

© І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр, І.В. Досенко, Т.О. Тарасова, А.Д. Лобода, 2012

УДК 618.19-616-006.6

І.І. СМОЛАНКА, С.Ю. СКЛЯР, І.В. ДОСЕНКО, Т.О. ТАРАСОВА, А.Д. ЛОБОДА

*Національний інститут раку, відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Київ*

## БЕЗПОСЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РАДІОЧАСТОТНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ

Проведено дослідження ефективності використання радіочастотної гіпертермії в неoad'ювантному режимі при лікуванні хворих на місцево поширені форми раку грудної залози. Результати дослідження оцінювались за критеріями RECIST та при вивченні лікувального патоморфозу. Визначено, що поєднання гіпертермії зі стандартними методами неoad'ювантного лікування хворих на рак грудної залози дозволило на 13,4 % збільшити відсоток проведення органозберігаючих операцій та у 14,5 % хворих провести відновні операції, завдяки збільшенню кількості випадків часткової регресії пухлини на 13,3 % та регресії метастатичних лімфовузлів на 14,9 %.

**Ключові слова:** рак грудної залози, гіпертермія, термoxіміотерапія, комплексне лікування, неoad'ювантна поліхіміотерапія, органозберігаючі операції, якість життя хворих

**Вступ.** Рак грудної залози (РГЗ) стабільно займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок України та світу і залишається актуальною проблемою сучасної онкології. Згідно з бюлетнем Національного канцер-ресстру 2009-2010 рр. захворюваність на РГЗ в Україні склала 65,6, а летальність – 31,7 випадку на 100 тисяч жіночого населення [3].

Останнім часом у клінічній онкології велике значення приділяється якості життя пацієнток після проведеного комплексного лікування, яке напряму залежить від ефективності останнього. Тому сьогодні особливий інтерес приділяється комплексу протипухлинних системних заходів із застосуванням неoad'ювантною поліхіміотерапії (НПХТ) для покращення результатів лікування та збільшення кількості радикальних органозберігаючих операцій та можливості проведення реконструктивних операцій. Все більшого розповсюдження набувають фактори, що модифікують ПХТ, чим посилюють цитостатичну дію хіміопрепаратів та сприяють збільшенню ефективності лікування [5].

Історія використання гіпертермії в онкології складає більше 40 років, але систематизований характер вона набула у 90-х роках ХХ століття. Так, у 1999 р. на Європейській конференції по гіпертермічній онкології в Роттердамі (Голландія) були представлені результати десяти досліджень по ефективності комбінованого гіпертермічного та хіміотерапевтичного лікування ряду пухлин, включаючи рак грудної залози. Протягом останніх років радіочастотна гіпертермія (РГТ) стала загальноновизнаним і досить широко поширеним методом підвищення ефективності лікування пухлин. РГТ застосовується безпосередньо під час або після проведення хіміо- та променевого лікування при резистентних формах злоякісних новоутворень [4, 7]. Не є винятком і застосування РГТ як

компонента неoad'ювантного метода лікування хворих на МП РГЗ [5].

В експериментальних дослідженнях доведено, що для злоякісних пухлин характерна тенденція до зниження швидкості кровотоку, що частково пов'язано зі змінами форми кровоносних судин у пухлині, їх вигинами, звуженнями та розширеннями [6]. Це призводить до суттєвого зниження інтерстиціального тиску рідин, чим погіршує транспорт хіміопрепарата до злоякісних клітин [4].

Відомо, що при температурах 38 – 42<sup>0</sup>С в тканинах організму підвищується мікроциркуляція біологічних рідин, тому поряд із достатньо широким використанням класичної РГТ (t підвищується до 42–46<sup>0</sup>С) як синергетичний гіпертермічний фактор нагріву пухлин почали застосовувати і помірну фізіологічну РГТ – магнітотермію (індуктотермію). В останньому випадку внаслідок дії електромагнітного поля (ЕМП) ініціюється не лише помірний тепловий фактор впливу, а й дія магнітного компонента [8]. У дослідженні використовується просторово неоднорідне магнітне поле, яке ініціює орієнтацію іонів та диполів біологічних тканин переважно у напрямку градієнтів ізоліній просторово неоднорідного поля вздовж електрично поляризованих міжклітинних місточків та тубулінових мікротрубочок злоякісних клітин на стадії поділу. Цей ефект селективно пришвидшує активний транспорт препаратів через мембрану в середину злоякісної клітини. Внаслідок цього підсилюється руйнування цитоскелету та органoїдів, зростає вірогідність селективної загибелі злоякісних клітин [9, 10].

Раніше проведені дослідження на резистентних експериментальних моделях пухлин до препаратів доксорубіцину та цисплатину показали, що РГТ, внаслідок опромінення неоднорідними електромагнітним полем (ЕМП), більш суттєво знижує резистентність пухлин. Проте клінічні аспекти РГТ при

лікуванні хворих на РГЗ ще не були вивчені, ефективність гіпертермії в онкології досліджена недостатньо. Враховуючи значну розповсюдженість хіміорезистентних форм пухлин та обмежену кількість робіт, присвячених застосуванню РГТ, при лікуванні РГЗ було проведено дослідження по визначенню доцільності її застосування як модифікатора цитостатичної дії ПХТ.

**Мета дослідження.** Вивчити підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих на рак грудної залози шляхом розробки та оптимізації методик лікування, спрямованих на збереження органу.

**Матеріали та методи.** У роботі проаналізовані безпосередні результати комплексного лікування 127 хворих на місцево поширений (МП) РГЗ ІІБ – ІІІА стадії. Вік хворих, що були включені у дослідження, коливався від 29 до 65 років. Основна

група досліджених (63 пацієнтки) складалася з хворих на МП РГЗ, при комплексному лікуванні яких у неoad'ювантному режимі застосовували ПХТ на фоні РГТ. Контрольна група (64 пацієнтки) отримувала комплексне лікування з НПХТ у стандартному режимі. У всіх хворих діагноз був верифікований методом тонкогільної біопсії або трепан-біопсії.

Кожній хворій проводилося стандартне клініко-лабораторне обстеження, рентгенологічні дослідження – мамографія в прямій та боковій проекціях, аксилографія, комплексне УЗД грудної залози та ділянкових лімфатичних вузлів (ЛВ), комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини, малого тазу. Розподіл хворих на РГЗ залежно від стадії захворювання був однорідним в обох групах, представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на рак грудної залози в залежності від стадії захворювання

Стадія захворювання	Основна група n, (%)	Контрольна група n, (%)	p
ІІВ (T2-3N0-1M0)	40 (63,5±6,1)	43 (67,2±5,9)	p>0,05
ІІІА (T2-3N1-2M0)	23 (36,5±6,1)	21 (32,8±5,9)	p>0,05
Всього	63 (100,0)	64 (100,0)	

В дослідження включалися хворі на РГЗ ІІВ (T2-3N0-1M0) та ІІІА (T2-3N1-2M0) стадії захворювання, що відносяться до місцево поширених форм захворювання, при яких раніше органозберігаючі та реконструктивно-відновні операції не проводилися, а виконувалися розширені мастектомії, що значно погіршувало якість життя пацієнтів.

За гістологічною структурою частіше траплялася інфільтруюча часточкова карцинома: в основній групі – у 35 хворих (55,6±6,3 %), в контрольній – у 37 (57,8±6,2 %), (P>0,05). Інфільтруюча протокова карцинома в основній групі діагностована у 15 пацієнток (23,8±5,4 %), в контрольній – у 16 (25,0±5,4%), (P>0,05). Медулярна карцинома виявлена у 5 (7,9±3,4%) хворих основної та у 5 (7,8±3,4 %) хворих контрольної груп, (P>0,05), слизова карцинома – у 4 (6,3±3,1%) хворих основної та у 6 (9,4±3,6%) хворих контрольної груп (P>0,05). У 4 хворих основної групи (6,3±3,1%) гістологічна структура пухлини в ГЗ залишилась не визначеною у зв'язку з майже повною регресією після проведеного до операції лікування. Різниця відсотків хворих за різними морфологічними типами пухлин в обох досліджуваних групах була не достовірною.

Після встановлення та верифікації діагнозу всі хворі рандомізовані на дві групи: хворі контрольної групи отримали чотири курси НПХТ за схемою FAC (циклофосфамід 500 мг/м<sup>2</sup>, флуорурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>) з інтервалом у 3 тижні. Хворим основної групи проводили

чотири курси НПХТ за схемою FAC з інтервалом у 3 тижні, але на фоні РГТ, яка проводилася за допомогою апарату вітчизняного виробництва «Магнітерм» фірми «Радмір» (Україна, свідоцтво про реєстрацію № 7714/2008 від 11 квітня 2008 року) (рис. 1).



Рис. 1. Апарат «Магнітерм» фірми «Радмір»

Після повного клінічного обстеження хворим на РГЗ основної групи спочатку проводилося внутрішньовенне введення хіміопрепаратів за схемою FAS, після якого безпосередньо проводився сеанс РГТ. При проведенні сеансу РГТ аплікатор апарату «Мангітерм» розташовували у ділянці пухлини,

сеанс проводили при вихідній потужності апарата 65 Вт протягом 30 хвилин. Під час сеансу РГТ підвищення температури шкіри у зоні дії ЕМП не перевищувало 4 °С. На рисунку 2 приведена типова укладка хворої на РГЗ під час проведення сеансу РГТ.

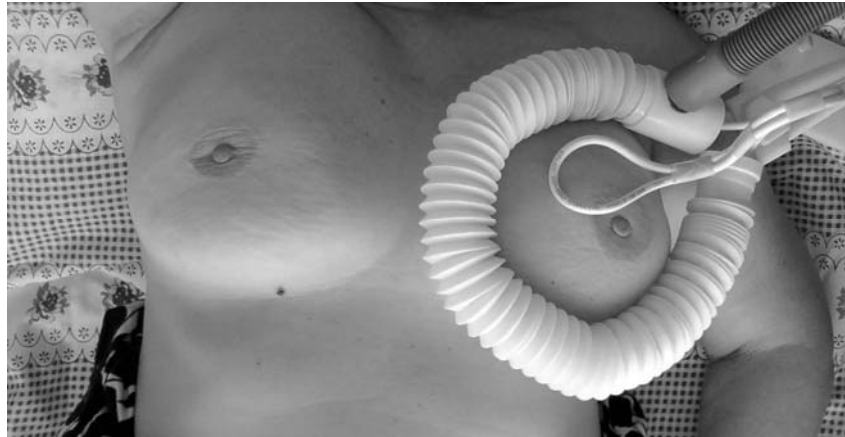


Рис. 2. Типова укладка хворої на РГЗ під час проведення сеансу РГТ

З метою оцінки ефективності НПХТ та оптимізації ультразвукових досліджень (УЗД) хворих на МП РГЗ із використанням апарату «Мангітерм» всім хворим проводили комплексне ультразвукове дослідження ГЗ і ділянкових ЛВ. Для оцінки зміни інтенсивності кровотоку у пухлині після проведення сеансу РГТ проводили імпульсну доплерографію. УЗД проводили на цифровому доплеровському ультразвуковому діагностичному комплексі «ULTIMA» (Радмір, Україна) в масштабі реального часу. Під час дослідження вимірювали параметри кровотоку навколо пухлини. Дослідження проводили в два етапи. Перший етап обстеження включав безпосередні дослідження до початку проведення лікування, другий проводили після закінчення сеансу РГТ.

Через 3 тижні після останнього курсу ПХТ проводили маммографічне та УЗ дослідження ГЗ та ділянкових ЛВ з метою аналізу результатів лікування хворих обох груп, після чого проводили радикальне оперативне втручання та подальше ад'ювантне лікування згідно з рекомендаціями стандартів лікування МОЗ України. Оцінка ефективності НПХТ проводилася за критеріями RECIST з використанням маммографії у фронтальній та сагітальній проекціях та ультразвукового дослідження, в залежності від відсотку регресії пухлини оцінювалися параметри – повна, часткова регресія, стабілізація процесу або прогресування. Обсяг оперативного втручання обирали на підставі отриманих даних клінічної ефективності передопераційної терапії з урахуванням результатів інтраопераційного визначення меж резекції (проведення експрес-біопсії країв резекції під час операції). У випадках стабілізації чи прогресування хвороби пацієнтам була виконана мастектомія за Маденом з або без одномоментної реконструкції грудної залози. У випадках повної чи часткової регре-

сії пухлини та досягненні чистоти меж резекції, пацієнткам була виконана органозберігаюча операція (ОЗО) – квадрантектomia з ділянковою лімфодисекцією, або (при розташуванні пухлини в центральному квадранті чи наявності мультицентричних вогнищ мікрокальцинатів) – підшкірна мастектомія з одномоментним ендopротезуванням. Хворим, у яких інтраопераційно не було досягнуто чистоти меж резекції, виконували мастектомію за Маденом або підшкірну мастектомію з одномоментним ендopротезуванням.

Після операції з метою оцінки проведеного передопераційного лікування в обох досліджених групах вивчався лікувальний патоморфоз (комплекс деструктивних порушень паренхіми та строми пухлини під дією передопераційної протипухлинної терапії), який визначається з метою оцінки ефективності певного виду неoad'ювантної терапії. Така оцінка має суттєве значення для оптимізації схем подальшого ад'ювантного лікування. Вивчення лікувального патоморфозу дає об'єктивну оцінку пошкодження пухлини, видаленої після специфічного протипухлинного лікування, що відображається достовірно-кількісними ознаками, а саме зростанням об'єму девіталізованої пухлинної паренхіми, збільшенням об'ємної частки строми та некротів як углиб, так і вздовж.

Особливо актуальною проблемою клінічної онкології стає морфологічна оцінка чутливості пухлини до неoad'ювантної терапії, яка визначається при аналізі операційного матеріалу видалених пухлин та відображається у зміні об'ємної частки життєздатної пухлинної тканини (ОЧЖПТ) при лікувальному патоморфозі. З точки зору морфологічної онкології доцільність передопераційної терапії полягає в досягненні структурних пошкоджень пухлинних клітин, завдяки чому гальмуєть-

ся пухлинний ріст і зменшується проліферативний та інвазивний потенціал агресивного пула пухлин, що сприяє зниженню рецидивного та метастатичного ризику в післяопераційному періоді.

В нашому дослідженні оцінка терапевтичного патоморфозу проводилася за допомогою методу гістостереометрії з використанням окулярної тест-сітки Автанділова [1]. Після операції у кожної хворої в обох групах проводилась кількісно-якісна оцінка терапевтичного патоморфозу пухлин, індукованих передопераційною протипухлинною терапією з метою оцінки проведеного лікування та корекції подальшого протипухлинного лікування. Гістологічні препарати виготовляли з тканин центральної, проміжної та периферійної зон пухлини після дії на неї ПХТ. 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 під 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, використовувалася шкала оцінки лікувального патоморфозу за операційним матеріалом [2].

Аналіз безпосередніх результатів проведеного лікування базувався на клінічних, рентгенологічних RECIST-критеріях (Response evaluation criteria in solid tumor) та морфологічних даних. Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою *t*-критерію Стьюдента, використовуючи комп'ютерну програму Statistica 6.0 з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини за критерієм Колмогорова-Смірнова. Статистичну обробку даних також проводили в MS Excel 7.0, використовуючи функції описової статистики та двовибірковий

*t*-тест з різними дисперсіями для визначення вірогідності випадкових розбіжностей (*P*).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Безпосередні результати лікування оцінювали у 127 хворих на МП РГЗ через 3 тижні після закінчення НПХТ. Всі пацієнтки досліджуваної групи приймали курси НПХТ у визначений строк, перерв у лікуванні не було. При аналізі показників гематологічної токсичності та зміни функції печінки та нирок у досліджуваних не виявлено вірогідних відмінностей між основною та контрольною групами хворих. Виявлені зміни показників гемопоезу, функції печінки не були лімітуючими факторами для застосування поряд з класичною схемою ФАС схеми ФАС з сеансами РГТ при проведенні неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ.

За даними клініко-рентгенологічного дослідження повна регресія (ПР) пухлин характеризувалась зменшенням її розмірів до встановлення нормальної зональної анатомії, однорідністю УЗ сигналу. Набряк та інфільтрація шкіри, кровоносна мережа пухлин протягом лікування повністю зникли. ПР пухлин виявлено у 4 (6,3±3,1%) пацієнток основної групи та у 2 (3,1±2,2%) хворих контрольної групи (*p*>0,05).

При частковій регресії (ЧР) відзначали зменшення пухлини більше ніж на 30 % у порівнянні з початковими даними, відбувалася її структурна перебудова, але ще залишалися гіпоехогенні ділянки, відзначалося зменшення розмірів ЛВ. ЧР пухлини виявлена у 31 (49,2±6,3 %) хворої основної групи, та у 23 (35,9±6,0%) – контрольної (*p*<0,05). Стабілізацію процесу виявлено у 24 (38,1±6,1%) пацієнток основної групи та у 35 (54,7±6,2%) – контрольної (*p*<0,05). Прогресування пухлинного процесу виявлене у 4 пацієнток (6,3±3,1 %) основної та у 5 (7,8±3,4 %) – контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Безпосередні результати лікування хворих на рак грудної залози за критеріями RECIST

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST)	Основна група n (%)	Контрольна група n (%)	<i>p</i>
Повна регресія	4 (6,3±3,1)	2 (3,1±2,2)	<i>p</i> >0,05
Часткова регресія	31 (49,2±6,3)	23 (35,9±6,0)	<i>p</i> <0,05
Стабілізація процесу	24 (38,1±6,1)	35 (54,7±6,2)	<i>p</i> <0,05
Прогресування процесу	4 (6,3±3,1)	5 (7,8±3,4)	<i>p</i> >0,05
Всього	63 (100%)	64 (100%)	

Регресію метастатично уражених ділянкових ЛВ виявили у 35 пацієнток (55,6±6,3%) основної групи та у 26 хворих (40,6±6,1 %) контрольної групи (*P*<0,05).

Після аналізу відповіді на неoad'ювантне лікування проводилося оперативне втручання. При позитивному ефекті лікування можливим було проведення органозберігаючого лікування, при стабілізації проце-

су – переважно проводились мастектомії за Маденом, при прогресуванні – більш розширені операції.

ОЗО були виконані у 37 хворих (58,7±6,2%) основної групи, в контрольній групі – у 29 хворих (45,3±6,2%), (*p*<0,05). Реконструкція TRAM-клаптем виконана у 5 (7,9±3,4%) хворих основної групи та у 3 (4,7±2,6 %) пацієнток у контролі (*p*>0,05). Підшкірна

мастектомія з одночасним ендопротезуванням виконана у 12 (19,0±4,9 %) хворих основної групи та у 5 (7,8±3,4%) пацієнток контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих безпосередніх результатів лікування хворих на МП РГЗ за розробленим методом із використанням УЗ-доплера свідчив, що в ГЗ після закінчення сеансу РГТ максимальна систолічна швидкість внутрішньопухлинного кровотоку в невеликих судинах збільшувалась у середньому на 94 %. Максимальна діастолічна швидкість також мала тенденцію до збільшення.

Вивчення особливостей патоморфозу дозволило визначити глибину та характер змін у новоутворенні під впливом різних схем НПХТ, оцінити її спрямованість. Визначено, що пухлини хворих на МП РГЗ в основній групі, які отримували НПХТ за традиційними схемами із застосуванням РГТ, ОЧЖПТ складала 24,4±0,2 %. В контрольній групі хворих, які отримували НПХТ за традиційними схемами, значення ОЧЖПТ складала 30,4±0,25 %.

Результати проведених спостережень визначають наявність більшого пошкоджуючого ефекту НПХТ при застосуванні РГТ та про доцільність використання даного методу лікування, про що свідчить достовірне зменшення об'ємної частки пухлинного компонента. Морфологічний аналіз гістопрепаратів операційного матеріалу хворих на МП РГЗ 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 спостерігалася зміна величини та форми пухлинних клітин, набряк цитоплазми, стирання меж між пухлинними клітинами, збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, порушення клітинної полярності, розростання зрілої грубоволокнистої фіброзної тканини, яка заміщала некротизовану пухлину. Виявлялося різке потовщення та склероз стінок судин різного калібру з явищами гіалінозу, а

також повна облітерація їх просвіту, в жировій клітковині траплялися крововиливи, незначні за площею та об'ємом та повнокрів'я судин.

Після проведення НПХТ із застосуванням РГТ чітко виявлявся взаємозв'язок між порушенням мікроциркуляції в тканині пухлини та її пошкодженням, мали місце спонтанні деструктивні зміни в пухлинах, які займали до 30% площі неоплазми, наростала чисельність патологічних мітозів та фігур апоптозу.

Враховуючи отримані усереднені статистичні дані, можна констатувати, що у хворих після модифікованої ПХТ (НПХТ за традиційними схемами із застосуванням РГТ) спостерігався більш виражений патоморфоз та найменший ОЧЖПТ, а також суттєва клітинна інфільтрація строми, яка є сприятливим прогностичним фактором (рис. 3); параметри оцінки характеру та ступеня запальної реакції в залишковій пухлині (осередкова або дифузна) дозволяли чітко відобразити стан захисних сил організму. Також мало місце відокремлення агресивного пула зі зниженням його проліферативного, інвазивного та метастатичного потенціалу, що важливо для зниження частоти виникнення та розповсюдження післяопераційної пухлинної дисемінації клітин імплантаційним, гематогенним та лімфогенним шляхом. У пухлині відбувалися зміни паренхіматоно-стромального співвідношення в бік строми (рис. 4), тромбування судинного русла запобігало дисемінації пухлинних клітин та знижувало ризик метастазування в післяопераційному періоді, а також у віддалені строки після лікування (рис. 5). Ці результати свідчать про ефективність та перспективність даного методу лікування для хворих МП РГЗ. Виразеність лікувального патоморфозу в пухлині, що був індукований неoad'ювантною терапією, є важливим прогностичним фактором рецидивування. Відомо, що хворі з незначним лікувальним патоморфозом пухлини мають поганий прогноз, виникає велика імовірність розвитку віддалених метастазів.

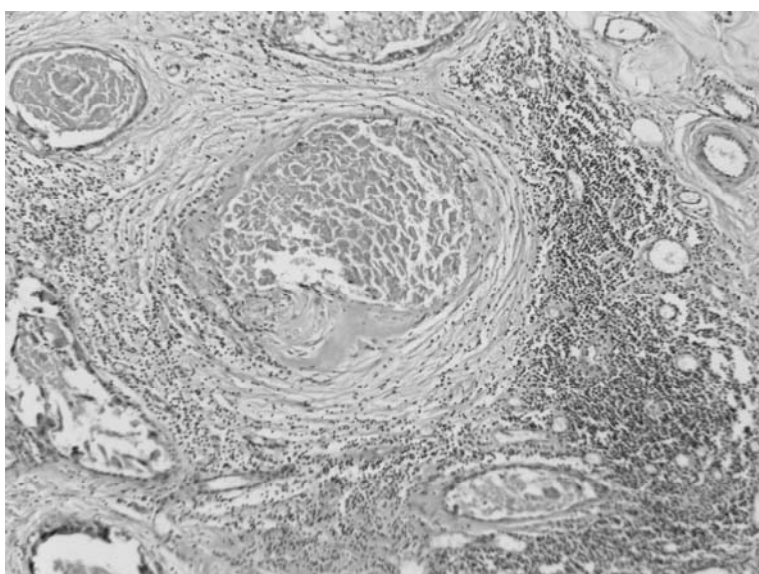


Рис. 3. Інвазивна карцинома після модифікованої НПХТ. В стромі пухлини перидуктальна круглоклітинна інфільтрація, мікротромбоз, крововиливи, ангіоматоз, гіаліноз судин, склероз, масивний некроз пухлини. Виразений лікувальний патоморфоз. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення  $\times 100$ .

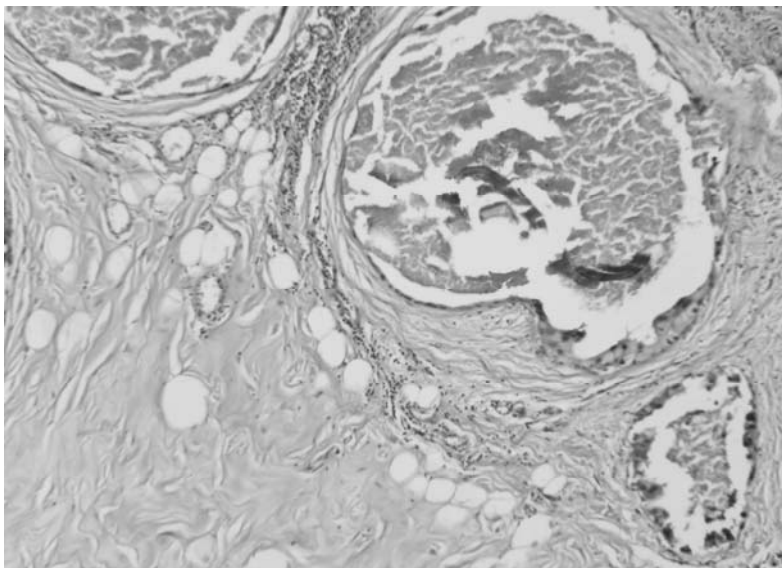


Рис.4. Інвазивна карцинома після модифікованої НПХТ. В пухлині кістоутворення, виражений склероз, фіброз, некроз. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x100.

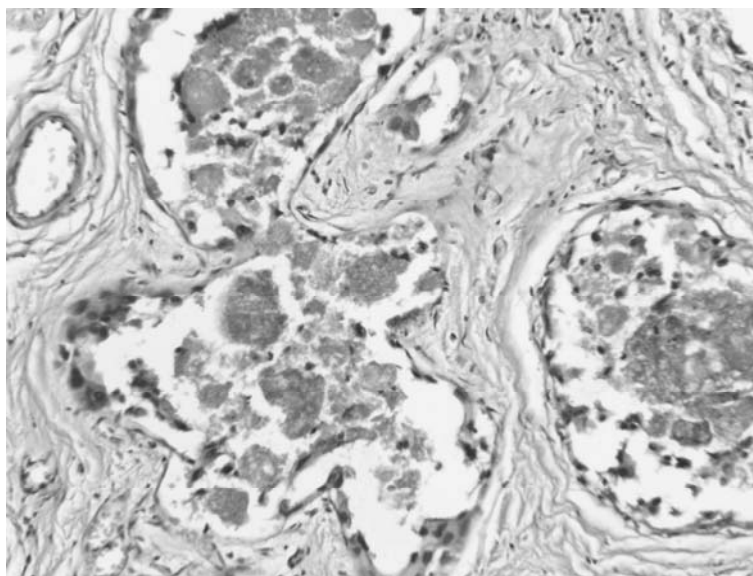


Рис. 5. Інвазивна карцинома після НПХТ без модифікації. В пухлині мікротромбоз, сладж-феномен, крововиливи, гемосидероз, склероз. Забарвлення: гематоксилін-еозин, збільшення x200.

На виникнення рецидиву впливає відстань від краю пухлини до місця резекції та об'ємна частка життєздатної пухлинної тканини. Хворі з високим ризиком рецидиву та метастазування можуть бути ідентифіковані на ранніх етапах лікування при низькій його ефективності. Проводячи верифікацію та оцінюючи ступінь патоморфозу, онкоморфолог може впливати на корекцію подальшого лікування у конкретного хворого, внаслідок чого збільшуються строки виживаності та підвищується ефективність протипухлинного лікування.

Таким чином, отримані результати свідчать про ефективність та перспективність методу модифікованої НПХТ при комплексному лікуванні хворих на місцево розповсюджений РГЗ та доцільність використання НПХТ із застосуванням РГТ.

**Висновки.** 1. Проведення неоад'ювантної поліхіміотерапії з використанням РГТ при комплексному лікуванні хворих на МП РГЗ сприяє вірогідному збільшенню об'єктивної відповіді пухлини на лікування (дозволяє збільшити на 13,3 % кількість випадків часткової регресії первинної пухлини та на 14,9 % регресію метастатичних ЛВ).

2. Застосування неоад'ювантної терапії з використанням НПХТ на фоні РГТ дозволяє на 13,4% збільшити відсоток проведення органозберігаючих операцій та на 14,5 % – проведення реконструктивно-відновних операцій.

3. Вивчення лікувального патоморфозу у хворих, які отримують індуковану неоад'ювантну протипухлинну терапію є необхідним критерієм оцінки ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання та ймовірності рецидивування.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 383 с.
2. Галахин К.А. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта / К.А. Галахин, Е.Г. Курик. — К. : Книга плюс, 2000. — 176 с.
3. Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби / Авт.: З.П. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак [та ін.] ; гол. ред. І.Б. Щепотін // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. — 2011. — №12. — С. 55—56.
4. Результати застосування неoad'ювантної поліхіміотерапії комбінації з локальною гіпертермією при лікуванні хворих на рак молочної залози / І.Б. Щепотін, В.Є. Чешук, І.М. Мотузюк [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. — 2005. — №3—4. — С.73—78.
5. Семиглазов В.Ф. Неоад'ювантное и ад'ювантное лечение рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. — М. : МИА, 2008. — 287 с.
6. Imaging Tumor Angiogenesis With Contrast Ultrasound and Microbubbles Targeted to  $\alpha_v\beta_3$  Circulation / D. B. Ellegala, H. Leong-Poi, J. E. [et al.] // Carpenter. — 2003. — Vol.108, №3. — P.361—111.
7. Long-term follow-up of a phase II trial studying a weekly doxorubicin-based multiple drug adjuvant therapy for stage II node-positive carcinoma of the breast / G.G. Long, B.J. Kimmick, L.D. Shelton [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. — 2002. — Vol. 72. — P. 233—243.
8. Orel V.E. The Effect of Spatially Inhomogeneous Electromagnetic Field and Local Inductive Hyperthermia on Nonlinear Dynamics of the Growth for Transplanted Animal Tumors / V.E. Orel, A.V. Romanov // Evans T. Nonlinear Dynamics. — Croatia: INTECH, 2010. — P.285—308.
9. Scaling rules for diffusive drug delivery in tumor and normal tissues / J.W. Baish, T. Stylianopoulos, R.M. Lanning [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 2011. — Vol. 108, №5. — P.1799—1803.
10. Yoram Palti. Management of Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme with Low-intensity, Medium-frequency Alternating Electric Fields / Yoram Palti // Touch briefings 2007. European oncological disease. — 2007. — P.88—89.

I.I. SMOLANKA, S.Y. SKLIAR, I.V. DOSENKO, T.A. TARASOVA, A.D. LOBODA

*National Cancer Institute, Breast Cancer Department and Reconstructive Surgery, Kyiv*

IMMEDIATE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER USING OF RADIO-FREQUENCY HYPERTHERMIA

The method of neoadjuvant chemotherapy supplemented with local radio-frequency hyperthermia in the treatment of patients with locally advanced breast cancer. Using this method in complex therapy of patients with breast cancer increase to 13,3%, partial regression of primary tumor and to 14,9% regression of metastatic lymph nodes. Increase on 13,4% of conserved surgery, and in 14,5% of patients to restorative surgery.

**Key words:** breast cancer, local hyperthermia, thermochemotherapy, combined treatment, neoadjuvant chemotherapy, conserved surgery, quality of life of patients

**Стаття надійшла до редакції: 24.11.2011 р.**