згідно з вимогами ICH GCP. За висновком комісії з питань етики Національного інституту раку (протокол № 94 від 14 червня 2017 р, № 188/2 від 06 липня 2021 р.), дослідження проведене з дотриманням сучасних етичних норм та стандартів.

Включення пацієнтів проводилось за часовим методом. Пацієнти контрольної групи отримували 6 циклів системної неoad'ювантної поліхіміотерапії (НАПХТ) препаратами доцетаксел у дозі 75 мг/м^2 та ендоксан у дозі 600 мг/м^2 .

Для пацієнтів основної групи 1 було передбачено проведення хіміотерапії за тією самою схемою, в аналогічних дозах, але введення препаратів виконували суперселективно внутрішньоартеріально. Після сеансу ВАПХТ упродовж 30 хв проводили сеанс магнітотермії (МТ) на апараті «Магнітерм» (Радмір, Україна). Пацієнтам основної групи 2 проводили хіміотерапію за тією самою схемою, в аналогічних дозах, суперселективно внутрішньоартеріально без наступної магнітотермії. Відповідь пухлини на лікування оцінювалась за критеріями RECIST після кожних двох курсів хіміотерапії та патогістологічно – після оперативного етапу. Безрецидивна та загальна виживаність проаналізовані на термін 60 міс. в усіх групах.

У всіх хворих діагноз був верифікований гістологічно. Гістологічна характеристика пухлини проводилася за стандартним сетом показників (дольковий/протоковий, ступінь диференціювання, наявність рецепторів естрогену, прогестерону, her2/neu, Ki-67). Додатково визначали рівні експресії маркерів (RhoGTPase, E-cadherin та p53), гіперекспресія яких, за даними літератури, були найбільш специфічними для НРГЗ і асоційовані з цією формою РГЗ. E-cadherin відіграє важливу роль в порушенні адгезивних контактів й мобільності пухлинних клітин, p53 є відомим інгібітором апоптозу. RhoGTPase вважають відповідальним за формування актинових стресових волокон та адгезивні контакти між клітинами. Результати морфологічного дослідження були підтверджені даними додаткових обстежень: ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, рентгенографії, магнітно-резонансної томографії. Основним критерієм оцінки ефективності протипухлинної хіміотерапії був загальний об'єктивний ефект за даними мамографії, оцінка якого проводилася відповідно до критеріїв RECIST для вимірних та невимірних осередків. Безпосередній ефект оцінювався залежно від ступеня регресу пухлинних осередків як повна регресія, часткова регресія, стабілізація і прогресування процесу відповідно до New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.0), згідно з якими затверджені критерії відповіді пухлини на проведене неoad'ювантне лікування. Також оцінювався статус регіонарних лімфатичних вузлів до та після лікування. Оцінка загального стану хворих здійснювалася на підставі використання шкали загального стану пацієнта за шкалою ECOG у балах.

Після операції в усіх групах вивчався лікувальний патоморфоз. Однією з найбільш поширених методик оцінки лікувального патоморфозу на пострадянському просторі стала схема Г.А. Лавнікової, заснована на обліку зміни загальної структури пухлини на тканинному (співвідношення строма/паренхіма, структурна атипія) і клітинному рівні (ступінь дистрофії і поліморфізму клітин, мітотична активність). Дана класифікація виокремлює 4 ступеня залишкової пухлини:

- I – більше 50 % пухлинної паренхіми збережено;
- II – збережено 20–50 % пухлинної паренхіми;
- III – 20 % паренхіми пухлини збереглося у вигляді окремих вогнищ;
- IV – повна відсутність пухлинної паренхіми.

Особливо актуальною проблемою була морфологічна оцінка чутливості пухлини до неoad'ювантної терапії, яка визначалася при аналізі лікувального патоморфозу у видаленій пухлині та знаходила відображення у зміні об'ємної частки життєздатної пухлинної тканини (ОЧЖПТ).

Оцінка терапевтичного патоморфозу в нашому дослідженні проводилася за методом стереометрії. В усіх хворих з кожної групи проводилась кількісно-якісна оцінка терапевтичного патоморфозу пухлин, спричинених передопераційною протипухлинною терапією, задля оцінки проведеного лікування та корекції подальших лікувальних заходів. Гістологічні препарати виготовляли з тканин центральної, проміжної та периферичної зон пухлини. При підрахунках визначали ОЧЖПТ в серійних зрізах. Вивчення мікропрепаратів здійснювали на мікроскопі виробництва Zeiss «Axiostar (Plus)» під малим (об'єктив x10, окуляр x10), а потім великим (об'єктив x40, окуляр x7) збільшенням. У кожному зрізі під мікроскопом вивчали 11 полів зору (стандартне збільшення x280). Для кількісних критеріїв обліку загибелі пухлинної паренхіми, індукованої протипухлинною терапією, використовувалась схема-шкала оцінки лікувального патоморфозу за операційним матеріалом.

В основних групах неoad'ювантну хіміотерапію проводили суперселективно внутрішньоартеріально. Для вирішення конкретного діагностичного завдання виконували вибірковий пошук таргетних артерій в певній послідовності. Зокрема для пухлин, що локалізувалися в медіальних квадрантах або в центральній частині органа, діагностичне дослідження розпочинали із зондування внутрішньої грудної артерії на відповідному боці. Таргетну хіміотерапію пухлин, що локалізуються в зовнішніх квадрантах грудної залози, проводили шляхом зондування бокової грудної або підлопаткової артерії. Якщо при діагностичній ангіографії контрастували додаткові нетипові джерела кровопостачання пухлини, то прицільну внутрішньоартеріальну хіміотерапію виконували за використання техніки катетеризації найвищої грудної артерії, реберно-шийного або щито-шийного стовбура.

Застосовували пункційну черезшкірну техніку катетеризації периферичних судин. Зазвичай користувалися правим трансфеморальним доступом. Пункцію пахвової артерії з відповідного боку застосовували, головним чином, у разі невдачі пошуку обраних артерій шляхом пункції стегнової артерії.

Магнітотермію проводили за допомогою апарата «Магнітерм» (Радмір, Україна). Сеанс МТ розпочинали відразу після введення хіміопрепаратів за схемою DC (доцетаксел у дозі 75 мг/м^2 та ендоксан у дозі 600 мг/м^2). Сеанс проводили упродовж 30 хв, за вихідної потужності апарата 50 Вт.

Всі пацієнтки з НРГЗ, залучені у наукове дослідження, були розподілені на 3 основних групи (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн дослідження хворих НРГЗ

Основна група 1. Групу склали пацієнтки (70 хворих), які отримали в передопераційному періоді 6 неoad'ювантних циклів СВАПХТ. Кожний цикл складався з суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії за схемою DC (внутрішньоартеріально: доцетаксел 75 мг/м^2 , ендоксан 600 мг/м^2 з наступним сеансом магнітотермії. Сеанс магнітотермії проводили після закінчення кожного курсу неoad'ювантної СВАПХТ упродовж 30 хв,

за вихідної потужності апарата 50 Вт. Перерва між циклами хіміотерапії складала 3 тижні. Через кожних 2 цикли оцінювався лікувальний патоморфоз за критеріями RECIST та даними патогістологічного заключення (ПГЗ). При відповіді на лікування наступним етапом виконувалася радикальна мастектомія з досягненням чистоти країв; при наявності прогресування процесу наступним етапом проводився курс радіотерапії дозою 60–70 Гр, а далі – оперативне втручання за розробленими методиками.

Основна група 2. Групу склали пацієнтки (70 хворих), які отримали в передопераційному періоді 6 неoad'ювантних циклів ВАПХТ. Кожний цикл складався з внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії за схемою DC (внутрішньоартеріально: доцетаксел 75 мг/м², ендоксан 600 мг/м²). Перерва між циклами хіміотерапії складала 3 тижні. Через кожних 2 цикли оцінювався лікувальний патоморфоз за критеріями RECIST та даними ПГЗ. При відповіді на лікування наступним етапом виконувалася радикальна мастектомія з досягненням чистоти країв; при наявності прогресування процесу наступним етапом проводився курс радіотерапії дозою 60–70 Гр, а далі – оперативне втручання за розробленими методиками.

Контрольна група. Групу склали пацієнтки (70 хворих), які отримали в передопераційному періоді 6 неoad'ювантних циклів системної ПХТ. Кожний цикл був проведений за схемою DC внутрішньовенно (доцетаксел 75 мг/м², ендоксан 600 мг/м²). Перерва між циклами хіміотерапії складала 3 тижні. Через кожних 2 цикли оцінювався лікувальний патоморфоз за критеріями RECIST та даними ПГЗ. При відповіді на лікування наступним етапом виконувалася радикальна мастектомія за Маденом, із досягненням чистоти країв; при наявності прогресування процесу наступним етапом проводився курс радіотерапії дозою 60–70 Гр, а далі – оперативне втручання за розробленими методиками.

Окремо вивчали маркери грудної залози, показники яких переважно асоційовані з НРГЗ. Дослідження проведене в двох групах хворих по 40 пацієнток у кожній: у першій групі були пацієнтки з НРГЗ, у другій – пацієнтки з РГЗ без ознак набряку.

Вимірювали рівні клітин, позитивних за значущими для НРГЗ маркерами p53, RhoGTPase та E-cadherin. Саме ці маркери визначені як такі, що більшою мірою відповідають змінам в тканині грудної залози, що спостерігаються при розвитку набрякової форми РГЗ. Оскільки рівень експресії маркера та група дослідження відносились до рангових змінних, для виявлення відмінностей між групами був проведений аналіз таблиць спряженості (RR).

За допомогою мамографії була визначена динаміка лікування у хворих всіх груп після закінчення його першого етапу (ПХТ). Аналіз проводили через 3 тижні після останнього курсу НПХТ. Всі пацієнтки, залучені в дослідження, одержували курси НПХТ в означений строк, перерв у лікуванні не відзначено. Були оцінені наступні параметри: середній розмір пухлини до та після лікування, ступінь набряку та статус регіонарних лімфатичних вузлів до та після лікування, морфологічно встановлювалася (ОЧЖПТ).

Згідно з міжнародним протоколом, безпосередні результати лікування хворих на НРГЗ оцінювали за RECIST (version 1.0). За критеріями RECIST 1.0 повна регресія пухлини характеризувалась зменшенням її розмірів до встановлення нормальної зональної анатомії, однорідністю УЗ сигналу. При частковій регресії відзначали зменшення пухлини більш ніж на 30 % порівняно з початковими даними. Стабілізацію констатували при зменшенні пухлини менш ніж на 30 % або збільшенні менш ніж на 20 %. Збільшення пухлини більш ніж на 20 % трактували як прогресування процесу.

В якості важливого прогностичного критерію оцінювалася динаміка набряку грудної залози у відсотках. Вимірювання набряку проводилося за формулою 1 для сферичних тіл: площа грудної залози дорівнювала добутку числа π на квадрат чотирьох радіусів грудної залози.

$$S=4\pi R^2, \quad (1)$$

де S – площа грудної залози;

R – радіус грудної залози.

Ступінь та динаміку набряку оцінювали за формулою 2 обчислення бокової поверхні сферичного сегмента:

$$S= 2\pi Rh, \quad (2)$$

де S – площа сегмента грудної залози з набряком;

R – радіус грудної залози;

h – висота сегмента.

В нашому дослідженні також оцінювалося значення ОЧЖПТ після проведення ВАПХТ в порівнянні з аналогічним показником після проведення стандартної внутрішньовенної ПХТ.

При виконанні радикальної мастектомії обов'язково оцінювалася чистота країв резекції, при необхідності – виконували висічення ураженого краю, мобілізацію шкірних клаптів.

Необхідність досягати негативного краю резекції диктувала потребу розширювати площу операційної рани, що призводило до збільшення післяопераційного дефекту.

У випадках, коли зіставлення країв отриманих післяопераційних ран було неможливе навіть за широкої підшкірної мобілізації, нами були використані методи мобілізації ліпо-дермальних клаптів за Беком та Хайденхайном.

Після проведення повного курсу лікування оцінювалася безрецидивна та загальна виживаність на визначені терміни.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження молекулярних маркерів. Об'єктом дослідження стали такі молекулярні маркери: RhoCGTPase, E-cadherin та p53. Відмінності у значеннях цих маркерів, за даними літератури, були найбільш специфічними для НРГЗ. E-cadherin надають важливу роль в порушенні адгезивних контактів й мобільності пухлинних клітин; p53 – відомий інгібітор апоптозу; RhoCGTPase вважають відповідальним за формування актинових стресових волокон та адгезивні контакти між клітинами.

В кожній групі порівнювали кількість пацієток з рівнем гіперекспресії E-cadherin (> 70 %) в пухлинах (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень E-cadherin для НРГЗ та МПРГЗ (без набряку), n (%)

РГЗ	Рівень позитивних клітин за E-cadherin, %				p, RR
	> 70	30–70	< 30	0	
Набряковий, n=40	37 (92,5 ± 4,16)	3 (7,5 ± 4,16)	0	0	p<0,05 RR= 10,09
Місцево- поширений, n=40	22 (55,0 ± 7,87)	8 (20,0 ± 6,32)	6 (15,6 ± 5,64)	4 (10,7 ± 4,74)	

В кожній групі порівнювали кількість пацієток з рівнем гіперекспресії p53 (> 70 %) в пухлинах (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень p53 для НРГЗ та МПРГЗ (без набряку), n (%)

РГЗ	Рівень позитивних клітин за p53, %				p, RR
	> 70	30–70	<30	0	
Набряковий, n=40	8 (20,5 ± 5,65)	5 (12,5 ± 5,9)	3 (7,5 ± 4,2)	24 (60,3 ± 3,16)	p>0,05 RR=1,18
Місцево- поширений, n=40	7 (17,5 ± 7,25)	4 (10,0 ± 5,65)	3 (7,5 ± 4,2)	26 (65,3 ± 3,16)	

В кожній групі порівнювали кількість пацієток з рівнем гіперекспресії RhoCGTPase (> 70 %) в пухлинах (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень RhoCGTPase для НРГЗ та МПРГЗ (без набряку), n (%)

РГЗ	Рівень позитивних клітин за RhoCGTPase, %				p,RR
	>70	30–70	<30	0	
Набряковий, n=40	31 (77,5 ± 5,65)	8 (20,1 ± 5,9)	1 (2,5 ± 5,9)	0	p<0,05 RR= 6,39
Місцево-поширений, n=40	14 (35,0 ± 7,25)	3 (7,5 ± 4,2)	4 (10,0 ± 5,65)	19 (47,5 ± 3,16)	

Щодо рівня наведених маркерів, аналізувався відсоток клітин з гіперекспресією (>70%) для кожного з них. По кожному маркеру порівнювали відсоток гіперексперсуючих клітин для набрякового і для МПРГЗ. І саме для цих груп представлені дані статистичного узагальнення (табл. 4, рис. 2).

Таблиця 4

Порівняння рівнів молекулярних маркерів

Молекулярний маркер	РГЗ	
	набряковий,	місцево-поширений
E-cadherin	вищий	нижчий
RhoCGTPase	вищий	нижчий
p53	не відрізняється	не відрізняється

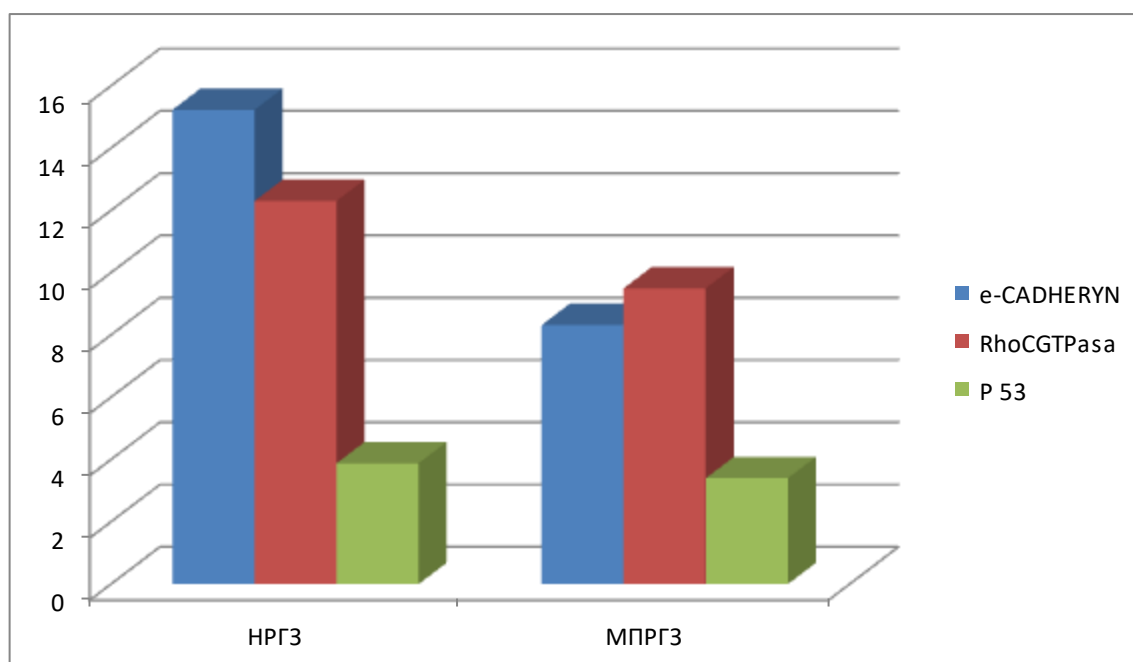


Рис. 2. Різниця рівнів молекулярних маркерів

Виявлено, що рівень E-cadherin при НРГЗ достеменно перевищує аналогічний при МПРГЗ без набряку майже вдвічі. За рівнем RhoCGTPase НРГЗ перевищував такий при МПРГЗ без явищ набряку більш ніж вдвічі. Рівень p53 статистично достовірно для обох груп не відрізнявся.

За допомогою мамографії була визначена динаміка лікування у хворих всіх груп після закінчення його першого етапу – НПХТ. Аналіз проводили через 3 тижні після проведення останнього курсу НПХТ. Усі пацієнтки, які увійшли в дослідження, одержували курси НПХТ в означений строк, перерв у лікуванні не відзначено. Були оцінені наступні параметри: середній розмір пухлини до та після лікування, ступінь набряку, динаміка зміни регіонарних лімфатичних вузлів та динаміка лікування за критеріями RECIST.

Динаміка зміни розміру пухлини. За даними клініко-рентгенологічного дослідження було визначено, що середній розмір пухлини у найбільшому вимірі до початку лікування в основній групі 1 склав ($52,07 \pm 2,75$) мм, в основній групі 2 – ($54,18 \pm 2,84$) мм, у контрольній – ($49,18 \pm 2,46$) мм. Після проведеного лікування у хворих основної групи 1 відзначено зменшення розміру пухлин в середньому на ($30,12 \pm 2,23$) мм, у хворих основної групи 2 – на ($28,3 \pm 3,21$) мм, у контрольній групі – на ($21,35 \pm 2,32$) мм (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка зміни розміру пухлини

Група хворих	Середній розмір пухлини, мм		p
	до лікування	після лікування	
Основна 1	$52,07 \pm 2,75$	$22,23 \pm 3,12$	<0,05
Основна 2	$54,18 \pm 2,84$	$26,16 \pm 4,18$	<0,05
Контрольна	$49,18 \pm 2,46$	$28,34 \pm 1,54$	<0,05

Після статистичної оцінки отриманих даних відмінності між групами визнані достовірними $p < 0,05$ (рис. 3).

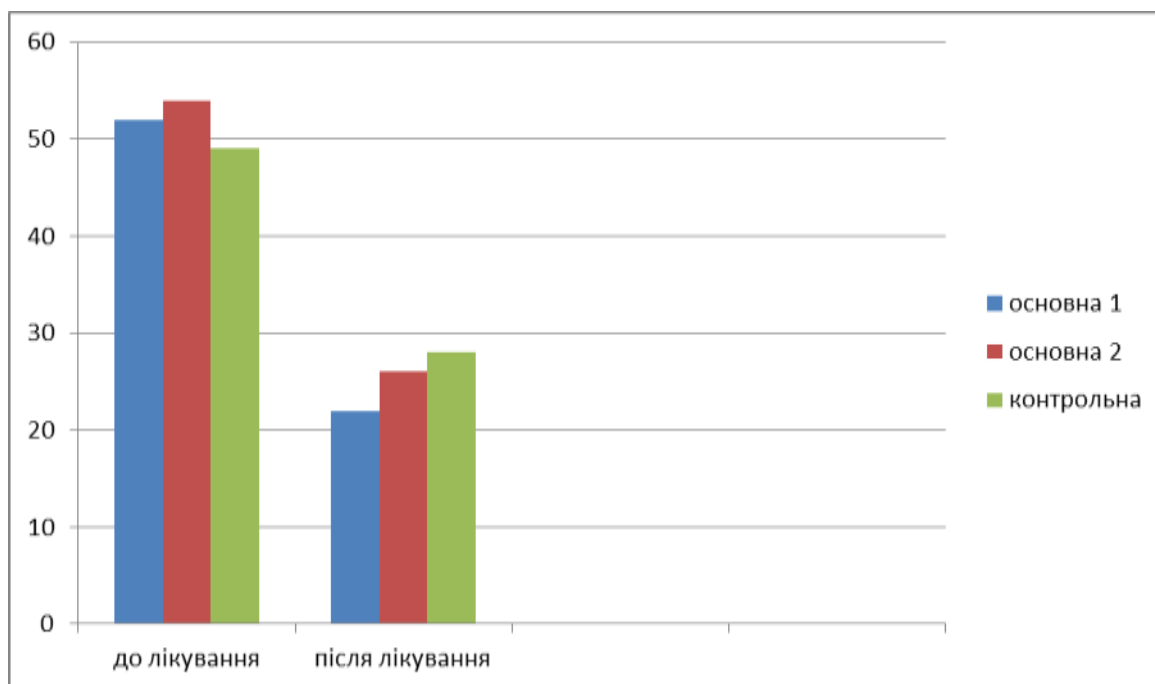


Рис. 3. Середній розмір пухлини до та після НПХТ

Динаміка зміни набряку. Після проведення НАПХТ зменшення явищ набряку більш ніж на 30 % в основній групі 1 констатовано в 81,38 % випадків, в основній групі 2 – в 75,71 %, у контрольній групі – 71,2 % випадків (табл. 6, рис. 4).

Таблиця 6

Динаміка зміни набряку грудної залози після лікування, n (%)

Зменшення набряку, %	Група хворих			p
	основна 1	основна 2	контрольна	
100	5 (7,1 ± 2,3)	6 (8,57 ± 2,3)	4 (5,71 ± 2,3)	>0,05
60–99	29 (41,42 ± 4,7)	22 (31,43 ± 2,8)	19 (27,14 ± 4,2)	p1<0,05 p2>0,05
30–59	23 (32,86 ± 3,5)	25 (35,71 ± 4,9)	27 (38,42 ± 2,5)	p1<0,05 p2>0,05
<30 (або збільшення)	13 (18,57 ± 2,3)	17 (24,29 ± 4,5)	20 (28,43 ± 3,5)	p1<0,05 p2>0,05
Разом	70(100,0)	70(100,0)	70(100,0)	

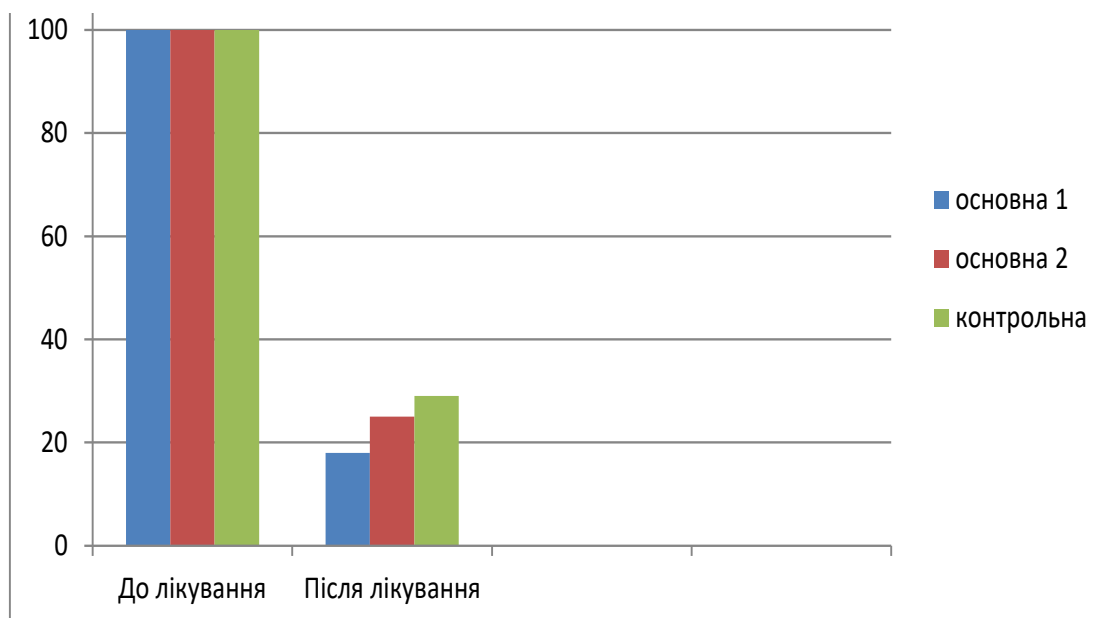


Рис. 4. Динаміка зміни набряку грудної залози до та після НПХТ

Динаміка зміни розміру регіонарних лімфатичних вузлів. В усіх хворих також було визначено динаміку зміни розміру РЛВ. Так, в основній групі 1 середній розмір найбільшого ЛВ склав (19,3 ± 0,82) мм, в основній групі 2 становив (19,8 ± 0,91), а в контрольній – (19,5 ± 0,87) мм, що свідчить про однорідність груп за цим показником. Після проведеного лікування було оцінено динаміку РЛВ та відмічена їх регресія в усіх групах. Середня регресія ЛВ у хворих основної групи 1 склала 8,3 мм (43,08 ± 5,91) %, що в результаті становило (11,00 ± 0,55) мм; у хворих основної групи 2 регресія склала 7,9 мм (39,9 ± 5,85) %, що в результаті становило (11,9 ± 0,61) мм. У контрольній групі середня регресія ЛВ склала 6,1 мм (31,3 ± 5,54) %, що в результаті становило (13,4 ± 0,63) мм (p<0,05) (табл. 7, рис. 5).

Таблиця 7

Динаміка зміни розмірів регіонарних лімфатичних вузлів, мм

Група хворих	Середній розмір регіонарних лімфатичних вузлів		р
	до лікування	після лікування	
Основна 1	19,3 ± 0,82	11,0 ± 0,55	<0,05
Основна 2	19,8 ± 0,91	11,9 ± 0,61	<0,05
Контрольна	19,5 ± 0,87	13,4 ± 0,63	<0,05

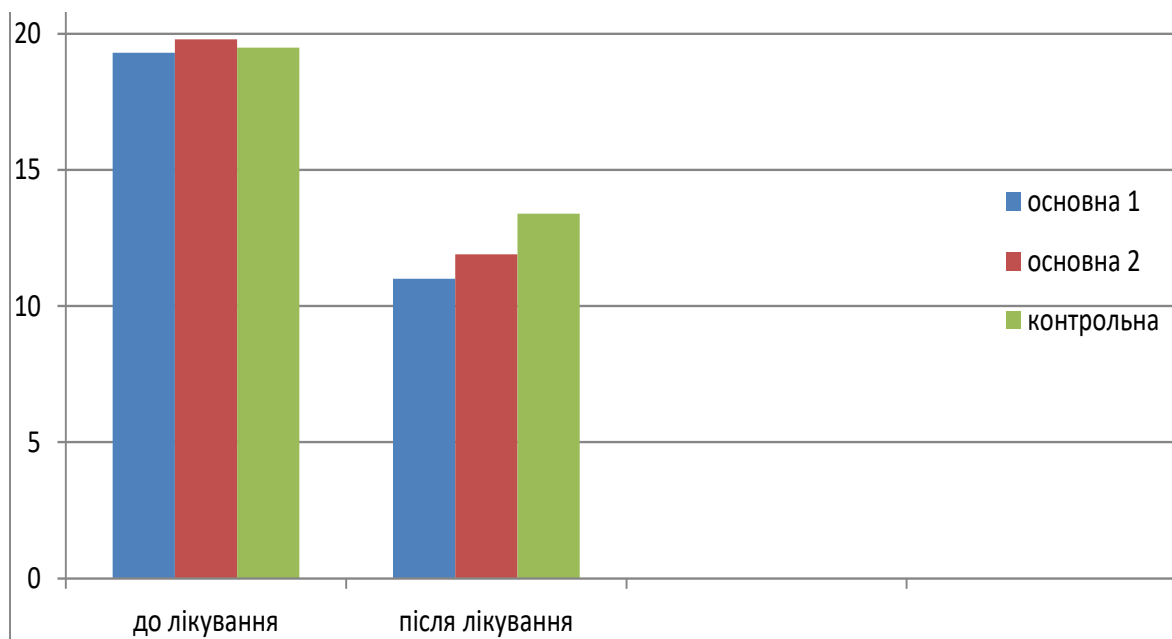


Рис. 3. Середній розмір регіонарних лімфатичних вузлів до та після проведення НПХТ у хворих на МПРГЗ

Динаміка лікування за критеріями RECIST. Представлені результати лікування за критеріями RECIST (табл. 8).

Таблиця 8

**Безпосередні результати лікування
хворих на НРГЗ за критеріями RECIST 1.0**

Відповідь пухлини на лікування	Група хворих, n (%)			р
	основна 1	основна 2	контрольна	
Повна регресія	9 (12,9 ± 4,0)	7 (10,0 ± 3,58)	3 (4,3 ± 2,4)	<0,05
Часткова регресія	32 (45,7 ± 5,95)	30 (42,9 ± 5,91)	22 (31,4 ± 5,54)	<0,05
Стабілізація	24 (34,3 ± 5,67)	29 (41,4 ± 5,89)	37 (52,9 ± 5,97)	p1<0,05 p2>0,05
Прогресування процесу	5 (7,1 ± 3,07)	4 (5,7 ± 2,77)	8 (11,4 ± 3,8)	>0,05
Разом	70 (100,0)	70 (100,0)	70 (100,0)	

При аналізі безпосередніх результатів лікування хворих на НРГЗ виявлено, що об'єктивна відповідь пухлини (сума повної та часткової регресії) в основній групі 1 склала 58,56 %, основній групі 2 – 52,9 %, а в контрольній групі – 35,7 % ($p < 0,05$). Повну регресію пухлин виявлено у 12,85 % пацієнток основної групи 1, у 10,0 % основної групи 2 та у 4,28 % хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Часткова регресія пухлини виявлена у 45,7 % хворих основної групи 1, у 42,9 % основної групи 2 та у 31,4 % – контрольної групи ($p < 0,05$).

Стабілізацію зареєстровано у 34,3 % пацієнток основної групи 1, у 41,4 % пацієнток основної групи 2 та у 52,9 % контрольної групи ($p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$).

Прогресування пухлинного процесу відзначено у 7,1 % пацієнток основної групи 1, у 5,7 % пацієнток основної групи 2 та у 11,4 % пацієнток контрольної групи ($p > 0,05$) (рис. 6).

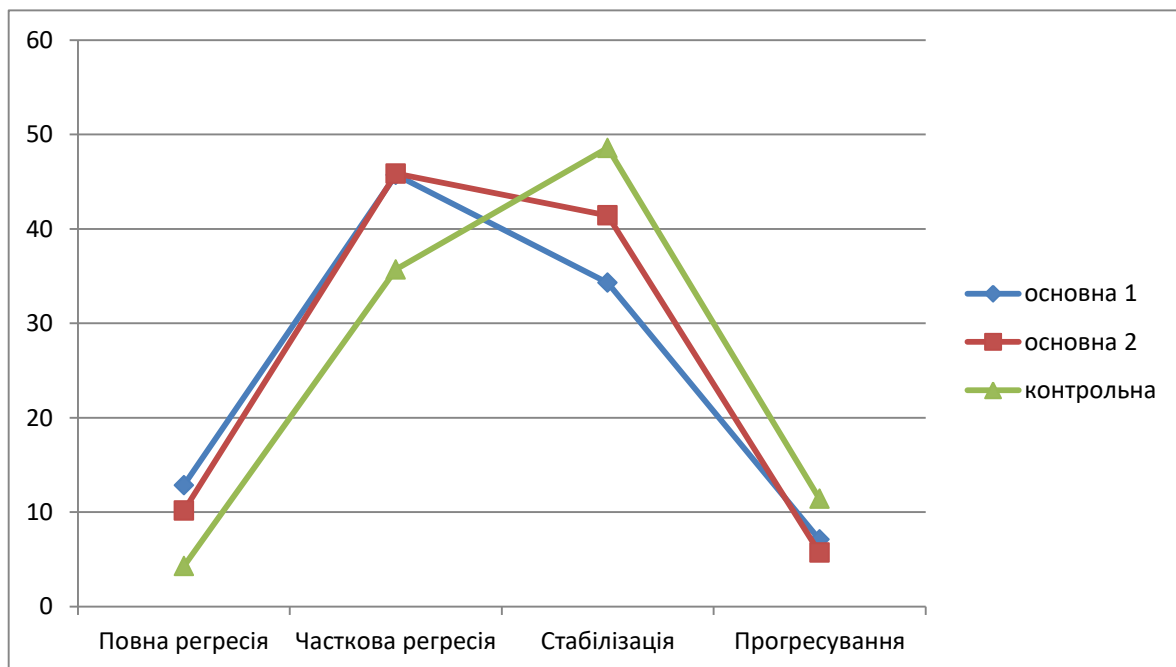


Рис. 6. Ефективність проведеного лікування за критеріями RECIST 1.0

Оцінка лікувального патоморфозу. Морфологічний аналіз гістопрепаратів операційного матеріалу хворих на МПРГЗ в основній групі показав, що для клітинних елементів пухлин був характерний різко виражений поліморфізм, гіперхроматоз ядер, пошкодження внутрішньоядерних субстанцій, зернистість цитоплазми. При дослідженні післяопераційного препарату спостерігали різного розміру та форми пухлинні клітини, набряк цитоплазми, стирання меж між пухлинними клітинами, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, порушення клітинної полярності, розростання зрілої грубоволокнистої фіброзної тканини, яка заміщала некротизовану пухлину, круглоклітинну інфільтрацію стромы, осередки гемосидерозу, грануляційну тканину та зони звапніння. Виявлялося різке потовщення та склероз стінок

судин різного калібру з явищами гіалінозу, а також повна облітерація їх просвіту, виникнення судин синусоїдного типу. В жировій клітковині зустрічались крововиливи, незначні по площі та об'єму, та повнокров'я судин. Після проведення НПХТ із використанням МТ чітко виявлявся взаємозв'язок між порушенням мікроциркуляції в тканині пухлини та її пошкодженням, мали місце стаз, садж-синдром, мікротромбози та спонтанні деструктивні зміни в пухлинах, які займали до 30 % площі неоплазми, наростала чисельність патологічних мітозів та фігур апоптозу. Ступінь розповсюдження некрозу не залежав від розмірів пухлини та мітотичної активності пухлинних клітин.

Враховуючи отримані усереднені статистичні дані, можна констатувати, що у хворих основних групи 1 та 2 спостерігався виражений патоморфоз та менша ОЧЖПТ, порівняно з аналогічними параметрами контрольної групи.

Зазвичай, при лікуванні РГЗ лікувальний патоморфоз корелює з рентгенологічною картиною динаміки лікування. Ця залежність неочевидна при НРГЗ. Особлива рентгенологічна картина ураженої залози при наявності набряку, почасти відсутність значимих рентгенологічних змін після неoad'ювантного лікування, спонукали нас використовувати трепанобіопсію для оцінки проміжного лікувального патоморфозу. Ми взяли за правило відокремлювати кожні два етапи неoad'ювантного лікування проведенням діагностичної трепанобіопсії. Унаслідок складності гістологічної оцінки «набряклої тканини» з пухлинними емболами, гістологічне дослідження проводили не з однієї, а, щонайменше, з трьох різних точок (інтегральної трепанобіопсії) з подальшою сумісною інтерпретацією отриманих гістологічних результатів. Складність подібної процедури полягає у необхідності виробити тверде переконання у хворих про доцільність цього дослідження задля здобуття інтегрального висновку щодо динаміки онкопроцесу (табл. 9, рис. 7).

Таблиця 9

**Безпосередні результати лікування хворих на РГЗ
за даними ПГЗ (за Лавніковою)**

Відповідь пухлини на лікування	Група хворих, n (%)			p
	основна 1	основна 2	контрольна	
Немає елементів пухлини	19 (27,1 ± 5,3)	18 (25,7 ± 5,2)	15 (21,4 ± 4,9)	>0,05
До 20 %	34 (48,6 ± 6,0)	30 (42,9 ± 5,9)	27 (38,6 ± 5,8)	>0,05
Збережено 20–50 %	11 (15,7 ± 4,3)	14 (20,0 ± 4,8)	11 (15,7 ± 4,3)	>0,05
Збережено > 50 % пухлинної паренхіми	6 (8,6 ± 3,4)	8 (11,4 ± 3,8)	17 (24,3 ± 5,1)	<0,05
Разом	70 (100,0)	70 (100,0)	70 (100,0)	

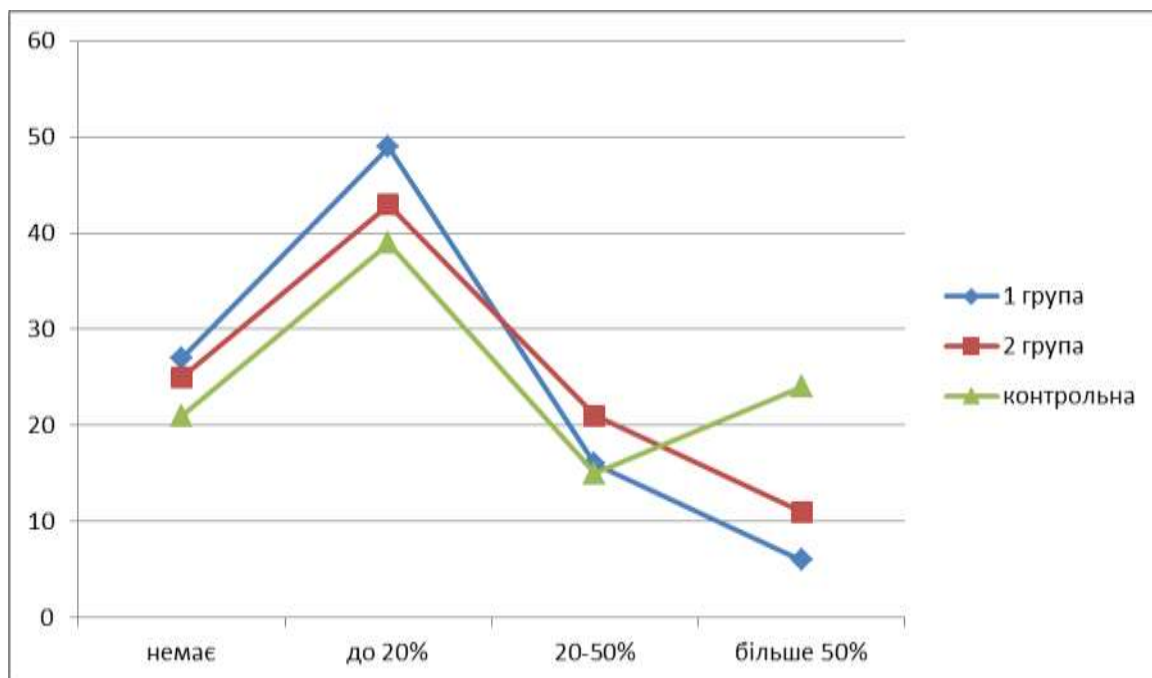


Рис. 7. Динаміка патоморфозу (за Лавніковою)

Обчислюючи ОЧЖПТ, отримані наступні усереднені статистичні показники, які характеризують патоморфоз у хворих НРГЗ при СВАПХТ із застосуванням МТ (основна група 1), при СВАПХТ без МТ (основна група 2), та контрольній групі хворих (отримували НПХТ за традиційними схемами). В першому випадку (основна група 1) ОЧЖПТ дорівнювала ($23,5 \pm 5,0$) %, у другому (основна група 2) – ($25,2 \pm 5,2$) %. В контрольній групі значення ОЧЖПТ склало ($33,6 \pm 5,6$) %; ($p > 0,05$) (рис. 8).

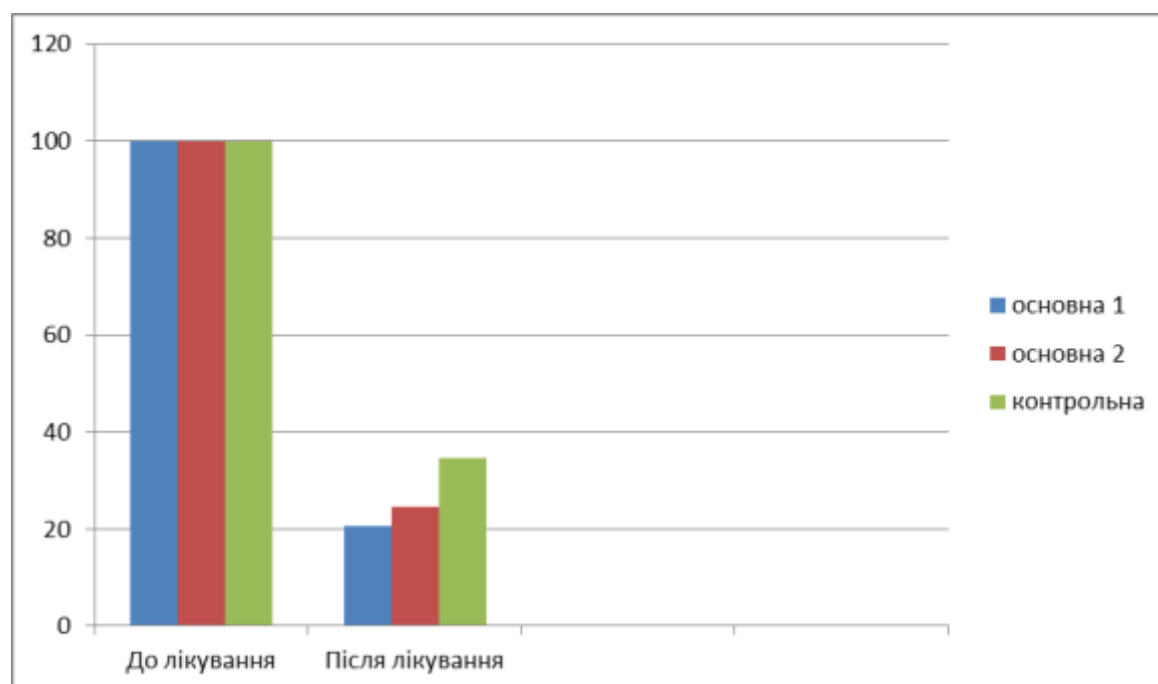


Рис. 8. Лікувальний патоморфоз (ОЧЖПТ до та після неад'ювантного лікування)

Враховуючи отримані усереднені статистичні дані, можна констатувати, що у хворих основних груп 1 та 2 спостерігався виражений патоморфоз та менша ОЧЖПТ, порівняно з аналогічними параметрами контрольної групи.

Таким чином, результати оцінки безпосередніх результатів свідчать про ефективність, перспективність та доцільність застосування методики ВАПХТ із використанням МТ при комплексному лікуванні хворих НРГЗ.

Визначення чистоти країв. Для пацієнок НРГЗ єдиною хірургічною опцією було виконання радикальної мастектомії без збереження шкіри та з обов'язковим дослідженням чистоти країв. Як свідчить власний досвід виконання понад 200 радикальних мастектомій у хворих НРГЗ з дослідженням країв резекції, пухлинні клітини виявлялися майже в третині зразків тканини грудної залози, що потребувало висічення країв та додаткових мобілізаційних прийомів (табл. 10).

Таблиця 10

Визначення чистоти країв постмастектомічної рани

Чистота постмастектомічного краю	Група хворих, n (%)			p
	основна 1	основна 2	контрольна	
Чистий край	43 (61,4 ± 4,75)	45 (64,28 ± 5,08)	40 (57,14 ± 4,18)	>0,05
Потреба в мобілізації	22 (31,4 ± 4,78)	19 (27,1 ± 4,81)	22 (31,4 ± 4,78)	>0,05
Разом	70 (100,0)	70 (100,0)	70 (100,0)	

Результати хірургічного лікування НРГЗ. Методом вибору оперативного втручання при НРГЗ є радикальна мастектомія з досягненням чистоти країв. Вимога досягати негативного краю резекції диктувала необхідність розширювати площу операційної рани, що призводило до збільшення післяопераційного дефекту. У випадках, коли зіставлення країв отриманих післяопераційних ран було неможливе навіть за широкої підшкірної мобілізації, нами були використані методи мобілізації ліпо-дермальних клаптів за Беком та Хайденхайном.

Більш ніж у половині випадків в додаткових мобілізаціях шкірних клаптів потреби не було. В інших випадках для пластики післяопераційного дефекту використовували просту мобілізацію (15–20 %), способи мобілізацій шкірного клаптя за Хандельхаймом та Беком (16–18 %), комбіновані способи шкірної пластики (7–11 %) (табл. 11, рис. 9).

Хірургічне лікування хворих на НРГЗ

Оперативне втручання	Група хворих, n (%)			p
	основна 1	основна 2	контрольна	
Мастектомія	43 (61,4 ± 5,82)	45 (64,3 ± 5,73)	40 (57,1 ± 5,91)	>0,05
Мастектомія з мобілізацією країв рани	11 (15,7 ± 4,35)	11 (15,7 ± 4,35)	14 (20,0 ± 4,78)	>0,05
Мастектомія з мобілізацією клаптів за Хандельхаймом	2 (2,9 ± 2,0)	1 (1,4 ± 1,36)	1 (1,4 ± 1,36)	>0,05
Мастектомія з мобілізацією клаптів за Беком	4 (5,7 ± 2,77)	5 (7,1 ± 3,07)	7 (10,0 ± 3,58)	>0,05
Мастектомія з одномоментною реконструкцією	1 (1,4 ± 1,36)	2 (2,9 ± 2,0)	–	>0,05
Мастектомія з комбінованою мобілізацією	5 (7,1 ± 3,07)	6 (8,6 ± 3,35)	8 (11,4 ± 3,8)	>0,05
Разом	70 (100,0)	70 (100,0)	70 (100,0)	

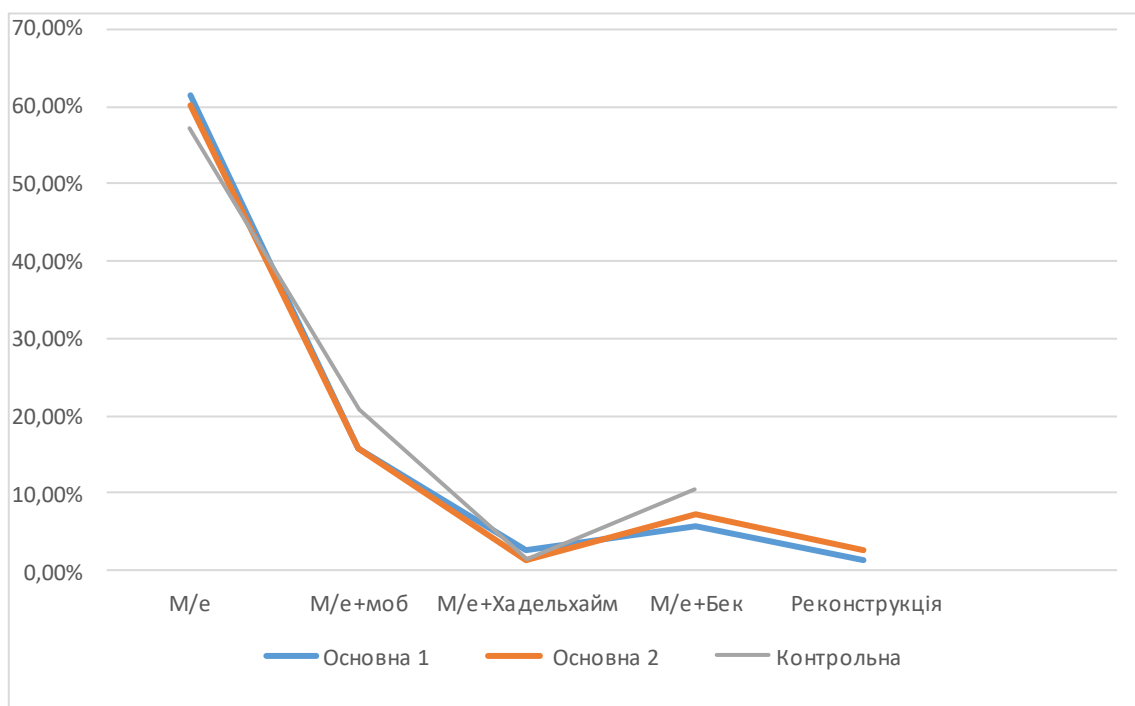


Рис. 9. Хірургічне лікування хворих НРГЗ

Динаміка безрецидивної виживаності. Вивчено та проаналізовано частоту і термін виникнення рецидивів після проведеного комплексного лікування на підставі аналізу історій хвороб та амбулаторних карт хворих, а також результатів їх об'єктивного та фізикального обстежень протягом всього спостереження.

Ми провели аналіз показника безрецидивної виживаності для усіх трьох груп дослідження. Порівнювали безрецидивну виживаність в 1-річній, 2-річній 3-річній, 4-річній та 5-річній терміни. Статистичну достовірність оцінювали в порівнянні основної групи 1 з контрольною (р1) та основної групи 2 з контрольною (р2). Якщо значення достовірності для р1 та р2 збігались, вказували лише одне значення р. Результати порівняння показника безрецидивної виживаності представлені у таблиці 12 та на рисунках 10, 11.

Таблиця 12

Безрецидивна виживаність хворих НРГЗ

Показник виживаності	Група хворих, n (%)			р
	основна 1	основна 2	контрольна	
1-річна	64 (91,4 ± 3,35)	63 (90,0 ± 3,59)	63 (90,0 ± 3,59)	> 0,05
2-річна	59 (84,3 ± 4,34)	58 (82,9 ± 4,5)	55 (78,6 ± 4,90)	> 0,05
3-річна	53 (75,7 ± 5,13)	50 (71,4 ± 5,40)	43 (61,4 ± 5,81)	p1 < 0,05 p2 > 0,05
4-річна	48 (68,6 ± 5,55)	44 (62,9 ± 5,77)	38 (54,3 ± 5,95)	p1 < 0,05 p2 > 0,05
5-річна	45 (64,3 ± 5,73)	42 (60,0 ± 5,86)	34 (48,6 ± 5,97)	< 0,05
Всього	70 (100,0)	70 (100,0)	70 (100,0)	

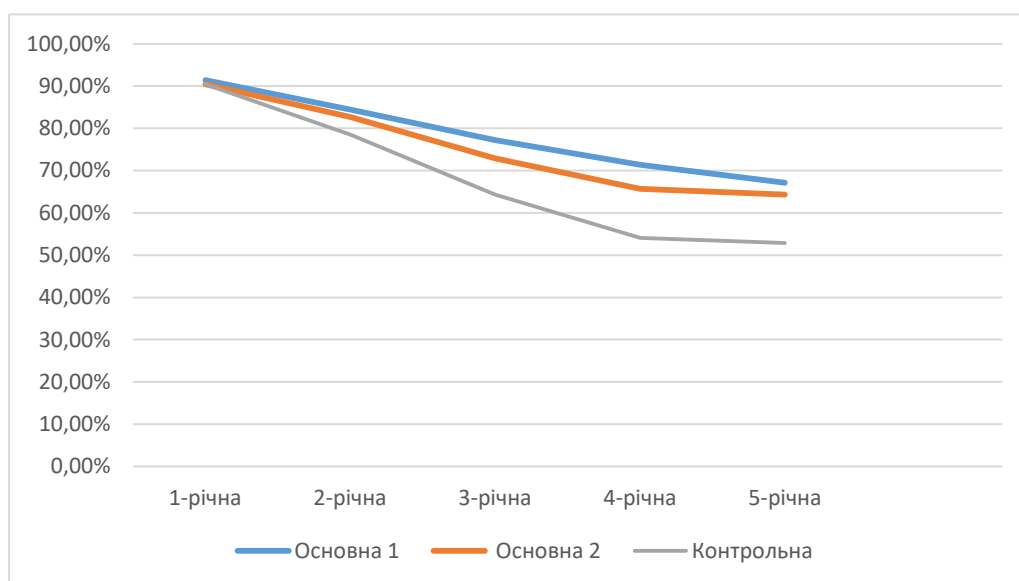


Рис. 10. Безрецидивна виживаність хворих НРГЗ

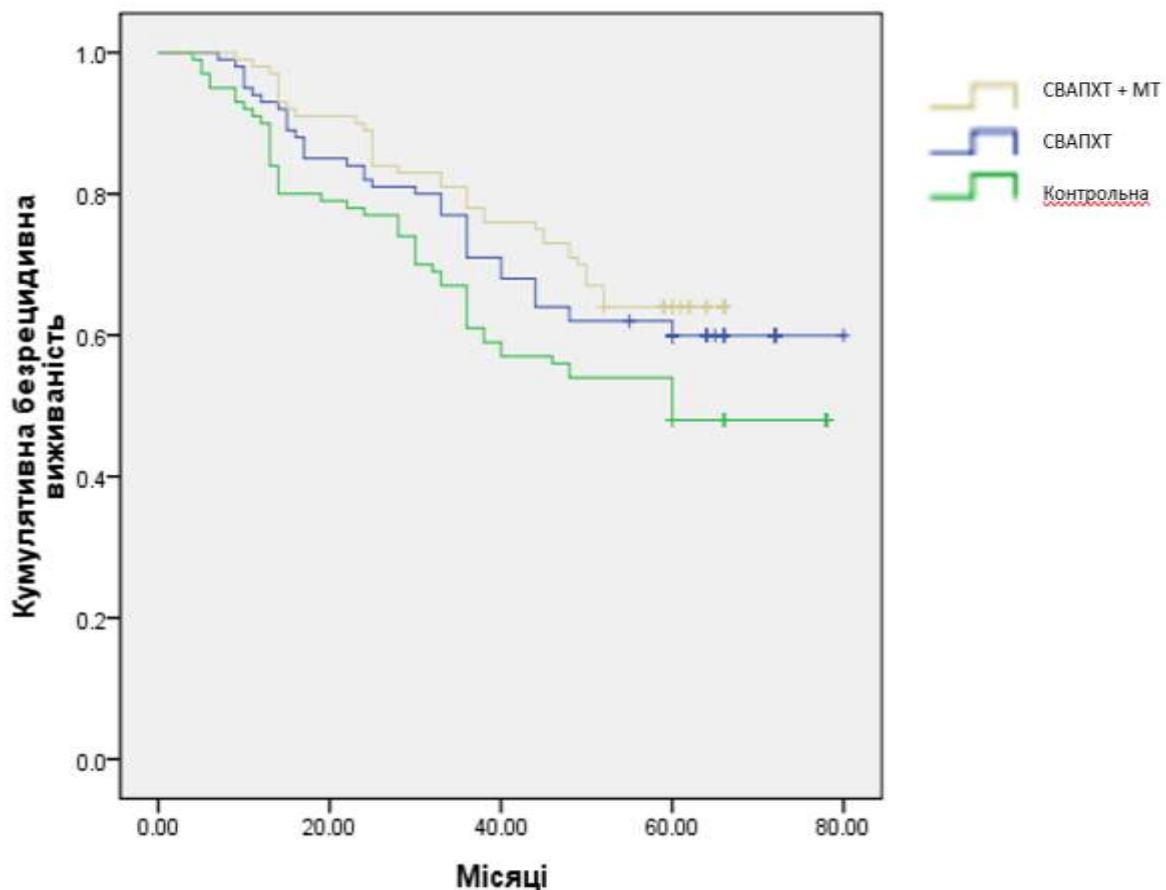


Рис. 11. 5-річна безрецидивна виживаність хворих НРГЗ

Безрецидивна виживаність хворих НРГЗ не мала суттєвих розбіжностей протягом дворічних спостережень. Починаючи з третього року, виникла тенденція зниження показника безрецидивної виживаності в контролі порівняно з основними групами. На 5-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника між основними та контрольною групами, що склало 64,3 % та 60,5 % проти 48,6 % ($p < 0,05$). Простежена тенденція підвищення показника безрецидивної виживаності в основній групі 1 порівняно з основною групою 2 (статистично не значима).

Динаміка загальної виживаності. Вивчено та проаналізовано загальну виживаність після проведеного комплексного лікування на підставі аналізу історій хвороб та амбулаторних карт хворих, а також результатів їх об'єктивного та фізикального обстеження протягом всього спостереження.

Ми провели аналіз показника загальної виживаності для усіх трьох груп дослідження. Порівнювали показник загальної виживаності в 1-річний, 2-річний, 3-річний, 4-річний та 5-річний терміни. Статистичну достовірність оцінювали в порівнянні основної групи 1 з контрольною (p_1) та основної групи 2 з контрольною (p_2). Якщо значення достовірності для p_1 та p_2 збігались, вказували лише одне значення p . Результати порівняння показника загальної виживаності представлені у вигляді таблиці 13, графіка та кривої Каплана-Мейєра (рис. 12, 13).

Загальна виживаність хворих НРГЗ

Показник виживаності	Група хворих, n (%)			p
	основна 1	основна 2	контрольна	
1-річна	68 (97,10 ± 2,0)	67 (95,7 ± 2,42)	67 (95,7 ± 2,42)	> 0,05
2-річна	63 (90,0 ± 3,59)	62 (88,6 ± 3,79)	59 (84,3 ± 4,34)	> 0,05
3-річна	58 (82,90 ± 4,5)	56 (80,0 ± 4,78)	52 (74,3 ± 5,22)	> 0,05
4-річна	54 (77,1 ± 5,02)	51 (72,9 ± 5,31)	43 (61,4 ± 5,81)	< 0,05
5-річна	49 (70,0 ± 5,48)	47 (67,1 ± 5,61)	40 (57,1 ± 5,91)	< 0,05
Всього	70 (100,0)	70 (100,0)	70 (100,0)	< 0,05

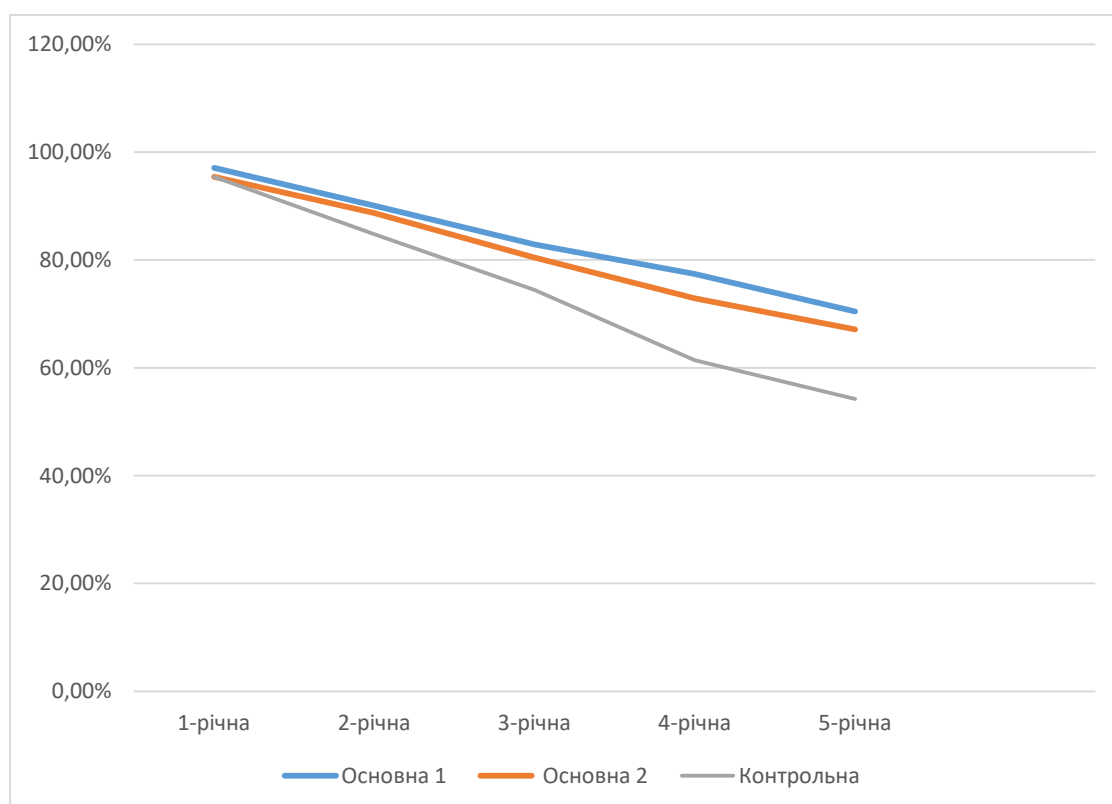


Рис. 12. Загальна виживаність хворих НРГЗ

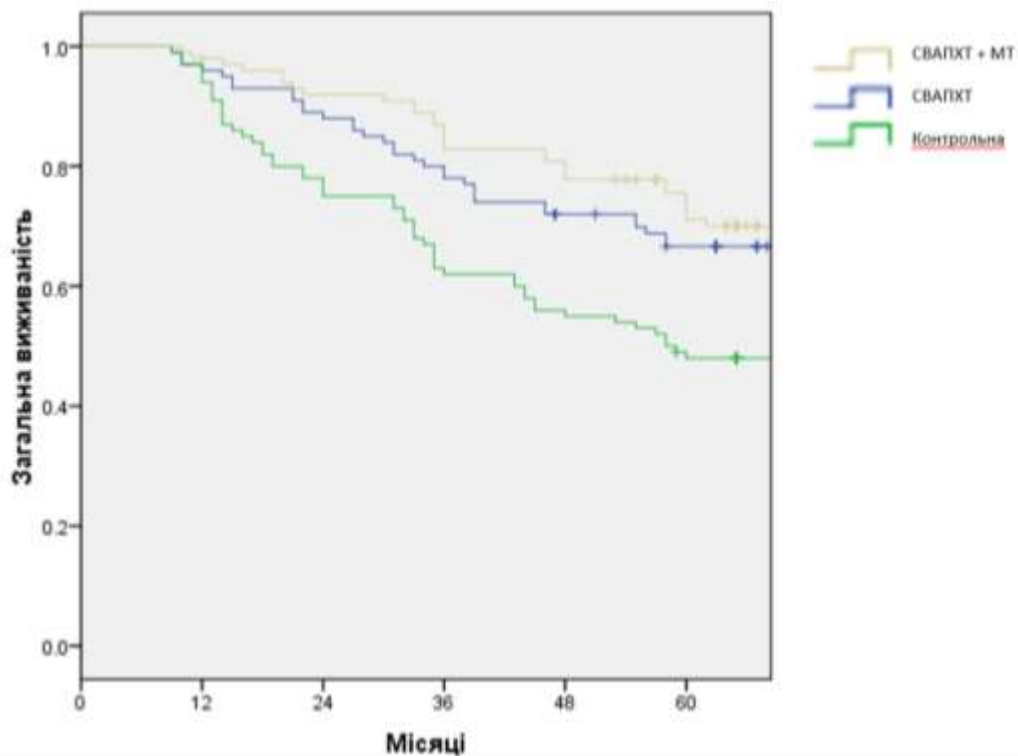


Рис. 13. 5-річна загальна виживаність хворих НРГЗ

Загальна виживаність хворих НРГЗ не мала суттєвих розбіжностей протягом періоду 3-річних спостережень. Починаючи з четвертого року, виникла тенденція зниження цього показника в контролі порівняно з основними групами. На 5-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника загальної виживаності між основними та контрольною групами, що склало 70,2 % та 67,1 % проти 54,1 % ($p < 0,05$). Також простежена тенденція підвищення показника загальної виживаності в основній групі 1 порівняно з основною групою 2 (статистично не значима).

Таким чином, при аналізі даних було виявлено, що рівень E-cadherin при НРГЗ достеменно перевищував аналогічний при МПРГЗ без набряку майже вдвічі; рівень RhoGTPase при НРГЗ перевищував аналогічний при МПРГЗ без явищ набряку більш ніж вдвічі; рівень p53 статистично достовірно для обох груп не відрізнявся.

Виявлено, що після проведеного лікування у хворих основної групи 1 зменшився розмір пухлин в середньому на $(30,12 \pm 2,23)$ мм, у хворих основної групи 2 – на $(28,3 \pm 3,21)$ мм, у контрольній групі – на $(21,35 \pm 2,32)$ мм. Зменшення явищ набряку більш ніж на 30 % в основній групі 1 констатовано в 81,38 % випадків, в основній групі 2 – у 75,71 %, у контрольній групі – в 71,2 % випадків.

Після лікування було оцінено динаміку регіонарних лімфатичних вузлів та відмічена їх регресія в усіх групах. Середня регресія ЛВ у хворих основної групи 1 склала $(43,08 \pm 5,91)$ %, у хворих основної групи 2 – $(39,9 \pm 5,85)$ %, у контрольній групі середня регресія ЛВ склала $(31,3 \pm 5,54)$ % ($p < 0,05$).

Виявлено, що об'єктивна відповідь пухлини (сума повної та часткової регресії) в основній групі 1 склала 58,56 %, основній групі 2 – 52,9 %, а в контрольній групі – 35,7 % ($p < 0,05$). Повну регресію пухлин зареєстровано у 12,85 % пацієток основної групи 1, у 10,0 % – основної групи 2 та у 4,28 % хворих контрольної групи ($p < 0,05$). Часткова регресія пухлини виявлена у 45,7 % хворої основної групи 1, у 42,9 % основної групи 2 та 31,4 % – контрольної групи ($p < 0,05$). Стабілізацію виявлено у 34,3 % пацієток основної групи 1, у 41,4 % пацієток основної групи 2 та у 52,9 % пацієток контрольної групи ($p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$). Прогресування пухлинного процесу виявлено у 7,1 % пацієток основної групи 1, у 5,7 % пацієток основної групи 2 та у 11,4 % пацієток контрольної групи ($p > 0,05$).

Обчислюючи ОЧЖПТ виявлено, що в основній групі 1 вона дорівнювала ($23,5 \pm 5,0$) %, в основній групі 2 – ($25,2 \pm 5,2$) %; у контрольній групі відсоток ОЧЖПТ ($33,6 \pm 5,6$) %; ($p > 0,05$).

При аналізі чистоти країв післяопераційної рани пухлинні клітини виявлялися майже в третині зразків тканини грудної залози, що потребувало висічення країв та додаткових мобілізаційних прийомів. Більш ніж у половині випадків в додаткових мобілізаціях шкірних клаптів потреби не було. В інших випадках для пластики післяопераційного дефекту використовували просту мобілізацію (15–20 %), способи мобілізацій шкірного клаптя за Хандельхаймом та Беком (16–18 %), комбіновані способи шкірної пластики (7–11 %).

Після проведення повного курсу лікування оцінювалася безрецидивна та загальна виживаність на визначені терміни. Безрецидивна виживаність хворих на НРГЗ не мала суттєвих розбіжностей протягом дворічних спостережень. Починаючи з третього року, виникла тенденція зниження показника без рецидивної виживаності в контролі порівняно з основними групами. На 5-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника між основними та контрольною групами – 64,3 % та 60,5 % проти 48,6 % ($p < 0,05$). Простежена тенденція підвищення показника безрецидивної виживаності в основній групі 1 порівняно з основною групою 2 (статистично не значима). Загальна виживаність хворих на НРГЗ не мала суттєвих розбіжностей протягом трирічних спостережень. Починаючи з четвертого року, виникла тенденція зниження показника безрецидивної виживаності в контролі порівняно з основними групами. На 5-му році спостереження виявилась достовірна різниця показника між основними та контрольною групами, що склало 70,2 % та 67,1 % проти 54,1 % ($p < 0,05$). Також простежена тенденція збільшення показника загальної виживаності в основній групі 1 порівняно з основною групою 2 (статистично не значима).

Таким чином, був розроблений новий метод лікування набрякових форм раку грудної залози, що передбачав проведення в неоад'ювантному режимі послідовних курсів внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з додаванням магнітотермії. Після оцінки результатів лікування проводилося оперативне втручання в обсязі радикальної мастектомії з дослідженням чистоти країв. При наявності елементів пухлини в краї резекції виконували висічення ураженого

краю та повторну мобілізацію країв. При неможливості закрити післяопераційний дефект методом простої мобілізації використовували способи мобілізації шкірно-жирових клаптів за Хандельхаймом та Беком. Оцінювали результати лікування за патогістологічними висновками, беручи до уваги досягнутий ОЧЖПТ. Після подальшого стандартного променевого лікування, що не відрізнялося в жодній з груп, на визначені терміни визначали безрецидивну та загальну виживаність. Наведені дані виявили перевагу в цих показниках у групах внутрішньоартеріальної ПХТ над контролем. Таким чином доведено переваги розробленого методу для лікування хворих НРГЗ, зроблено важливий крок до вирішення проблеми набрякового раку грудної залози в цілому.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми – покращення результатів комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози шляхом впровадження селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в комбінації з магнітотермією та наступним хірургічним лікуванням за розробленими методиками.

1. Вивчений вміст молекулярно-біологічних маркерів, асоційованих з НРГЗ. Встановлено, що при набрякових формах раку грудної залози рівень E-cadherin перевищував аналогічний показник для ненабрякових форм майже удвічі (92,5 % проти 55,4 %) ($p < 0,05$; RR=10,09); рівень RhoCGTPase – більш ніж удвічі (77,5 % проти 35 %) ($p < 0,05$; RR=6,39), а рівень p53 достовірно не відрізнявся (20,5 % проти 17,5 %) ($p < 0,05$; RR=1,18).

2. Розроблена методика комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози, при якій першим етапом проводилась внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія з препаратами групи таксанів із застосуванням магнітотермії або без неї.

3. Результати неoad'ювантного лікування виявили переваги лікування із застосуванням селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії та селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з магнітотермією порівняно з контрольною (системна поліхіміотерапія) за частотою об'єктивної відповіді (58,6 % та 52,9 % проти 35,7 % в контролі; $p < 0,05$) та лікувальним патоморфозом (об'ємна частка життєздатної пухлинної тканини 23,5 % та 25,2 % проти 33,6 % в контролі; $p > 0,05$). Не відзначено статистично значущих розбіжностей за цими показниками між основними групами 1 та 2, хоча в групі внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з магнітотермією була тенденція до кращих показників.

4. Досліджено, що майже третина пацієток потребувала повторного висічення країв рани, що є обґрунтуванням доцільності визначення чистоти країв при виконанні радикальних мастектомій при набрякових формах раку грудної залози.

5. Встановлено, що методом вибору оперативного втручання при набрякових формах раку грудної залози є радикальна мастектомія з досягненням чистоти країв. Більш ніж у половині випадків потреби у додаткових мобілізаціях шкірних клаптів не було. В інших випадках для пластики післяопераційного дефекту використовували просту мобілізацію (15–20 %), способи мобілізацій шкірного клаптя за Хандельхаймом та Беком (16–18 %), комбіновані способи шкірної пластики (7–11 %).

6. Встановлено достовірну перевагу показника 5-річної безрецидивної виживаності в основних групах над контролем (64,3 % та 60,5 % проти 48,6 %; $p < 0,05$). Відмічена тенденція до збільшення безрецидивної виживаності в основній групі з комбінацією внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії та магнітотермії проти основної групи тільки з внутрішньоартеріальною поліхіміотерапією.

7. Встановлено достовірну перевагу показника п'ятирічної загальної виживаності в основних групах над контролем (70,2 % та 67,1 % проти 54,1 %, $p < 0,05$). Відмічена тенденція до підвищення загальної виживаності в основній групі з комбінацією внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії та магнітотермії проти основної групи тільки з внутрішньоартеріальною поліхіміотерапією.

8. Розроблено алгоритм комплексного лікування набрякових форм раку грудної залози, при якому першим етапом проводився курс СВАПХТ (суперселективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія) на основі таксанів (з магнітотермією або без магнітотермії), після чого виконувалося оперативне втручання в обсязі радикальної мастектомії з дослідженням чистоти країв з наступним курсом опромінення за стандартами, що дозволило поліпшити результати лікування набрякових форм раку грудної залози.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. До планування комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози доцільно визначати не тільки стандартні для раку грудної залози маркери (PE, PP, Her2neu, Ki-67), але і маркери, специфічні для цієї форми раку грудної залози (RhoCGTPase, E-cadherin та p53).

2. При плануванні лікування хворих набряковими формами раку грудної залози доцільно визначити групи хворих з гіршим прогнозом (набрякова форма тричі негативного раку грудної залози, гіперекспресія RhoCGTPase, E-cadherin та p53), лікування яких розпочинати з внутрішньоартеріальною поліхіміотерапією в комбінації з магнітотермією.

3. При плануванні суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії необхідно проводити діагностичну ангіографію з метою визначення основного джерела живлення пухлини та можливості проведення адекватної катетеризації вибраної судини (судин).

4. У разі проведення суперселективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з магнітотермією доцільно максимально зменшити інтервал між процедурами, уникаючи невинуватих перерв.

5. При проведенні магнітотермії слід уникати перевищення температури на поверхні шкіри більш ніж на 4 °С.

6. При проведенні хірургічного лікування у хворих набряковими формами раку грудної залози необхідно оцінювати чистоту країв резекції при кожній мастектомії.

7. При оцінці лікувального патоморфозу при лікуванні набрякових форм раку грудної залози, поряд з оцінкою за RECIST 1.0, необхідно оцінювати динаміку набряку до та після лікування за допомогою шкали для невимірюваних вогнищ та спеціальних формул.

8. При відсутності солідного пухлинного утвору в грудній залозі (істинно набрякова форма) патогістологічну верифікацію діагнозу слід досягати шляхом пункції регіонарних лімфатичних вузлів, які майже завжди уражаються при набрякових формах раку грудної залози.

9. При плануванні хірургічного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози хірургічна бригада має досконало володіти навичками пластичної хірургії, оскільки існує вірогідність застосування її методів для переміщення шкірно-жирових клаптів при великих постмастектомічних дефектах.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ryspyaeva D, Lyashenko A, Dosenko I, Kostyba O, Koshyk O, Krotevych M, Smolanka I. Predictive factors of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. J BUON. 2020 Jan-Feb;25(1):168-75. (Особистий внесок: аналіз літератури, добір та обстеження пацієнтів, статистична обробка та узагальнення результатів, підготовка статті.)

2. Loboda A, Smolanka I Sr, Orel VE, Syvak L, Golovko T, Dosenko I, Lyashenko A, Smolanka I Jr, Dasyukevich O, Tarasenko T, Orel VB, Rykhalskyi A, Ganich O, Mokhonko O. Efficacy of Combination Neoadjuvant Chemotherapy and Regional Inductive Moderate Hyperthermia in the Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2020 Jan-Dec;19:1533033820963599. (Особистий внесок: аналіз літератури, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)

3. Ryspayeva DE, Smolanka II, Dudnichenko AS, Lyashenko AA, Grinevich YA, Gurianov VG, Koshubarova MV, Seleznev AA. Are CD44+/CD24-cells the assumed cancer stem cells in breast cancer? Exp Oncol. 2017 Sep;39(3):224-8. (Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)

4. Смоланка ІІ, Ляшенко АО, Лобода АД, Риспаєва ДЕ, Іванкова ОМ, Смоланка ІІ (мол.), Сидорчук ОІ. Особливості постмастектомічного синдрому у хворих набряковими формами раку грудної залози. Лікарська справа. 2020;1–2:30–5. (Особистий внесок: добір та аналіз літератури, обробка отриманих даних, подання результатів досліджень, написання та оформлення статті.)

5. Смоланка П, Ляшенко АО, Сидорчук ОІ. Особливості радикальних мастектомій при хірургічному лікуванні хворих із набряковим раком грудної залози. Укр. мед. часопис. 2020;2(3):1–3. (Особистий внесок: аналіз літератури та результатів власних досліджень, підготовка статті.)

6. Смоланка ІІІ, Іванкова ВС, Іванкова ОН, Ляшенко АА, Смоланка ІІІ (мл.). Оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии в комплексном лечении пациентов с первично-неоперабельным раком грудной железы. Евразийский онкол. журн. 2018;6(2):587–99. (Особистий внесок: планування дослідження, добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)

7. Смоланка П, Іванкова ОМ, Ігнат МВ, Лигирда ОФ, Ляшенко АО. Неоад'ювантна ендокринна терапія хворих на рак грудної залози пременопаузального віку. Огляд літератури та результати власних досліджень. Клін. онкологія. 2019;9(3):145–50. (Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, аналіз наукової літератури, узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)

8. Мотузюк ІМ, Сидорчук ОІ, Костюченко ЄВ, Ковтун НВ, Ляшенко АО. Досвід хірургічного лікування хворих на спадковий BRCA1/2-асоційований рак молочної залози. Онкологія. 2019;21(1):44–9. (Особистий внесок: огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, створення та підготовка статті.)

9. Ляшенко АО, Сидорчук ОІ. Набряковий рак грудної залози та мастит: особливості диференційної діагностики. Клін. онкологія. 2018;8(3):205–6. (Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті.)

10. Смоланка П, Ляшенко АО, Досенко ІВ, Лобода ОД, Іванкова ОМ, Супруненко ОА, Риспаєва ДЕ, Смоланка П (мол.). Комплексне лікування хворих на набряковий рак молочної залози з використанням селективної неоад'ювантної поліхіміотерапії. Онкологія. 2018;20(3):200–5. (Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)

11. Смоланка П, Ляшенко АО, Риспаєва ДЄ, Іванкова ОМ, Досенко ІВ. Можливості виконання органозберігаючих операцій при набрякових формах раку грудної залози. Клін. онкологія. 2017;2(26):18–20. (Особистий внесок: аналіз літератури та результатів власних досліджень, підготовка статті.)

12. Смоланка П (старший), Орел ВЕ, Досенко ІВ, Лобода АД, Риспаєва ДЕ, Супруненко ОА, Тарасова ТО, Ляшенко АО, Іванкова ОМ, Родзаєвський СО, Молід СО, Смоланка П (молодший). Безпосередні результати комбінації системно-селективної неоад'ювантної поліхіміотерапії та магнітотермії у комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений рак грудної залози. Клін. онкологія. 2017;4(28):36–41. (Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)

13. Супруненко АА, Солодянникова ОИ, Смоланка ИИ, Досенко ИВ, Ляшенко АА, Лобода АД, Иванкова ОН. Метод эндоваскулярного способа ингибции неоваскуляризации местно-распространенного рака грудной железы (состояние проблемы). Укр. радіол. журн. 2017;25(3):179–85. (Особистий внесок: участь у лікуванні хворих, аналіз наукової літератури, узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)

14. Смоланка П, Ляшенко АО, Досенко ІВ, Супруненко ОА, Иванкова ОМ, Молід СО. Набряковий рак грудної залози: клінічна картина, перебіг та лікування (огляд літератури та результати власних досліджень). Клин. онкология. 2016;1(21):28–31. (Особистий внесок: огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, створення та підготовка статті.)

15. Смоланка П, Ляшенко АО, Лобода АД, Досенко ІВ, Супруненко ОА, Лигирда ОФ, Иванкова ОМ, Молід СО, Сидорчук ОІ. Набрякові форми раку грудної залози: особливості хірургічної тактики. Клин. онкология. 2016;3(23):36–40. (Особистий внесок: аналіз літератури, добір та обстеження пацієнтів, статистична обробка та узагальнення результатів, підготовка статті.)

16. Смоланка П, Ляшенко АО, Сидорчук ОІ, Кротеви́ч МС, Досенко ІВ. Особливості оцінки ефективності неoad'ювантного лікування пацієнток із набряковими формами раку грудної залози. Клин. онкология. 2016;4(24):10–2. (Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)

17. Сидорчук ОІ, Мотузюк ІМ, Зайчук ВВ, Лобанова ОЄ, Ляшенко АО, Молід СО, Яценко КЮ, Верещако РІ. Метод дренивання ран після радикальних моделюючих операцій у хворих на рак молочної залози. Онкология. 2016;18(1):55–8. (Особистий внесок: лікування пацієнтів, узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, підготовка статті.)

18. Смоланка П, Мотузюк ІМ, Сидорчук ОІ, Костюченко ЄВ, Лигирда ОФ, Досенко ІВ, Лобода АД, Ляшенко АО, Молід СО. Місце ліпофілінгу в комплексному лікуванні хворих на рак грудної залози: історичні аспекти та власний досвід. Клин. онкология. 2015;3(19):40–4. (Особистий внесок дисертанта: добір, обстеження та лікування пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)

19. Супруненко АА, Солодянникова ОИ, Смоланка ИИ, Югринов ОГ, Досенко ИВ, Ляшенко АА, Новак ЕМ. Рентгеноэндоваскулярная технология в лечении местнораспространенного рака грудной железы. Евразийский онкол. журн. 2015;4(07):94–104. (Особистий внесок: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)

20. Смоланка П, Югринов ОГ, Досенко ІВ, Ляшенко АО, Супруненко ОА, Лобода АД. Безпосередні результати комплексного лікування хворих на місцево-поширений рак грудної залози із застосуванням системно-селективної неoad'ювантної поліхіміотерапії. Клин. онкология. 2013;1(9):44–7. (Особистий внесок: огляд літератури, аналіз та узагальнення результатів досліджень, обґрунтування висновків, створення та підготовка статті.)

21. Югринов ОГ, Смоланка ИИ, Супруненко АА, Досенко ИВ, Ляшенко АА. Неoadьювантная таргетная внутриартериальная химиотерапия местно-распространенного рака грудной железы (прецизионная технология). Клин. онкология. 2012;8(4):138–43. (Особистий внесок: аналіз літератури та результатів власних досліджень, підготовка статті.)
22. Смоланка П, Досенко ІВ, Югрінов ОГ, Супруненко ОА, Лигирда ОФ, Ляшенко АО, Лобода АД, Іванкова ОМ, винахідники; Національний інститут раку, патентовласник. Спосіб комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози. Патент України на корисну модель № 91638. 2014 лип. 13. (Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патенту.)
23. Смоланка П, Іванкова ВС, Іванкова ОМ, Лигирда ОФ, Досенко ІВ, Черниш ВО, Костриба ОІ, Ляшенко АО, винахідники; Національний інститут раку, патентовласник. Спосіб лікування хворих похилого віку на первинно неоперабельний рак молочної залози. Патент України на корисну модель № 112530. 2016 груд. 24. (Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патенту.)
24. Смоланка П, Досенко ІВ, Ляшенко АО, Іванкова ОМ, Лобода АД, Супруненко ОА, винахідники; Національний інститут раку, патентовласник. Спосіб неoad'ювантної терапії хворих на місцево поширений рак грудної залози. Патент України на корисну модель № 123371. 2018 лют. 4. (Особистий внесок: аналіз літератури, розробка методики, оформлення патенту.)
25. Смоланка П, Орел ВЕ, Досенко ІВ, Лобода АД, Ляшенко АО, Лигирда ОФ, Супруненко ОА, Смоланка П. Методика комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози з використанням системно-селективної неoad'ювантної поліхіміотерапії та магнітотермії : метод. рекомендації (31.16/146.16). Київ, 2016. 27 с.
26. Смоланка П, Орел ВЕ, Досенко ІВ, Ляшенко АО, Лобода АД, Супруненко ОА, Іванкова ОМ, Костриба ОІ, Смоланка П. Використання магнітотермії в комплексному лікуванні хворих на місцево поширений рак грудної залози : інформ. лист. Київ, 2016. 3 с.
27. Смоланка П, Скляр СЮ, Лобода АД, Костриба ОІ, Ляшенко АО, Іванкова ОМ. Посібник для пацієнтів, які отримують комплексне лікування з приводу раку грудної залози. Київ, 2014.
28. Смоланка ИИ, Ляшенко АА, Молид СА. Использование метода термoxимиотерапии в комплексном лечении отечно-инфильтративных форм рака грудной железы. В: XII з'їзд онкологів України; 2011 вер. 20–22; Судак. Клін. онкологія; 2011. с. 79–80.
29. Щепотін ІБ, Смоланка П, Мотузюк ІМ, Сидорчук ОІ, Ляшенко АО, Лигирда ОФ, Зайчук ВВ. Застосування складних комплексів аутологічних тканин на реконструктивно-відновлювальному етапі хірургічного лікування хворих на рак грудної залози. В: Матеріали V Міжнар. конф. Прогресс пластической и реконструктивной хирургии; 2012 квіт. 21–22; Київ. Хірургія України. 2012. с. 53.

30. Смоланка ИИ, Ляшенко АА, Досенко ИВ, Черныш ВО, Лобода АД. Непосредственные результаты лечения отечных форм рака молочной железы в зависимости от пути введения химиопрепаратов. В: VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ; 2012 сент. 5–7; Астана. Астана, 2012. с. 445.

31. Смоланка П, Югринов ОГ, Ляшенко АО. Комплексне лікування набрякових форм раку грудної залози з використанням селективної внутрішньоартеріальної ПХТ. В: II Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2013 квіт. 16–19; Київ. Київ, 2013:30.

32. Щепотін ІБ, Сидорчук ОІ, Мотузюк ІМ, Зайчук ВВ, Сидорчук РІ, Сидорчук ЛІ, Ляшенко АО, Молід СО. Концепція вибору оперативного втручання у хворих на рак грудної залози. В: Матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 75-річчю від дня народження проф. Ф. Г. Кулачека. Актуальні питання хірургії; 2013 чер. 21; Чернівці. Чернівці, 2013. с. 16–7.

33. Смоланка ИИ, Югринов ОГ, Ляшенко АА, Досенко ИВ, Супруненко АА, Кротевич МС. Опыт селективной неоадьювантной внутриартериальной полихимиотерапии в лечении больных отечными формами рака грудной железы. В: Матеріали I Таврійська школа з питань онкології. Актуальні питання діагностики і лікування онкологічних захворювань; 2013 серп. 29–30; Херсон. Херсон, 2013. с. 119–21.

34. Смоланка П, Іванкова ВС, Скляр СЮ, Іванкова ОМ, Ляшенко АО. Лікування первинно неоперабельних форм раку грудної залози. В: Матеріали III Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2014 жовт. 14–16; Київ. Київ, 2014. с. 40.

35. Смоланка ИИ, Досенко ИВ, Ляшенко АА, Молид СА. Пути повышения эффективности лечения отечных форм рака грудной железы. В: IV Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2015 квіт. 15–17; Київ. Київ, 2015. с. 29.

36. Супруненко АА, Смоланка ИИ, Новак ЕМ, Ляшенко АА, Досенко ИВ. Селективная полихимиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака грудной железы. В: IV Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2015 квіт. 15–17; Київ. Київ, 2015. с. 33.

37. Лобода АД, Смоланка П, Орел ВЕ, Досенко ИВ, Ляшенко АА, Супруненко ОА. Сучасні аспекти неоад'ювантної системно-селективної хіміотерапії з використанням магнітотермії у хворих на місцево-поширений рак грудної залози. В: VIII Міжнар. семінар студентів та молодих вчених, присвяч. Міжнародному дню боротьби з раком; 2017 лют. 3–4; Київ. Клин. онкология. 2016. с.92–3.

38. Смоланка ИИ, Ляшенко АА, Супруненко АА, Молид СА. Пути повышения эффективности лечения отечных форм рака грудной железы. В: XIII з'їзд онкологів та радіологів України; 2016 трав. 26–28; Київ. Укр. радіол. журн. 2016. с. 63–4.

39. Супруненко АА, Солодянникова ОІ, Смоланка ІІ, Досенко ІВ, Ляшенко АА. Рентгеноендоваскулярная технология в лечении местно распространенного рака грудной железы. В: IV Націон. конгрес з міжнар. участю. Радіологія в Україні; 2016 бер. 23–24; Київ. Радіол. вісник. 2016. с. 107.
40. Смоланка ІІ, Ляшенко АО, Іванкова ОМ. Нові підходи до лікування хворих набряковими формами раку грудної залози. В: VI Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2017 квіт. 25–27; Київ. Київ, 2017. с. 111–2.
41. Сидорчук ОІ, Мотузюк ІМ, Зайчук ВВ, Сидорчук РІ, Сидорчук ЛП, Ляшенко АО, Молід СО. Концепція вибору оперативного втручання у хворих на рак грудної залози. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. І Буковинський хірургічний форум; 2017 вер. 28–29; Чернівці. Чернівці, 2017. с. 48.
42. Супруненко ОА, Солодянникова ОІ, Смоланка ІІ, Досенко ІВ, Ляшенко АО, Лобода АД, Іванкова ОМ. Застосування рентгеноваскулярного методу в комплексному лікуванні місцево поширеного раку грудної залози. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Сучасні досягнення ядерної медицини; 2018 вер. 10–11; Чернівці. Радіол. вісник. 2018. с. 74–5.
43. Смоланка ІІ, Ляшенко АО, Досенко ІВ, Орел ВЕ, Лобода АД, Молід СО, Смоланка ІІ (мол.). Ефективність методу комбінованого лікування хворих набряковою формою раку грудної залози у ретроспективному аналізі 11 пацієнток. В: Х Ювілейний Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2019 квіт. 17–19; Київ. Київ, 2019. с. 119.
44. Смоланка ІІ, Ляшенко АО, Лобода АД, Іванкова ОМ, Досенко ІВ, Сидорчук ОІ. Ефективність методу комбінованого лікування хворих набряковою формою раку грудної залози у ретроспективному аналізі 22 пацієнток. В: XI Міжнар. мед. конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2020 вер. 16–18; Київ. Київ, 2020. с. 71.

АНОТАЦІЯ

Ляшенко А.О. Комплексне лікування хворих набряковими формами раку грудної залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Національний інститут раку, Київ, 2021.

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове вирішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми – покращення результатів комплексного лікування хворих набряковими формами раку грудної залози шляхом впровадження селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії в комбінації з магнітотермією та наступним хірургічним лікуванням за розробленими методиками.

Розроблена методика комплексного лікування НРГЗ, при якій першим етапом проводилась ВАПХТ з препаратами групи таксанів із застосуванням МТ або без. Результати неoad'ювантного лікування виявили переваги основних груп (селективна ВАПХТ та селективна ВАПХТ з МТ) порівняно з контрольною за частотою об'єктивної відповіді. Встановлено, що методом вибору оперативного втручання при НРГЗ є радикальна мастектомія з досягненням чистоти країв. Більш ніж в половині випадків у додаткових мобілізаціях шкірних клаптів потреби не було. В інших випадках для пластики післяопераційного дефекту використовували просту мобілізацію (15–20 %), способи мобілізацій шкірного клаптя за Хандельхаймом та Беком (16–18 %), комбіновані способи шкірної пластики (7–11 %). Встановлено достовірну перевагу показника 5-річної безрецидивної виживаності (64,3 % та 60,5 % проти 48,6 %, $p < 0,05$) та 5-річної загальної виживаності (70,2 % та 67,1 % проти 54,1 %, $p < 0,05$) в основних групах над контролем. Розроблено алгоритм комплексного лікування НРГЗ, при якому першим етапом проводився курс СВАПХТ на основі таксанів (з МТ або без), опісля – оперативне втручання в обсязі радикальної мастектомії з дослідженням чистоти країв з наступним курсом опромінення за стандартами, що дозволило поліпшити результати лікування НРГЗ.

Ключові слова: набряковий рак грудної залози, місцево-поширений рак грудної залози, внутрішньоартеріальна хіміотерапія, магнітотермія.

ABSTRACT

Lyashenko A.O. Complex treatment of patients with inflammatory breast cancer. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences on a specialty 14.01.07 «Oncology». – National Cancer Institute, Kyiv, 2021.

The dissertation presents a scientific a new solution to the problem relevant to modern medicine, in particular oncology – improving the results of complex treatment of patients with inflammatory breast cancer (IBC) by introducing superselective intra-arterial polychemotherapy in combination with magnetotherapy and subsequent surgical treatment according to developed methods.

The content of molecular biological markers associated with IBC was studied. A method of complex treatment of IBC was worked out, in which the first stage was intra-arterial polychemotherapy with taxane with or without magnetotherapy.

The results of neoadjuvant treatment revealed advantages of the main groups (superselective intra-arterial polychemotherapy and superselective intra-arterial polychemotherapy with magnetotherapy) in comparison with the control (objective response to treatment). It was found that almost a third of patients required re-excision of the wound edges to achieve a clean edge.

Radical mastectomy with the achievement of clean edges – the method of choice of surgical treatment of IBC. In more than half of the cases, there was no need for additional mobilization of skin flaps. In other cases, simple mobilization (15–20 %), mobilization according to Handelheim and Beck (16–18 %), and combined skin plasticity methods (7–11 %) were used for postoperative defect plastics.

There was a significant advantage of five-year recurrence-free survival in the main groups over control (64,3 % and 60,5 % vs. 48,6 %; $p < 0,05$).

There was a significant advantage of the five-year overall survival rate in the main groups over control (70,2 % and 67,1 % vs. 54,1 %; $p < 0,05$).

An algorithm for complex treatment of IBC was developed, in which the first stage was a course of taxan-based superselective intra-arterial polychemotherapy (with magnetotherapy or without magnetotherapy) followed by radical mastectomy with the achievement of clean edges with a subsequent course of radiotherapy according to standards, which improved the treatment results.

Key words: inflammatory breast cancer, locally advanced breast cancer, intra-arterial chemotherapy, magnetotherapy

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

PCNA – ядерний антиген проліферуючих клітин

SPF – фракція клітин S-фази

ВАПХТ – внутрішньоартеріальна полі хіміотерапія

КТ – комп'ютерна томографія

МПРГЗ – місцево-поширений рак грудної залози

МТ – магнітотермія

НАПХТ – неоад'ювантна поліхіміотерапія

НРГЗ – набрякова форма раку грудної залози

ОЧЖПТ – об'ємна частка життєздатної пухлинної тканини

ПГЗ – патогістологічне заключення

ПХТ – поліхіміотерапія

РГЗ – рак грудної залози

РЕ – рецептор естрогену

РЛВ – регіонарний лімфатичний вузол

РП – рецептор прогестерону

СВАПХТ – суперселективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія