

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики  
Государственная образовательная организация высшего  
профессионального образования  
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

*На правах рукописи*

**Аль Баргути Рашель Айман Ахед**

**ЛОКАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С  
СЕЛЕКТИВНОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Седаков Игорь Евгеньевич

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

Ученый секретарь диссертационного  
совета Д 01.011.03  
Золотухин С.Э.

Донецк – 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
РАЗДЕЛ 1. ПРОБЛЕМАТИКА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	14
1.1. Эпидемиология рака молочной железы .....	14
1.2. Аспекты этиологии и классификации местнораспространенного рака молочной железы .....	15
1.3. Современные подходы в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы.....	19
1.3.1. Роль хирургического лечения .....	22
1.3.2. Особенности применения лучевой терапии .....	25
1.3.3. Принципы лекарственного лечения.....	28
1.3.4. Применение селективной внутриартериальной полихимиотерапии .....	42
1.3.5. Возможности использования локальной электромагнитной гипертермии .....	46
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	58
2.1. Дизайн исследования. Критерии включения/исключения .....	58
2.2. Клиническая характеристика больных.....	61
2.3. Методы исследования и основные принципы лечения .....	78
2.4. Методика проведения сеанса локальной электромагнитной гипертермии ..	80
2.5. Методы оценки эффективности лечения .....	89
2.6. Анализ качества жизни больных.....	93
РАЗДЕЛ 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	97
РАЗДЕЛ 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	103
РАЗДЕЛ 5. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	110
ВЫВОДЫ.....	112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	116
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ А. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ АДЬЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	154
ПРИЛОЖЕНИЕ В. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ РЕЖИМЫ ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ .....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ЗАКЛЮЧЕНИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЙ САНИТАРНО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ НА АППАРАТ ДЛЯ КОРОТКОВОЛННОЙ МАГНИТОТЕРМИИ «МАГНИТЕРМ» .....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. ПАТЕНТ УКРАИНЫ НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ «СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ» .....	168
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. ОПРОСНИК КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ EORTC QLQ-C30.....	169
ПРИЛОЖЕНИЕ З. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЬ ОПРОСНИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ EORTC QLQ-BR45 .....	173
ПРИЛОЖЕНИЕ И. РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕЖДУНАРОДНОГО ПРОТИВОРАКОВОГО СОЮЗА ПО УРОВНЮ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ .....	178

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой полиморфное заболевание и является одной из главных проблем клинической онкологии и здравоохранения во всем мире [1]. Мировая статистика свидетельствует, что ежегодно регистрируется свыше 2,2 млн. случаев заболевания РМЖ у женщин, что составляет 15% от общего числа онкологических заболеваний в мире [2, 88]. Несмотря на успехи в ранней диагностике, у 30% больных с впервые выявленным РМЖ, уже имеется местное распространение опухоли [1, 97].

В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 22,5% [3, 132, 267]. Рак молочной железы IIIA (исключая T3N1M0), IIIB, IIIC стадий и отёчно-инфильтративная форма (ОИФ) считаются первично-неоперабельными и характеризуются плохим прогнозом. Согласно практическим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии от 2021 г., стандартом лечения пациенток этой группы считается лекарственная терапия, локальное лечение (хирургическое, лучевое) на первом этапе не показано [231].

До сих пор стандарт последовательности химиолучевой терапии (ХЛТ) четко не определён для лечения местнораспространённого (MP) РМЖ. Лучевую терапию применяют как в пред-, так и в послеоперационном периодах [32, 47, 49].

При таких формах РМЖ проводят неоадьювантную полихимиотерапию (НАПХТ) с целью уменьшения степени распространенности опухолевого процесса и возможности выполнения радикального оперативного вмешательства [11, 35, 62-64, 154, 201, 222-225, 243, 268, 277-278, 293, 317].

Недостаточный эффект от проведенной НАПХТ может быть предопределен химиорезистентностью опухоли, для преодоления которой используют разнообразные модификаторы противоопухолевой терапии, в частности гипертермию, разновидностью которой является локальная электромагнитная гипертермия (ЛЭГ), применяющаяся непосредственно во время или сразу после

проведения полихимиотерапии (ПХТ) при резистентных формах злокачественных новообразований [13, 54, 96-99, 207, 292, 305].

При МР РМЖ особой задачей химиотерапии, как этапа комплексного лечения, является резорбция опухоли и расширение возможности последующего хирургического, лучевого и лекарственного воздействия. Поэтому определенный интерес вызывает изучение возможности сочетания селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВАПХТ) с ЛЭГ, для получения синергизма эффектов этих воздействий [7, 19, 24-27, 72, 79, 108, 221-223].

Слабая чувствительность опухолей к ХТ, невозможность выполнения радикального оперативного вмешательства приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения РМЖ, снижения качества жизни пациенток, затруднения их, последующей социальной адаптации, что свидетельствуют об актуальности данного исследования [23, 66-69, 104, 108, 303].

Учитывая изложенное и ограниченное количество исследований комбинированного использования ЛЭГ и ПХТ при лечении больных МР РМЖ, с целью улучшения результатов комплексного лечения была разработана методика и проведено клиническое исследование по применению СВАПХТ с использованием ЛЭГ в комплексном лечении больных МР РМЖ [15, 83-86, 162, 214, 276, 294].

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время лечение женщин, больных РМЖ как ранними, так и распространенными формами, представляет собой сложную и еще окончательно не установившуюся комбинацию хирургического, лучевого, химиотерапевтического, эндокринного и иммунологического воздействий. Имеется множество спорных вопросов, к которым можно отнести проблему места и времени применения лучевого, лекарственного и хирургического компонентов [6, 21, 53-59, 93, 114, 182-185].

Разработаны многочисленные схемы лечения больных РМЖ, которые включают системные и локорегионарные методы [44, 75-77, 141, 254, 306-307].

Выбор тактики лечения РМЖ на сегодняшний день определяется иммунобиологическими свойствами опухоли. Остаются неудовлетворительными результаты лечения МР РМЖ, что требует разработки новых и совершенствование существующих схем лечения [134, 263-265, 281-282, 297-298].

Разрабатываются и внедряются также новые методы и технологии, направленные на уменьшение побочных реакций агрессивных методов лечения и улучшение их эффективности и переносимости. Развитие современных высоких технологий способствовало появлению ЛЭГ, которая постепенно вводится в мировую лечебную практику, являясь одной из наиболее перспективных и безопасных методик локализацией воздействия только на злокачественную опухоль [12, 42-43, 151-153, 204, 206, 246, 249-250].

По данным экспериментальных и клинических исследований гипертермия является сильнейшим модификатором радио- и химиочувствительности опухолевых клеток. Использование её в клинической онкологии позволило значительно повысить результаты лучевой и химиолучевой терапии опухолей [6, 16, 38-39, 46, 55].

Усиленный рост развития и внедрения гипертермии в практику лечения онкологических заболеваний во всем мире возрастает в геометрической прогрессии. ЛЭГ рассматривается как метод увеличения эффективности лечения онкологических заболеваний без повышения токсичности, свойственной другим способам лечения онкологических заболеваний. Начался процесс включения ЛЭГ в стандарты лечения онкологических заболеваний [28, 41, 172-174, 301-304, 315].

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы и поиске комплексного персонализированного подхода в лечении местнораспространенного РМЖ.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы (НИР) кафедры онкологии и радиологии им. академика Г. В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет

им. М. Горького» «Разработать новые функциональные способы первично-восстановительных, органосохраняющих и органозамещающих радикальных и паллиативных операций, эффективные методы комбинированного, комплексного и паллиативного лечения и диагностики опухолей основных локализаций» (шифр УН 16.03.23).

Автор принимал непосредственное участие в разработке и внедрении способов комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.

**Цель исследования:** повысить эффективность комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы посредством включения в программу комплексного лечения локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Провести анализ существующих методов лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.

2. Разработать и внедрить схему комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с включением методики локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией.

3. Оценить степень токсичности, характер и частоту осложнений в группах больных с использованием селективной внутриартериальной полихимиотерапии и локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

4. Оценить непосредственные результаты (эффективность лечения RECIST, резектабельность опухолевого процесса, степень лечебного патоморфоза) после комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы в группах с использованием селективной внутриартериальной полихимиотерапии и локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

5. Оценить качество жизни в группах пациенток с применением селективной внутриартериальной полихимиотерапии и локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

6. Изучить отдаленные результаты комплексного лечения в группах больных с использованием селективной внутриартериальной полихимиотерапии и локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

**Объект исследования** – местнораспространенный рак молочной железы.

**Предмет исследования** – непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком молочной железы после комплексного лечения с применением локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

**Научная новизна исследования**

Впервые разработана и применена методика использования локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией в программе комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.

Впервые изучен лечебный патоморфоз опухолевой ткани после применения локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией в программе комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.

Впервые проведен сравнительный анализ токсичности и анализ качества жизни после применения локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией в программе комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.

Впервые оценены безрецидивная выживаемость, непосредственные и отдаленные результаты лечения в группе с применением локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной



полихимиотерапии в программе комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработан и применен на практике комплексный метод лечения пациенток местнораспространенного рака молочной железы, что позволило достигнуть выраженного клинического эффекта в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения. Метод позволяет перевести процесс в резектабельное состояние, снизить частоту осложнений, повысить общую и безрецидивную выживаемость, а также предупредить развитие локальных и локорегионарных рецидивов у данной категории пациенток (Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы», № 6343, признано рационализаторским с 21.11.2019 г.; Свидетельство о рационализаторском предложении «Способ лечения локальных и локорегионарных рецидивов рака молочной железы», № 6363, признано рационализаторским с 26.02.2020 г.; Патент на корисну модель № 142757 «Спосіб комплексного лікування місцево-розповсюдженого раку молочної залози» від 25.06.2020; Патент на корисну модель № 144526 «Спосіб комплексного лікування локальних і локорегіонарних рецидивів раку молочної залози» від 12.10.2020).

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского онкологического центра им. проф. Г. В. Бондаря Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, Городского онкологического диспансера г. Донецка Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, химиотерапевтического отделения Городской больницы №2 г. Макеевка Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Полученные теоретические и практические данные используются в учебном процессе кафедры онкологии и радиологии им. академика Г. В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики.

### **Личный вклад соискателя**

Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск и анализ научной литературы по избранной проблеме. Соискатель принимал непосредственное участие в лечении больных местнораспространенным раком молочной железы. Автор принимал непосредственное участие в разработке новых подходов комплексного лечения, которые были использованы у этой категории пациентов. Соискателем самостоятельно изучены, проанализированы и обобщены результаты исследования за 10-летний период. Самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, написаны и проиллюстрированы главы диссертационной работы, сформулированы основные положения, выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы научные идеи соискателя. В процессе написания работы не использованы идеи и разработки соавторов.

### **Методология и методы исследования**

Клиническое обследование использовалось для оценки состояния больного при поступлении в стационар и в процессе лечения. Билатеральная маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон лимфатического метастазирования выполнялись для оценки распространенности опухолевого процесса, забора материала для цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований. Магнитно-резонансная томография (МРТ) использовалась для определения местного распространения опухоли при высокой рентгенологической плотности молочных желез, наличии имплантов. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства применялось для исключения отдаленного метастазирования. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства использовалась для оценки распространенности опухолевого процесса, эффективности неoadъювантных методов лечения, диагностики рецидивов и прогрессирования заболевания. При подозрении на метастатическое

поражение костей выполнялись остеосцинтиграфия или МРТ. При подозрении на метастатическое поражение головного мозга проводились МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

Статистический анализ был проведен с помощью «STATISTICA 10» (Start Soft Rus) и Microsoft Excel 2010. Для сравнения изучаемых групп использовались: параметрический t-критерий Стьюдента (для количественных показателей) и непараметрический критерий  $X^2$  (для качественных показателей). В случае, когда не соблюдались условия для применения критерия  $X^2$ , использовался точный критерий Фишера. Для оценки выживаемости больных МР РМЖ приводится значение медианы выживаемости и 95% доверительный интервал (ДИ). Для проведения сравнительного анализа изучаемых групп по показателям выживаемости использовались такие анализы как: сравнение двух выборок методом множительных оценок Каплана-Мейера и построение таблиц времен жизни.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Применение локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией у больных местнораспространенным раком молочной железы позволяет увеличить удельный вес пациенток, переведенных в операбельное состояние.

2. Применение локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией у больных местнораспространенным раком молочной железы улучшает показатели отдалённых результатов лечения: безрецидивную выживаемость, общую выживаемость, 1-, 3-, 5-, 7-летнюю выживаемость.

3. Разработанный и внедренный алгоритм комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием методики локальной электромагнитной гипертермии обладает высокой эффективностью, низкой токсичностью при адекватных показателях качества жизни.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. "Выводы" вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследований. Исследования были проведены на аппаратуре, которая прошла метрологический контроль, что подтверждается актом метрологической экспертизы. Проверено наличие рабочих таблиц, графиков, вероятность проведенной статистической обработки материала. Таким образом, проверка первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Замечаний к состоянию документации нет. Изложенные в диссертации материалы получены в результате исследования и обработки достоверных фактов. Поэтому при сверке обобщенных данных с фактическими материалами обнаружено их полное соответствие (получен соответствующий акт).

Апробация работы состоялась 10.11.2022 г. на заседании кафедры онкологии и радиологии им. академика Г. В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Основные положения диссертации были опубликованы и получили положительную оценку в материалах международных конференций и конгрессов: 82-ой Международный медицинский конгресс молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г.Донецк, 2020), Ежегодная международная конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященная памяти академика Г.В.Бондаря (г.Донецк, 2020,2021,2022), VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020» (г.Санкт-Петербург, 2020), XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г.Казань, 2020), XXV Российский

онкологический конгресс (г. Москва, 2021), XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казахстан, 2022).

Результаты диссертации опубликованы в 13 научных работах, из них 1 статья в научных специализированных изданиях, рецензируемых ВАК ДНР, 2 патента на полезную модель Украины, 10 публикаций в материалах конференций и съездов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на русском языке на 180 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 11 таблицами на 6 страницах и 34 рисунками на 19 страницах. Приложение занимает 30 страниц. Список использованной литературы содержит 317 научных публикаций, из них 126 изложены кириллицей, 191 – латиницей, и занимает 33 страницы.

## РАЗДЕЛ 1

ПРОБЛЕМАТИКА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**1.1. Эпидемиология рака молочной железы**

Рак молочной железы за последнее десятилетие был признан всемирно лидирующим, и на данный момент среди онкологических заболеваний в ряде стран, включая и Российскую Федерацию, он занимает первое место. Согласно информации, по сведениям GLOBOCAN, только в 2020 году было зафиксировано более 2,3 миллионов новых случаев заболевания РМЖ [1, 58].

Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ среди лиц женского пола в России увеличился с 40,8 случаев на 100 000 населения в 2000 году до 89,7 случаев на 100 000 женщин в 2020 году. Исходя из данных за 2020 год, в структуре онкозаболеваемости среди женщин, проживающих в России, процент заболевания составил 21,2%. В 2020 году на территории России было выявлено более 75000 впервые зафиксированных случаев РМЖ, диагноз был подтвержден у 97,1% женщин, что, в свою очередь, свидетельствует о высоком росте заболевания. Кроме этого, структура РМЖ в зависимости от стадии выглядит следующим образом: количество случаев заболевания I стадии составило 23,3%, количество больных со II стадией болезни составило 44,8%, с III стадией – 22,1%, количество пациенток с IV стадией РМЖ было на уровне 8,8%, и в 1,0% случаев стадия не была установлена. Исходя из представленных статистических данных, треть случаев приходится на РМЖ III и IV стадий. В соответствии с последними данными среди всех нозологий по кумулятивному риску возникновения онкопатологии, рак молочной железы занимает лидирующее место, что в сумме насчитывает 6,11% [24, 49, 157, 261].

Стоит отметить, что если возрастание общей заболеваемостью онкопатологией достигает максимума среди женского населения старше семидесяти лет, то в случае с РМЖ пик заболеваемости приходится в возрастной

группе от 45 до 59 лет. Поэтому РМЖ является не только наиболее обсуждаемой медицинской проблемой, но и немаловажной социальной, поскольку в основном она затрагивает население именно трудоспособного возраста, занимая одно из ведущих мест по инвалидности и причинам смерти в онкоструктуре женского населения. Так, начиная с 30-летнего возраста, в системе онкологической смертности среди женщин наибольший процент имеет именно РМЖ (26,1%), и эта тенденция сохраняется практически во всех «трудоспособных» возрастных группах [17, 41, 163-167, 284, 307].

## **1.2. Аспекты этиологии и классификации местнораспространенного рака молочной железы**

Возрастание характеристик заболеваемости РМЖ тесно коррелирует с высоким HDI (Human Development Index – Индекс человеческого развития) и регистрируется в государствах с трансформационной экономикой, в результате чего наблюдается более высокая распространенность общеизвестных факторов риска возникновения рака молочной железы, которые обусловлены:

- менструальной функцией (ранняя менархе, поздняя менопауза);
- репродуктивной функцией (отсутствие беременности, лактации, поздний возраст женщины при первой беременности);
- прием экзогенных гормонов (применение оральных контрацептивов до первого деторождения, наиболее длительная заместительная гормональная терапия);
- чрезмерное употребление алкоголя, характеристики антропометрии (лишний вес, увеличение веса в пременопаузе).

По данным экспериментальной онкологии подтверждена роль эстрогенов, что является немаловажным фактором. Также получены новые сведения, касающиеся появления РМЖ, в частности это открытые гены, которые отвечают за развитие заболевания (HER 1 и 2, BRCA 1 и 2), вследствие чего, присутствие в организме данных генов, рассматривает РМЖ как потенциально наследственное

заболевание. В Соединенных Штатах Америки из 180 000 женщин, у которых ежегодно обнаруживают РМЖ, в 10% опухоль возникает вследствие отягощенной наследственности [79-82, 132, 137, 164, 215, 273-275].

В ряде научных исследований находит подтверждение тот факт, что защитное значение против развития рака молочной железы имеет не количество беременностей и лактаций, а их качественные свойства. Существуют научные доказательства о соотношении продолжительности эстрогенной активности яичников и частоты РМЖ. Защитная же роль лактации обусловлена тем, что во время неё замедляется эстрогенная функция яичников [87-89, 235, 288].

Под регуляторным воздействием эндокринных факторов на клеточном уровне канцерогенеза изменяется фенотип эпителия молочных желез. На уровне органа канцерогенез представлен теми изменениями, которые приводят к возникновению диффузной или локализованной гиперплазии молочных желез, известных в клинической практике как мастопатия или фиброаденоматоз [9, 65].

Морфологические особенности опухолей молочной железы положены в основу гистопатологической классификации заболевания в 4-й редакции по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2012 года, где, в свою очередь, степень распространения опухоли оценивается по классификации TNM [177, 193-195, 201, 204].

Кроме того, на практике применяется и классификация клинических форм РМЖ, где выделяются две основные формы – узловая и диффузная. При этом узловая форма рака составляет около 75% и представлена всеми стадиями. На диффузные же формы приходится около 25%, и они включают в себя такие особые формы, как: отёчно-инфильтративная, панцирная, роже- и маститоподобная. Стоит отметить, что вышеуказанные формы отличаются неблагоприятным прогнозом и весьма агрессивным течением с прогрессирующим локальным, локорегионарным и отдаленным метастазированием. К основным клиническим признакам данных форм относятся: присутствие отека и гиперемия железы [121-123, 149, 154, 213, 243, 272-274, 311].



На данный момент отечно-инфильтративная форма РМЖ относится к местнораспространенному раку молочной железы, при этом последний объединяет в себе стадии  $T_{0-3}N_{2-3}M_0$ ,  $T_3N_1M_0$  и  $T_4N_{0-3}M_0$  (IIIA, IIIB, IIIC) по масштабности поражения ткани и распространенности регионарного метастазирования. Различность критериев T и N при МР РМЖ, как и тот факт, что метастазы в надключичные лимфоузлы на стороне поражения ранее стадировались как  $M_1$  и относились к IV стадии, а с 2002 года стадируются как  $N_3$ , препятствует анализу статистических данных об эффективности лечения и выживаемости пациентов с различными прогнозами данного заболевания [16, 32, 37, 54, 89, 108, 115, 199-202, 240].

Как отмечает ряд экспертов, ОИФ РМЖ в целом представляет собой отдельную форму, которая имеет отличия от МР РМЖ, со своими клинимоρφологическими свойствами и прогнозом, и если 3-летняя общая выживаемость при отечно-инфильтративной форме находится на уровне 30-40%, то при местнораспространенном раке молочной железы значение данного показателя может достигать 85% [18, 29, 40, 51-52, 123, 234].

Необходимо также отметить, что отсутствие четкой клинической классификации TNM часто затрудняет формулировку диагноза, а это, в свою очередь, оказывает существенное воздействие на тактику и эффективность лечения, в полной мере способствуя вариабельности клинических протоколов в медицинских учреждениях [16, 27-29, 94, 117, 228-230, 266, 290].

В современной онкологии все большую важность приобретает разделение РМЖ на иммуногистохимические подтипы для того, чтобы определить индивидуализированную терапию и возможности применения таргетных препаратов. На сегодняшний день определено четыре главных подтипа заболевания [51, 84, 97, 117, 203, 209, 264, 291].

Анализируя мировую литературу, были определены существенные расхождения между количественным расположением молекулярных подтипов рака молочной железы: люминальный А подтип встречается у 40-60% больных

РМЖ, люминальный В – в 15-50% случаев, HER2/neu подтип – в 5-15%, а трипле-негативный – у 10-25% пациенток [12, 53, 94, 118-120].

Биологические категории РМЖ между собой имеют отличия по свойствам течения болезни, ответу на терапию и прогнозированию [48, 55, 211].

Таким образом, люминальный подтип А является самым благоприятным вариантом течения болезни, поскольку он представляет собой эстроген-зависимую категорию опухолей и диагностируется по большей части среди женщин в период постменопаузы. Рак молочной железы этой категории пациенток имеет медленный рост, невысокий риск рецидивирования и смерти от прогрессирования [4-8, 56, 136, 271].

В свою очередь, люминальный подтип В рассматривается как подтип с наиболее опасным течением в силу высочайшего уровня пролиферативной активности опухолевых клеток, гораздо более низкой экспрессией рецепторов стероидных гормонов в опухоли и присутствием экспрессии HER2/neu (при HER2/neu-позитивном подтипе). Таким образом, это способствует высокому метастатическому потенциалу первичной опухоли и менее благоприятному, в сравнении с люминальным подтипом А, прогнозу болезни. На основе HER2/neu показателя и пролиферативной активности, люминальный подтип В подразделяется на два вида: первый вид – с экспрессией Ki-67 > 14%, по некоторым источникам более 20%, в совокупности с негативным HER2/neu показателем; второй вид – находится вне зависимости от степени Ki-67 с позитивной экспрессией HER2/neu [57, 108, 159, 207-209, 273, 294, 316].

Гиперэкспрессия HER2/neu довольно продолжительный период времени характеризуется учеными как негативный фактор прогноза заболевания рака молочной железы. До начала введения в ежедневную практику анти-HER2/neu моноклональных антител прогноз больных с этой категорией опухоли носил негативный характер. Гормон-негативный HER2/neu-позитивный РМЖ, который отмечается в 15% случаев, описывается как рак с высокой степенью агрессии и прогрессивной диссеминацией опухолевого процесса, а также с ранним возрастным показателем манифестации данного заболевания. Согласно

статистическим данным, выживаемость у этой категории была невысокой, и при этом отмечался большой риск прогрессирования и смерти от заболевания [60-63, 179, 245, 283, 305].

Трипл-негативный РМЖ трактуется отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu в опухоли. Трипл-негативный рак подразумевает под собой гетерогенный тип новообразований, состоящий как из неблагоприятного базальноподобного РМЖ, так и редких благоприятных видов опухолей (медуллярный, слизистый, аденокистозный и прочие), вместе с тем, не экспрессирующие ER, PR и HER2/neu [161-163, 237, 256].

Немаловажным фактом является и то, что такие факторы, как ранний возраст манифестации болезни, высокий уровень показателя злокачественности опухоли и индекса пролиферации Ki-67 более свойственны для базально-подобного трипл-негативного рака [62, 100, 171-173].

### **1.3. Современные подходы в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы**

Вследствие того, что значительное количество пациентов с МР РМЖ являются первично-неоперабельными, то, в соответствии с нынешним представлением и стандартами лечения онкологических больных, лечение данной категории пациенток следует начинать с системной химиотерапии. Таким образом, первоначальной целью лечения является перевод опухоли в резектабельное состояние для предстоящего радикального хирургического лечения и выполнения лучевой терапии [10, 28-30, 176, 224, 288, 301].

За последние десятилетия не только активно пересматриваются существующие подходы к лечению больных РМЖ, но и осуществляется поиск новых. Наряду с этим, ведется разработка альтернативных методик радикальной мастэктомии (РМЭ) и способов хирургического лечения: органосохраняющие и реконструктивно-пластические операции. Все чаще используются в практике

подходы оперативных вмешательств в сочетании с химио-, лучевой и гормональной терапией [33-36, 118, 234-236].

Инновационный комплексный метод, который направлен на лечение первично-неоперабельного МР РМЖ, включает в себя последовательное использование неoadьювантной индукционной системной терапии, в большинстве случаев комбинированной ХТ, локорегионарных воздействий – хирургического лечения, лучевой терапии, послеоперационной системной

В тоже время большая часть ученых приходят к единому согласию, что самая приемлемая тактика лечения должна быть дифференцированной в отношении молекулярно-биологических характеристик опухоли [41-45, 217, 242].

В наши дни лечение РМЖ проводят соответственно с результатами инновационных исследований и регламентируются согласно клиническим протоколам. Клинические протоколы разрабатывают с целью наиболее действенного оказания медицинской помощи больным РМЖ. Структура унификации медицинской помощи направлена на создание медико-технологических актов, которые помогают врачу эффективно действовать в конкретных клинических обстоятельствах, при этом избегая малоэффективных и ложных вмешательств. Клинические протоколы, которые в большинстве случаев применяются в отечественных клиниках, основываются на европейских и американских стандартах лечения [20, 27, 41, 59, 99-100, 107, 142, 154, 177, 207].

От таких важных факторов как, стадия заболевания, клиническая форма опухоли, общее состояние и возраст пациентки, вспомогательные сведения, которые характеризуют отдельные качества опухоли и специфику организма женщины, зависит выбор комбинации тех или иных способов лечения данного заболевания [70-72, 123, 133, 204-207].

Такие процедуры как, морфологическая верификация диагноза и максимально точное определение стадии заболевания пациентки, являются обязательными перед назначением лечения. Лечение заболевших РМЖ производится в специализированных медицинских онкологических учреждениях. Только после осмотра специалистов – хирурга-онколога, химиотерапевта и

лучевого терапевта в онкологическом медицинском учреждении определяется и назначается план и стратегия лечения пациентки. При лечении РМЖ используют все существующие в онкологии средства: лучевые, хирургические, системные и различные их комбинации в совокупности с гормональной, ХТ и иными действенными лечебными способами [8-9, 15, 33, 50-54, 101, 113, 236].

Классическая стратегия лечения пациенток с МР РМЖ, состоит из проведения индукционной терапии, после которой при получении объективного ответа на лечение, выполняют хирургическое вмешательство, адъювантные курсы лучевой терапии и ХТ [22-26, 95, 114, 201-205].

За последний период времени появляется немалое количество сообщений, в которых приводятся сведения, которые указывают на более высокую выживаемость рассматриваемой группы больных после оказания им комбинированного лечения – ХТ и лучевого воздействия [113, 166, 175, 194, 219].

Лечение пациенток хирургическим путем имеет место быть только в случаях, если под влиянием ХТ и ЛТ отёк и инфильтрация кожи молочной железы исчезают, что чаще всего наблюдается спустя 6–8 недель после завершения лечения [13, 46, 59, 74, 113-115, 177, 229, 276].

Комплексное и комбинированное лечение, в совокупности со всеми известными методами лечения РМЖ, производится исключительно в интересах пациентки по нормам онкологической радикальности для создания условий полноценной реабилитации [63, 96, 105-109, 129].

В общей сложности, невзирая на огромные достижения в области лечения РЖМ, которые были получены за последние годы, возможность достижения долгосрочных ремиссий МР РМЖ сохраняется внушительно невысокой. Это указывает на потребность в использовании мультидисциплинарного подхода на базе научных результатов за последние годы, которые позволили углубить представления о возможностях использования различных маркеров прогноза хода болезни, а также продуктивности и безопасности актуальных способов лечения данного заболевания.

### 1.3.1. Роль хирургического лечения

В настоящее время роль хирургического лечения узловой формы РМЖ имеет обозначенные тенденции, тогда как при наличии диффузных форм РМЖ хирургическая часть терапии оставляет вопрос открытым и имеет ряд особенностей [2, 13, 102, 143-145, 193].

На начальном этапе МР РМЖ определялся как иноперабельный. Исходя из этого, следует отметить классические работы С. Наагенса. Так, по его мнению, резектабельность при раке молочной железы должна включать в себя не просто техническую возможность полного удаления опухоли, но и возможность достижения с помощью операции постоянного местнорегионарного контроля заболевания [14, 35, 97, 133-137, 168, 212].

Имеющиеся сведения с уверенностью позволяют утверждать, что первичное хирургическое лечение пациенток с местнораспространенным раком молочной железы существенно ухудшает прогноз заболевания и на практике не применяется [16-18, 73, 93-95, 111, 136, 222, 282].

Наиболее благоприятный объем операции, который рекомендуется при МР РМЖ принято считать РМЭ с лимфаденэктомией аксиллярных лимфоузлов I-III уровней. При этом хирургическую операцию рекомендовано проводить только тем больным, у которых зарегистрирован ответ на предоперационную химиотерапию [8, 10, 14, 29, 101, 139, 178-180, 203, 282-284].

В виду того, что в медицине стало принятым начинать лечение МР РМЖ, как системного заболевания, с проведения системной и регионарной ХТ, то это дало возможность значительно увеличить количество оперированных больных и, тем самым, снизить частоту возникновения местных и отдаленных метастазов, улучшив результаты лечения заболевших МР РМЖ [45, 76, 107-109, 146-148, 308].

Перевод нерезектабельной опухоли в резектабельную у пациенток с МР РМЖ достигается за счет использования неоадьювантной полихимиотерапии [20-22, 103-107, 119, 124, 167, 201, 212, 228, 244, 271, 293-295].

Согласно литературным данным, результаты оперативного лечения МР РМЖ в значительной степени зависят от биологического подтипа опухоли [78].

Также было подтверждено, что определение подтипов РМЖ действительно в индивидуальном прогнозировании болезни, в свою очередь, с точки зрения стандартизации и воспроизводимости значительный интерес представляет индекс клеточной пролиферации Ki-67. Вопрос о влиянии подтипа рака молочной железы на риск местного и регионарного рецидивирования, к сожалению, был рассмотрен лишь в малом проценте исследований [18, 42, 155].

Таким образом, анализ воздействия величины оперативного вмешательства на частоту локорегионарных рецидивов продемонстрировал возрастание числа рецидивов после проведения органосохраняющих операций. По мнению авторов, данное явление характерно для HER2/neu-гиперэкспрессирующего, трижды негативного и люминального HER2/neu позитивного подтипа рака молочной железы [25, 78, 161-163, 216].

Тем самым, при HER2/neu-гиперэкспрессирующем молекулярном уровне огромный процент локальных рецидивов заболевания и после проведения РМЭ [7, 12, 68].

Вопрос о взаимосвязи ближайших и отдаленных результатов лечения с видом и объемом выполненных хирургических операций широко обсуждается в литературе [37, 51, 125].

Впрочем, параметры иммуногистохимических показателей способны не только выявить отличия с точки зрения биологии, но и выступить в качестве предикторов для определения возможности образования местного рецидива, что, вероятно, уступает таким традиционным патоморфологическим переменным, как: размер опухоли, прорастание капсулы лимфатического узла, состояние регионарных лимфатических узлов, степень злокачественности [137-141, 165, 227, 253, 280].

Сложность анализа операбельности МР (или первично-неоперабельного) РМЖ приписывают только тем пациентам, которые имеют в результате предоперационного лечения полный регресс, частичный эффект или положительный результат в виде стабилизации заболевания. Пациенты с прогрессирующим течением заболевания остаются иноперабельными –

оперативное вмешательство таким больным осуществляется с паллиативной целью (например, при распаде опухоли, кровотечении) [107, 121, 123, 166, 285].

Как уже было отмечено ранее, проведение оперативного вмешательства при РМЖ подразумевает под собой не просто полное удаление опухоли техническим способом, но и возможность достижения с помощью операции постоянного местнорегионарного контроля за течением болезни [43, 116-118, 169, 181, 233].

Большая часть специализированных изданий, как выполняемый вариант РМЭ, дают описание модифицированной РМЭ, при которой остается сохраненной большая грудная мышца (Patey&Disson) или обе грудные мышцы, и удаляются лимфатические узлы I, II и III уровней [106, 138, 159].

Согласно сведениям рандомизированных исследований, при РМЖ III стадии РМЭ по Halsted не имеет преимуществ перед модифицированными РМЭ [30, 64, 91, 115, 127].

М.Р. Osborne и Р.І. Borgen (1990) в своей работе точно определили показания к РМЭ по Halsted, которая показана при прямом распространении опухоли на большую грудную мышцу, поражении лимфатических узлов Роттера (по задней поверхности большой грудной мышцы) и при выполнении больным паллиативных операций [13, 29, 65, 141, 197].

«Паллиативность» относительна в случае паллиативной мастэктомии. Паллиативная мастэктомия, которая выполняется у пациентки, не имеющей отдалённых метастазов или при остающихся перспективах подавления диссеминированного заболевания, если это возможно, должна иметь все признаки радикального оперативного вмешательства [6, 19, 34, 56, 232].

Операции паллиативного характера у больных местнораспространенным неоперабельным, либо же метастатическим процессом могут производиться только по жизненным показаниям (например, при абсцедировании распадающейся опухоли или кровотечении). Органосохраняющее лечение, направленное на сохранение органов, может быть рекомендовано в качестве вариации хирургического лечения некоторых пациенток [6, 21, 35, 57, 94, 156, 187, 262].



Во время планирования лечения МР РМЖ при обследовании и оказании неoadьювантного лечения, как и во время планирования операции, направленной на сохранение органа, требуется соблюдать принцип онкологической абластики, для достижения цели отрицательного хирургического края, и в конечном результате – достижение приемлемого эстетического результата [30, 51, 126, 129, 167, 205].

Как отмечают авторы, масштабные эстетические и эмоциональные преимущества реконструкции молочной железы должны быть доступны и для пациенток с местнораспространенным раком молочной железы. Также, в связи с улучшением прогноза заболевания МР РМЖ с применением в текущий момент мультимодального лечения, операции, направленные на преобразование молочной железы, по мнению авторов, должны быть предложены как часть возможной терапии [13, 66, 90, 112, 158].

ОИФ РМЖ большинство специалистов не относят к хирургическим заболеваниям и связывают это с негативным прогнозом, но, тем не менее, выживаемость больных повысилась, наряду с введением новых схем ХТ в комплексное лечение и роль хирургического способа лечения подлежит пересмотру [37-39, 85, 128].

### 1.3.2. Особенности применения лучевой терапии

Данный способ лечения предпочтителен у женщин пожилого возраста при наличии противопоказаний к операционному вмешательству и применяется как элемент комбинированного или комплексного лечения [11, 17, 35, 74, 183].

К тому же, применение лучевой терапии при лечении МР РМЖ рекомендовано после оказания хирургического лечения или же по окончании системной ХТ [3,12].

Согласно сведениям исследователей, применение послеоперационной ЛТ значительно минимизирует частоту местных рецидивов и улучшает показатели общей выживаемости больных [5, 17, 38].

Адьювантная лучевая терапия, по обобщенным данным ряда исследователей, должна быть проведена в период от 5 до 12 недель после операционного вмешательства, но только при условии полного заживления операционной раны [22, 45, 104, 160, 218].

Согласно с текущими рекомендациями, при определении показаний к ЛТ следует иметь ввиду такого рода прогностически неблагоприятные факторы, как:

- сохраненная менструальная функция;
- возраст заболевших до 35 лет;
- высокая степень злокачественности ( $G_{3-4}$ );
- диаметр первичной опухоли;
- число пораженных лимфатических узлов;
- прорастание капсулы лимфатических узлов;
- наличие лимфоваскулярной инвазии;

и вместе с тем такие особенности, как: отрицательные рецепторы к эстрогену и прогестерону, HER2/neu (2+) и амплификация HER2/neu (3+) [2, 9, 11, 192, 226].

Целью лучевой терапии является обеспечение минимальной токсичности для нормальных тканей. Соответственно стандартам, ЛТ должна проводиться в режиме обычного традиционного фракционирования – разовая очаговая доза (РОД) 2 Грей до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–60 Грей. В случае наличия факторов риска на ложе опухоли возможно проведение дополнительной прицельной лучевой терапии [25, 37].

Следуя клиническим указаниям, к областям облучения относятся:

- передняя грудная стенка с пекторальной и аксиллярной областями;
- лимфоузлы шейной, надключичной, подключичной областей на стороне поражения включаются в объем облучения при поражении трех и более аксиллярных или одного-двух аксиллярных лимфоузлов в совокупности с одним из дополнительных факторов неблагоприятного прогноза;
- парастеральные лимфоузлы при их поражении по данным обследования;

– локализации первичной опухоли во внутренних квадрантах и центральном секторе молочной железы, тем самым, парастернальные лимфатические узлы включаются в объем облучения в совокупности с передней грудной стенкой.

Также стоит отметить, что по причине высокого риска местного рецидива и вовлечения в патологический процесс аксиллярных лимфоузлов, исследователями рекомендовано проведение ЛТ на область грудной стенки и надключичных лимфоузлов [3, 10].

Согласно сведениям исследователей, проведение адъювантной ЛТ на область передней грудной стенки и послеоперационного рубца, зоны регионарного лимфооттока, дает возможность получения адекватного локорегионарного контроля и высоких показателей безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками, которым был проведен курс ЛТ только на зоны регионарного лимфооттока [3, 14].

У пациенток с биологически агрессивным подтипом опухоли, имеющих высокий уровень риска рецидива болезни, которым была назначена адъювантная полихимиотерапия (АПХТ) или гормонотерапия (ГТ), добавление ЛТ в план лечения, без сомнения, приводит к повышению общей выживаемости [2, 5].

В ряде исследований определено, что комбинированное лечение больных МР РМЖ или же применение ГТ на фоне ЛТ значительно улучшает местный контроль, но, к сожалению, не способствует повышению выживаемости [10, 13].

При ретроспективном анализе результатов лечения пациенток с МР РМЖ в M.D. Anderson Cancer Center было установлено, что устранение лучевой терапии из комплекса, включающего в себя химиотерапию и хирургическое вмешательство, сопровождается увеличением частоты местнорегионарного рецидива до 22% против 8% при включении ЛТ. Вместе с тем, проведение лучевой терапии в 2 раза уменьшает процент смертности от рака молочной железы. По достижению целостного эффекта от системной терапии и оказания хирургического вмешательства больным с РМЖ III стадии, отказ от ЛТ приводит к увеличению частоты местнорегионарных рецидивов до 33% [15, 89-91, 196].

Продолжительный период времени среди радиологов рассматривался вопрос о применении ускоренного частичного облучения молочной железы в лечении инвазивного рака молочной железы, в частности интраоперационной ЛТ [16, 107, 188].

Следует сказать, что в период последних десятилетий роль ЛТ РМЖ существенно трансформировалась. На начальном этапе ЛТ применяли по большому счету для паллиативного лечения неоперабельного заболевания, либо же дополнительно после мастэктомии. Создание современных линейных ускорителей дало возможность осуществлять безопасное облучение опухоли гораздо большими дозами, что позволило ЛТ включить в программу комплексного лечения при МР РМЖ [225-227, 296].

Таким образом, вышесказанное дает возможность сделать вывод о том, что на данном этапе не обойтись без поиска новых безопасных и действенных методик ЛТ и адаптированного подхода к ее назначению [130, 151, 210, 287].

### 1.3.3. Принципы лекарственного лечения

Химиотерапия. На данном этапе её принято считать одним из самых важных способов лечения всех злокачественных заболеваний. В большинстве случаев, именно от подтипа опухоли зависит назначение системной противоопухолевой терапии у больных раком молочной железы [255, 259].

Было установлено свыше 30 возможных схем химиотерапии, которые основаны на органотропности препаратов, а также на индивидуальной чувствительности опухолей к лечению. В случае, когда невозможно выявить индивидуальную чувствительность опухоли, в схемы полихимиотерапии (ПХТ) включают препараты, оказывающие воздействие на различные стадии клеточного цикла [14, 77, 156, 190].

Неoadьювантная полихимиотерапия увеличивает частоту ответов на лечение, продолжительность безрецидивного периода, а также на 3- и 5-летнюю выживаемость больных. Тем не менее, при периоперационной ХТ все же присутствует проблема неэффективности лечения, что связано с тем, что большее

количество клеток злокачественной опухоли имеет лекарственную стойкость. Тем самым в основе злокачественной опухоли лежит вытеснение из её клеток препаратов, которые направлены против градиента концентрации, опосредованное энергозависимыми АВС-транспортерами (АТР-Binding Cassette). Таким образом, небольшая эффективность цитостатической терапии при РМЖ имеет связь с развитием множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток приблизительно в 75–85% случаев [53, 220].

Повышение действенности химиотерапии заключается как в увеличении чувствительности клеток опухоли к химиопрепаратам, так и в преодолении лекарственной резистентности. Необходимо исключить возможность развития резистентности при применении ХТ, поскольку подобного рода лечение представляет угрозу с позиций возможной стимуляции увеличения резистентных клонов, а также, интенсивного развития отдаленных метастазов. Таким образом, выбор правильного системного противоопухолевого лечения рассматривается на данном этапе как один из основных путей увеличения эффективности лечения рака молочной железы [63, 132, 287, 299].

Применяемая неoadьювантная полихимиотерапия при лечении РМЖ, на современном этапе набирает все большую актуальность, поскольку позволяет расширить показания к проведению радикальных оперативных вмешательств и улучшить отдаленные результаты лечения. Используя НАПХТ, можно добиться максимальной девитализации опухоли, что позволяет свести к минимуму пролиферативный потенциал пораженных раком клеток и увеличить абластику хирургических вмешательств, а также минимизировать риск развития метастазирования и повторных рецидивов [117, 251, 275, 286].

Неoadьювантная полихимиотерапия имеет ряд преимуществ, таких как:

- организация подходящих условий для проведения хирургического вмешательства;
- сокращение биологической активности опухолевых клеток как в опухолевом очаге, так и в его микро- и макрометастазах;
- уменьшение возможности генерализации РМЖ.

Когда при проведении НАПХТ достигнута полная патоморфологическая регрессия рака молочной железы, то это имеет связь с лучшими отдаленными результатами терапии. Если не достигается частичная патоморфологическая регрессия опухоли, то 5-летняя безрецидивная выживаемость больных уменьшается. К тому же на достижение патоморфологической регрессии опухоли влияет молекулярно-генетический подтип РМЖ. Одновременно с этим неоадьювантная полихимиотерапия при РМЖ дает возможность выявить чувствительность клеток первичного опухолевого очага к проводимой ХТ, что со временем позволяет планировать цитостатическую терапию в адьювантном режиме, учитывая полученные сведения [17, 48, 69, 260].

Итак, НАПХТ показана в первую очередь пациентам, имеющим первично-неоперабельную, местнораспространенную, отечно-инфильтративную и воспалительную формы заболевания РМЖ. Нынешний стандарт лечения РМЖ состоит в применении 4–8 циклов НАПХТ (Приложение А).

Антрациклины принято считать стандартом лечения РМЖ в режиме неоадьювантной терапии. Для того, чтобы оценить эффективность лечения РМЖ, применяется показатель полной патоморфологической регрессии опухоли, так как именно этот показатель сопряжен с увеличением общей выживаемости больных. В ПХТ использование антрациклинов улучшило 10-летнюю выживаемость больных на 25% по сравнению с терапией, проведенной ранее [91, 112].

Для достижения полной патоморфологической регрессии опухоли в комбинацию к НАПХТ добавляют вспомогательные химиотерапевтические и таргетные препараты, такие как: цисплатин, навельбин, кселода, таксаны, герцептин, что увеличивает общую выживаемость [13, 104, 158].

Более чем значительной остается и адьювантная полихимиотерапия (Приложение Б). Использование АПХТ способствует снижению риска прогрессирования болезни.

Среди признаков, свидетельствующих о необходимости использования адьювантной полихимиотерапии, следует выделить:

- высокий уровень злокачественности;

- высокую степень «пролиферативных» маркеров;
- увеличенные размеры опухоли;
- распространенную перитуморальную сосудистую инвазию;
- низкую экспрессию рецепторов гормонов ER и PR.

В схемах ПХТ остается целесообразным применение антрациклинов и ДНК-разрушительных препаратов (схемы CAF, CEF, AC), а именно при лечении пациентов с «трижды негативными» опухолями – ER (-), PR (-), Her2/neu (-) [16, 90, 153, 187].

Основными задачами адъювантной полихимиотерапии являются: сохранение высокого уровня жизни на долгосрочный период времени и профилактика локорегионарного и отдаленного метастазирования. Для их достижения следует использовать действенные дозы, а также соблюдать интенсивность введения химиотерапевтических препаратов. Наряду с этим есть необходимость применять сопроводительную терапию, так как химиотерапевтические препараты воздействуют и на клетки опухоли, и в целом на организм больного [66, 118, 233].

На действенность ПХТ также могут оказывать влияние иммунологические механизмы. Не секрет, что клетки иммунной системы считаются компонентом опухолевого микроокружения, которое способствует резистентности к ХТ, а также прогрессированию и формированию злокачественных опухолей [90, 111].

Таким образом, в трудах D.G. DeNardo et al и K. Polyak, P.K. Vogt (2011) показано, что химиотерапия стимулирует опухолевые клетки к выделению моноцитарных/макрофагальных рекрутирующих факторов (CSF1 и IL-34), которые увеличивают инфильтрацию первичной опухолемолочной железы, минимизируя при этом чувствительность клеток опухоли к ХТ [21, 92, 150].

Исследования других авторов показали, что опухолевое микроокружение (опухоль-ассоциированные макрофаги, миелоидные клетки, мезенхимные стволовые клетки) может оказывать значительное влияние на результат ПХТ (стабилизация или регресс опухолевого процесса, отсутствие эффекта) [31, 84, 110, 112].

Иммуносупрессия, вызванная ПХТ, влечет за собой активацию процессов гемо- и лимфопоэза для того, чтобы восстановить лейкоцитный баланс на периферии. Кроме того, на фоне ПХТ отмечено удаление Т-регуляторных лимфоцитов из основного очага опухолевого роста, что позволяет активировать противоопухолевый иммунитет и, тем самым, увеличивает эффективность полихимиотерапии [33, 67, 69, 127, 181].

На данном этапе одним из самых перспективных направлений по улучшению результатов лечения признано повышение эффективности цитотоксической терапии РМЖ. Исследования, проводимые в данной области, позволяют увеличивать действенность ПХТ за счет [67, 88, 126]:

- разработки современных химиопрепаратов;
- улучшения способов транспорта препаратов к опухоли;
- применения модификаторов ХТ;
- назначения индивидуализированных химиотерапевтических режимов

Важным аспектом для увеличения результативности НАПХТ является преодоление лекарственной резистентности. Таким образом, увеличение действенности противоопухолевой терапии на данном этапе представляется в увеличении чувствительности клеток опухоли к цитостатическим препаратам, с этой целью используют модификаторы. В дальнейшем, для того, чтобы модифицировать химиотерапию, стали использоваться разного рода физические факторы – гипертермия, оксигенация под давлением, гипергликемия и так далее, так как их действие связывают с увеличением кровотока в опухоли и насыщением ее кислородом [27, 67, 116].

Изменяющее действие модификатора при этом включает в себя следующие моменты: уменьшение возможности клеток восстанавливать сублетальные и потенциально летальные повреждения; возрастание чувствительности к химиопрепаратам; повреждения клеток, находящихся в резистентной фазе митотического цикла (поздняя S-фаза) [29, 61, 127, 169].

Для проведения медикаментозного лечения имеются некоторые противопоказания. Оценка общего состояния пациента считается самым



основным фактором для определения возможности проведения специального лечения. С целью облегчения данной процедуры были разработаны определенные шкалы, которые служат для оценки качества жизни и динамики в процессе лечения. В большинстве случаев применяется шкала Карновского, которая дает возможность выявить общий статус в процентном соотношении – от 100% при полной (нормальной) активности до 0% (смертельный исход) с градациями в 10%, и система ECOG-ВОЗ в баллах – от 0 (нормальная активность) до 4 (пациент не в состоянии обслуживать себя, прикованный к кровати). Наиболее верным принято считать включение в клинические испытания пациентов с индексом активности по шкале Карновского не ниже 70% и шкале ECOG-ВОЗ не более 2 баллов. К проведению специального лечения больных раком молочной железы выступают следующие ограничения:

- стойкая лейкопения, анемия, агранулоцитоз;
- состояние по шкале ECOG 4 балла;
- тяжелое состояние по причине декомпенсированных нарушений функции эндокринных желез, почек и печени.

Гормонотерапия (эндокринотерапия). Данный вид лечения занимает важное место в лечении рецептор-положительного РМЖ. В последнее время показания к назначению гормонотерапии несколько расширились. Это связано с относительно приемлемой стоимостью, небольшой степенью токсичности и высокой результативностью. Так, следуя последним рекомендациям ASCO и ESMO, эндокринотерапия может применяться у всех пациентов, если опухоль имеет любую определяемую (то есть >1% клеток) экспрессию рецепторов эстрогенов. Кроме того, следует указать, что согласно рекомендациям NCCN, эндокринотерапию также принято считать универсальной ведущей линией лечения распространенного рака молочной железы (без признаков висцерального криза) независимо от экспрессии HER2/neu [36, 131, 150, 198].

Именно наличие специфических рецепторов к гормонам определяет чувствительность опухолевых клеток к данным препаратам – антагонисты гормонов конкурентно взаимодействуют с рецепторами соответствующих

гормонов. Главной целью ГТ является: блокада передачи патологических сигналов, подавление продукции гормонов, которые стимулируют пролиферацию опухолевых клеток [28, 239, 275-277].

Расположение на поверхности опухолевых клеток рецепторов эстрогенов исследователи впервые смогли предположить в 1962 году, а позже применить определение степени этих рецепторов для прогнозирования так называемой гормоночувствительности опухоли. Определение рецепторов эстрогенов и прогестерона (стероидных гормонов) на поверхностной мембране опухолевых клеток дало огромные надежды в лечении РМЖ, что представляет собой важнейший показатель для выявления гормоночувствительности опухоли на данный момент [12, 28, 75].

Модуляторы рецепторов эстрогенов – тамоксифен и торемифен – применяются во время лечения метастатического РМЖ и были одобрены еще в 1977 году. А под конец 1990-х годов в качестве первой линии лечения постменопаузальных женщин, больных РМЖ, были предложены нестероидные ингибиторы ароматазы [118, 129, 197].

В 2002 году управлением США, занимавшимся контролем за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA), был одобрен фулвестрант, который применялся в лечении метастатического рака молочной железы. После этого при изучении белка mTOR были синтезированы ингибиторы mTOR – эверолимус и темсиролимус. Благодаря этим препаратам появилась возможность увеличить эффект от эндокринотерапии, а также восстановить чувствительность при резистентности к иным видам эндокринотерапии [27, 155, 170].

Адьювантная гормонотерапия РМЖ (Таблица 1.1) показана всем пациентам с гормонозависимыми подтипами заболевания вне зависимости от возрастной категории, стадии болезни, HER2 статуса, функции яичников, проведения нео-адьювантной ХТ, либо же анти-HER2-терапии [269, 288]. ГТ является стандартом терапии при распространённом РМЖ, за исключением быстро прогрессирующих вариантов заболевания и висцеральных кризов [75, 91, 108].

**Лекарственные препараты, используемые для гормонотерапии рака  
молочной железы**

Группа препаратов	Схема приема
Антиэстрогены	Тамоксифен 20 мг/сут. Внутрь ежедневно
Ингибиторы ароматазы	Летрозол 2,5 мг/сут. Внутрь ежедневно Анастрозол 1 мг/сут. Внутрь ежедневно Эксеместан 25 мг/сут. Внутрь ежедневно
Аналоги ГРГ	Гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней Трипторелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней Лейпрорелин 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней

В случае прогрессирования болезни пациентки, отвечающие на предшествующую ГТ, сокращением диаметра опухоли, либо длительной стабилизацией, должны получать дальнейшие линии терапии [116, 173].

Выбирая вариант ГТ, следует принимать во внимание следующие факторы:

- функцию яичников;
- наличие патологии;
- биологическую специфику опухоли;
- предыдущую гормонотерапию;
- профиль токсичности.

Стоит отметить, что подходы лечения для постменопаузальных женщин и женщин, находящихся в репродуктивном периоде, различаются, однако, только в первой линии. Вслед за прогрессированием на фоне первичного лечения подход к продолжению лечения в обеих группах почти одинаковый. Терапию ингибиторами ароматазы для пациенток, находящихся в постменопаузе, принято считать самой действенной. В качестве второй и последующих линий

эндокринотерапии, следуя указаниям ESMO, могут быть применены: андрогены, тамоксифен и фулвестрант, мегестрола ацетат (Приложение В) [237-238].

При лечении гормонозависимого РМЖ отдельную сложность представляют больные с резистентными к эндокринотерапии опухолями. В данной клинической ситуации ингибитор mTOR эверолимус сравнительно недавно показал высокий уровень результативности [27-30, 171, 178].

Фулвестрант признан одним из последних препаратов, вошедших в клиническую практику. Данный препарат зарегистрирован во второй линии, если происходит прогрессирование на фоне тамоксифена, либо в третьей линии, в случае прогрессирования на фоне ингибиторов ароматазы тамоксифена [218].

В случае отсутствия результата от первой линии гормонотерапии целесообразно начинать химиотерапию. Также выбор в пользу ХТ делается в случае висцерального криза [131].

Таргетная терапия (от англ. target – цель, мишень) является принципиально новым направлением в лечении злокачественных опухолей, в частности РМЖ. Его развитию послужили успехи, достигнутые к 90-м годам XX века, которые заключались в том, что был изучен ряд основных механизмов, регулирующих выживаемость и пролиферацию опухолевых клеток. На современном этапе таргетная лекарственная терапия РМЖ содержит препараты, оказывающие влияние на рецептор HER2, который является протоонкогеном и располагается на длинном плече 17-й хромосомы (17q21). Степень экспрессии данного гена активизирует внутри клетки тирозинкиназу, ингибирует апоптоз, втягивая внутренние сигнальные пути, что в конечном результате обеспечивает ускоренный рост клеток и увеличение потенциала для ангиогенеза и метастазирования [118, 139, 165, 178, 252].

Категория Her включает в себя четыре плотно связанных между собой трансмембранных рецептора, таких как: Her1, Her2/neu (C-ErbB2), Her3 и Her4. Для всех, кроме Her2, определены следующие лиганды: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF) и херегулин. В виду

отсутствия лигандов для Her2, то, чтобы его активировать, необходима активация прочих рецепторов [128, 221, 256].

Рецепторы категории Her (кроме Her3) включают в себя внутриклеточную часть тирозинкиназы. Основное значение при передаче сигнала Her-рецепторов внутри клеток имеют:

- фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K);
- активаторы транскрипции (STATs);
- преобразователи сигнала митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК).

В результате передачи сигналов выявляются такие процессы, как: дифференциация, адгезия, миграция, ангиогенез и апоптоз.

Согласно итогам исследования HERA, впервые в 2006 году, было разрешено применение трастузумаба в адьювантном лечении для терапии Her2-положительного РМЖ. Кроме того, итоги четырех важнейших клинических исследований (HERA, BCIRG 006, NSABP B-31, NCCTG 9831) показали, насколько важна роль адьювантной терапии с применением трастузумаба, что позволило снизить риск смертности в 33–41% случаев. Так, в процессе основных рандомизированных исследований было выявлено, что совмещение трастузумаба с химиотерапией превышало результативность таковой, если использовать трастузумаб в монорежиме. А по итогам проведенного исследования NOAH, полный морфологический результат был отмечен у 38% больных, которым была оказана НАПХТ с трастузумабом, в исследовании же GeparQuattro в полной мере ответ был достигнут в 80% [11, 247, 279].

Выявление долговременного применения трастузумаба, как и непосредственно механизм развития устойчивости к данному препарату, пока что остаются недостаточно изученными [3, 128, 261, 270].

Лечение препаратом герцептин проводится исключительно больным с показателем гиперэкспрессии HER2/neu 3+, либо же с подтвержденной амплификацией гена HER2/neu. Результаты лечения данным препаратом в совокупности с нынешними режимами ХТ и ГТ говорят о том, что использование

герцептин в адьювантном режиме у пациентов с операбельным РМЖ значительно увеличивает выживаемость, уменьшает риск развития рецидива, а также снижает вероятность формирования отдаленных метастазов. Кроме того, герцептин хорошо переносится, что позволяет широко применять его в медицине. В тоже время назначения цитотоксической терапии может избежать определенная группа HER2/neu-положительных пациентов [54, 69, 73].

Тем не менее, резистентность к анти-HER-препаратам является основной клинической проблемой и встречается как на ранних, так и на распространенных стадиях болезни, что, в свою очередь, требует современных лечебных подходов. Так, у определенного количества больных наблюдается развитие резистентности к трастузумабу, а часть пациенток является изначально нечувствительной к данному препарату [15, 262].

В настоящее время возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы в большей степени возросли благодаря появлению современных анти-HER-препаратов – пертузумаба и Т-ДМ1. Некоторое число HER2-положительных пациентов, возможно, будет излечено при применении исключительно таргетных препаратов без использования химиотерапии [99, 270].

Также необходимо отметить, что отдельные исследования представили результативность использования малой молекулы ингибитора HER2 и EGFR – лапатиниба – во всякого рода комбинациях. И с 2007 года FDA одобрило лапатиниб, который может использоваться, если возникает устойчивость к трастузумабу. Фосфорилизацию и активацию Her2 блокирует удвоенный ингибитор тирозинкиназы. Блокировка фосфорилизации и ингибирование активации рецептора дает возможность ингибировать PI3K/АКТ и MAPK, что ведет к торможению пролиферации и прекращению роста клеток, а также к увеличению апоптоза. Предклинические исследования, направленные на лечение метастатического РМЖ при применении лапатиниба, показали в среднем 15,3 недели прогрессивной выживаемости [27, 189, 270].

Также одним из методов терапии РМЖ является подавление ангиогенеза, который оказывает влияние не на опухолевые клетки, а на сам процесс

новообразования сосудов в опухоли. На текущий момент времени для терапии рака молочной железы зарегистрирован всего единственный препарат, который оказывает аналогичный механизм действия – бевацизумаб. По итогам регистрационного исследования E2100 были получены очень обнадеживающие результаты, которые показали способность бевацизумаба во взаимодействии с паклитакселом существенно (с 5,8 месяцев до 11,4 месяцев) увеличивать выживаемость без прогрессирования у тех пациентов, которым была предоставлена первая линия лечения распространенного РМЖ. В числе исследуемых мультикиназных ингибиторов, имеющих антиангиогенную активность, лишь сорафениб показал высокий уровень результативности при РМЖ [128, 136, 255].

Возникновение новых клинических сведений по уже применяемым в практике таргетным препаратам и их соединениям, а также новым лекарственным средствам влечет за собой изменение и методов лечения. Отдельную проблему представляет терапия так называемого РМЖ с тройным негативным подтипом, поскольку в этом случае отсутствуют мишени для специфического эндокринного и анти-HER2 лечения. Ожидания по отношению к совершенствованию итогов терапии данной подгруппы пациентов возлагают на ингибиторы HS P90 (танеспимицин), ингибиторы mTOR (темсиролимус и эверолимус), мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ Src и Abl-протеинов (дасатиниб) [147, 228].

Иммунотерапия является одним из элементов стандартного лечения пациентов с распространенным раком молочной железы. Большая часть способов терапии содержит моноклональные антитела (mAbs), которые или блокируют иммунные контрольные точки (checkpoint), а именно, рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганд 1 (PD-L1), либо же направлены на Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4) [17, 181].

Большое количество исследований указывает на то, что экспрессия PD-L1 может быть предиктором ответа на иммунотерапию как анти-PD-1-агентами, так и анти-PD-L1-препаратами [19].

Накопленный опыт за период последних лет указывает на то, что важнейшими элементами в потенциальном ответе на иммунную терапию являются так называемые опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes – TILs) . На последних этапах иммунного цикла происходит инфильтрация опухоли лимфоцитами. И, как показали Н. Ali и соавторы (1995), М. Miyashita и соавторы (2015), инфильтрация опухоли Т-киллерами ассоциирована с лучшей выживаемостью [22, 128, 160].

Также стоит отметить, что стадия инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками имеет ряд отличий в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ [247, 285].

Исходя из результатов клинических исследований, было определено, что самый высокий процент CD8<sup>+</sup> опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов зависит от большей частоты патологического ответа на ингибиторы иммунной контрольной точки у больных с тройным негативным РМЖ. Тем самым, иммунная терапия является перспективным терапевтическим методом для тройного негативного рака молочной железы, который не лучшим образом реагирует на стандартное лечение, так как не содержит в себе таргетной мишени. Результат тройного негативного РМЖ на иммунотерапию имеет более высокий показатель, чем у ER-позитивных опухолей [27, 269].

Пембролизумаб является селективным гуманизированным моноклональным антителом к IgG4, ингибирующий рецептор запрограммированной смерти-1 (PD-1), что представляет собой неотъемлемую часть регуляции иммунной контрольной точки в микроокружении опухоли. Данный препарат одобрен управлением FDA, активно исследуется в лечении распространенных форм рака молочной железы, особенно в лечении трижды негативного РМЖ [128, 191].

В 2018 году были представлены итоговые результаты проведенного исследования KEYNOTE-086. Оно было направлено на оценку действенности использования пембролизумаба в монотерапии в качестве первой линии у пациентов с PD-L1-позитивным метастатическим трижды негативным РМЖ. В его результате удалось выяснить частоту общего ответа, которая составила 23%



(95% CI 15–33). Число общей выживаемости пациентов было равно 16,1 месяцев с прогнозируемым 6-месячной общей выживаемостью в 83% [30].

Атезолизумаб или тецентрик является гуманизированным моноклональным антителом, которое нарушает путь PD, ингибирующее связывание PD-L1 с PD-1 и, тем самым, восстанавливающее в опухоли специфический Т-клеточный иммунитет [47]. На конференции ASCO, состоявшейся в 2017 году, было сообщено о конечных итогах исследования NCT01375842, в ходе которого у заболевших, получавших атезолизумаб в первой линии, одно- и двухгодичная общая выживаемость составила 63% и 47%, а у тех пациентов, кому препарат был назначен во второй и следующей линиях терапии, уровень общей выживаемости, в свою очередь, составил 37% и 18% соответственно [131, 290].

Наблюдаемая частота ответа при назначении иного препарата – ниволумаба (анти-PD1) после модуляции микроокружения опухоли при назначении ХТ, либо же ЛТ, является многообещающей в сравнении с историческими показателями ответов, которые были продемонстрированы в предыдущих исследованиях действенности монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у больных с метастатическим трижды негативным РМЖ [199, 230, 279].

Иммунотерапия РМЖ в настоящее время так и остается на раннем этапе развития. Также не следует отрицать, что для части заболевших иммунная терапия рака молочной железы не сможет принести положительных результатов в лечении. Невзирая на клиническую пользу ингибиторов PD-1/PD-L1-пути, итоги терапии значительно зависят от начального показателя экспрессии PD-L1. Основное количество пациентов (около 75%) с PD-L1-положительным трижды негативным РМЖ является полностью рефрактерным по отношению к терапии атезолизумабом, что говорит об индивидуальных отличиях у больных в реагировании на один и тот же лекарственный препарат. Таким образом, рак молочной железы как гетерогенная болезнь обладает различными молекулярными фенотипами, которые, в свою очередь, коррелируют с разного рода лекарственными препаратами, а также результатами лечения [191].

#### 1.3.4. Применение селективной внутриартериальной полихимиотерапии

На современном этапе развития клинической онкологии отчетливо прослеживается все возрастающий интерес отечественных и зарубежных исследователей к методу селективной внутриартериальной ПХТ в лечении рака молочной железы [2, 3, 7, 158–165]. Так, в ряде исследований была доказана эффективность данного метода [38, 49].

В абсолютном большинстве исследований сегодня используются режимы внутривенной инфузии химиопрепаратов. Преимущества и недостатки данного метода хорошо известны и широко обсуждаемы в отечественной и зарубежной литературе [50, 62, 66, 67].

При местнораспространенном раке молочной железы особой задачей НАПХТ, как этапа комплексного лечения, является резорбция опухоли и расширение возможности последующего хирургического, лучевого и лекарственного воздействия. Преимущество направленной внутриартериальной доставки цитостатиков заключается в создании повышенной концентрации химиопрепарата в зоне нашего интереса. По данным ряда авторов, такая направленная доставка цитостатиков повышает их локальную концентрацию более чем в 10 раз по сравнению с системной химиотерапией [4, 65, 257, 300].

Так известно, что при традиционной системной ПХТ часть цитостатиков может связываться с белками плазмы крови, что затрудняет их проникновение в опухоль. Во время же СВАПХТ поток крови вытесняется и замещается инфузионной жидкостью. И благодаря этому исключается контакт и процесс специфического связывания цитостатиков с белками плазмы крови, что, в свою очередь, обуславливает химиотерапевтический эффект первого прохождения препарата и экстракции его в опухоль [15, 163, 175].

Использование внутриартериального введения лекарственных препаратов для обеспечения селективного воздействия на очаг поражения не является новым. Первые упоминания в литературе о данном методе относятся к середине XX века, когда появились первые клинико-экспериментальные сообщения о возможном использовании внутриартериального введения препаратов при лечении

злокачественных опухолей различной локализации. В дальнейшем интерес ученых к данной проблематике имел волнообразный характер – так, к 70-м годам XX столетия были опубликованы первые результаты и даны подробные рекомендации по длительной внутриартериальной химиотерапии злокачественных опухолей. Примерно тогда же были опубликованы и различные технические приемы выполнения таких инфузий, причем, наиболее распространенными стали доступы к бассейну подключичной артерии через глубокую артерию плеча [69, 73, 83, 90, 98, 100].

Классические и некоторые современные анатомические исследования архитектоники кровеносных сосудов, кровоснабжающие молочные железы, мягкие ткани грудной стенки и органов грудной полости, явились обоснованием возможности внутриартериальной доставки препаратов при лечении больных раком молочной железы [50, 98, 100].

В Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря усовершенствованы и внедрены в клиническую практику методы селективной внутриартериальной полихимиотерапии, что нашло свое отражение в ряде фундаментальных работ [48, 49] и патентов:

- Патент Украины №15002А от 30.06.1997 г.;
- Патент Украины №17135А от 18.03.1997 г.;
- Патент Украины № 29318 от 01.07.2000 г.;
- Патент Украины №54001 от 17.02.2003 г.;
- Патент Украины №60122 от 03.09.2003 г.;
- Патент Украины №60120 от 03.09.2003 г.;
- Патент Украины №63156А от 12.01.2004 г.;
- Патент России №2169014 от 20.06.2001 г.;
- Патент России №2179823 от 27.02.2002г.

Сегодня большинство специалистов убеждены в достаточной надежности и высокой эффективности внутриартериальных способов инфузии противоопухолевых препаратов как в адьювантном, так и в неоадьювантном режимах [161-165, 175, 177, 190]. Внутриартериальная химиотерапия оказывает

значительное воздействие не только локально, обеспечивая высокую интенсивность дозы лекарственных препаратов, но и на отдаленные метастазы [191-193]. Многими авторами отмечается, что более низкая частота побочных воздействий и лучший эффект ответных реакций со стороны организма отмечены именно у пациенток после внутриартериальной химиотерапии, чем при системной химиотерапии с использованием тех же химиопрепаратов и тех же схем лечения [196, 212, 215].

Кроме этого, отдельными исследователями при использовании внутриартериального метода введения химиопрепаратов при лечении рака молочной железы удалось добиться значительного положительного эффекта, также была отмечена большая продолжительность жизни и меньшая частота рецидивирования [49, 230].

Необходимо отметить, что именно методу внутриартериальной химиотерапии отдают предпочтение при решении задач, связанных с переводом пациенток в операбельное состояние [190, 192-193].

Многие ученые указывают на хорошую переносимость такой терапии и значительное снижение выраженности явлений медикаментозной токсичности по сравнению с системной терапией [160, 234].

Отсутствие серьезных побочных эффектов, связанных с использованием относительно нестандартного, внутриартериального пути введения химиопрепаратов также подтверждает опыт зарубежных коллег [190-192].

Ряд исследований, проведенных в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря, показывает, что внутриартериальная полихимиотерапия практически не имеет противопоказаний и характеризуется высокой эффективностью при использовании в неoadьювантном и адьювантном режимах. Этот вывод подтверждается публикациями зарубежных исследователей. Размеры опухолевого очага (10 и более сантиметров в диаметре), отек кожи или распад опухоли рассматриваются как показание к внутриартериальному введению химиопрепаратов. Некоторыми авторами внутриартериальное введение химиопрепаратов рекомендуется как наиболее эффективное для консервативного

лечения неоперабельных форм заболевания или же в случаях рецидива опухоли молочной железы [50, 193, 248].

Применение внутриартериального пути введения химиопрепаратов обеспечивает высокую эффективность в группе больных с первично-неоперабельным, практически «инкурабельным» раком молочной железы, что вытекает из полученных данных ряда авторов. Описанные исследователями случаи полного и частичного патоморфоза опухоли, в частности – первичного ее очага, у пациенток с первично-неоперабельным раком молочной железы, безусловно, доказывают высокую клиническую эффективность внутриартериальных инфузий [67, 217, 285].

В сравнении с традиционно используемым внутривенным введением препаратов, высокая эффективность внутриартериальных инфузий доказана в исследованиях зарубежных клиник. Многими авторами подтверждены наблюдения о том, что, даже после одного цикла ПХТ отмечается существенное сокращение размеров опухоли [7, 113].

Совершенствование и модернизация методов внутриартериальной химиотерапии привели к формированию двух принципиально различных методов введения химиотерапевтических средств в кровотоки пораженного органа. Однако наиболее широко распространенным и часто применяемым является метод катетеризации сосудов, кровоснабжающих молочную железу рентгенэндоваскулярным способом по Сельдингеру [24, 150-153].

Сторонники этого метода наряду с высокой эффективностью описывают относительно малый процент осложнений, что, по мнению авторов, связано с предложенными двухкатетерными методами и методами суперселективной катетеризации сосудов, кровоснабжающих опухоль. Однако при детальном изучении литературы и анализе методик становится понятным, что возможности проведения внутриартериальной химиотерапии рентгенэндоваскулярным способом весьма ограничены [75, 93, 97, 103-104, 107].

Основным ограничением проведения этой методики является отсутствие в большинстве клиник необходимого дорогостоящего оборудования. Кроме того,

протяженное (около 1 м) расположение катетера в просвете магистральных сосудов несет угрозу развития тромботических осложнений, что ограничивает сроки проведения внутриартериальной полихимиотерапии несколькими днями [113, 116, 118, 121, 142, 151, 155-157].

Наряду с высокой тромбоопасностью катетеризация магистральных сосудов нередко сопровождается стойким ангиоспазмом сосудов второго и третьего порядка, что является показанием к извлечению катетера. Отдельно рассматриваются пациентки с выраженным атеросклеротическим поражением магистральных сосудов, которым в абсолютном большинстве рекомендаций вышеупомянутых методик проводится системная терапия [159-165].

Исходя из вышесказанного, можно сделать выводы, что СВАПХТ может успешно использоваться как элемент комплексного лечения или как изолированный метод химиотерапии при местнораспространенном, первично-неоперабельном РМЖ. Преимущества метода заключаются в возможности увеличения концентрации дозы химиопрепарата в опухоли и окружающих тканях, более выраженном местном клиническом эффекте по сравнению с традиционным внутривенным способом введения химиопрепаратов. Кроме того, возможные осложнения являются типичными для системной ПХТ и не превышают их по количественным показателям.

### 1.3.5. Возможности использования локальной электромагнитной гипертермии

Гипертермия считается одним из сильнейших модификаторов ХТ. Её эффективность была доказана годами исследований. Греческий врач Парменид ещё примерно в 500 году до нашей эры сказал: «Дайте мне власть вызывать лихорадку, и я вылечу все болезни». Данное высказывание стало девизом врачей, использующих метод гипертермии [198].

Самые ранние упоминания об эффективности данного метода в онкологии берут свое начало еще в 1779 году во Франции, когда deKizowitz описал торможение развития опухоли лихорадкой, вызванной малярией. Исследование

эффектов гипертермии было продолжено в XIX столетии. Значительные же сдвиги повлекли исследования XX столетия, которые заключались в восприятии гипертермии как способа лечения онкозаболеваний и создании мирового онкологического содружества [29, 57, 101].

В 1866 году немецкий врач Bush W. проводил удачное лечение рака лихорадкой, которая была вызвана искусственным инфицированием рожистым воспалением. В 1898 году успешно исследовал эффект гипертермической ванны при раке шейки матки [209, 285].

В начале XX столетия в 1912 году Muller C. провел успешное соединение гипертермии и радиотерапии в ста случаях. В свою очередь, в 1927 году Westermarck K. ставил эксперименты на крысах с применением локальной гипертермии. В этом же году Нобелевскую премию в области исследования физиологии и медицины за открытие терапевтического эффекта заражения малярией при лечении прогрессивного паралича получает Wagner Jauregg J [185].

В 1947 году в Америке выходит в свет работа «Исследования теплового повреждения», авторами которой являются Moritz A.R. и Henriques F.C. Эффективность двухкамерной гипертермической ванны с охлаждением головы в 1964 году исследовал vonArdenne M. [174, 201, 299].

А в 1965 году американские исследователи Holland U., Freireich E. и Frei E. впервые выдвинули принцип комбинированной химиотерапии, vonArdenne M. – концепцию термометаболической терапии рака [98, 107, 169].

В 1966 году von Ardenne M. разработал теплообменник для общей экстракорпоральной гипертермии, а в 1968 году ученый доказал термосенсибилизацию клеток опухоли при окислении. Stehlin J. и Cavaliere R. В 1969 году в Италии выполнили первую регионарную химиотерапевтическую перфузию. Westra A. и Dewey W.C. в 1971 году в Америке провели экспериментальные исследования по гипертермии на клетках млекопитающих. Немного позже в США в 1975 году, под председательством Robinson E.J. был проведен первый международный симпозиум по гипертермии в онкологии. VonArdenne M. в том же 1975 году разработал первое гипертермическое

высокочастотное устройство Selectotherm, а в 1977 году он же доказал снижение опухолевой микроциркуляции при гипертермии и гипергликемии [19, 66, 104, 193-196].

В Японии в 1979 году был создан прототип гипертермической установки «Термотрон». В 1982 году в Америке впервые была использована гипертермия для лечения аденомы простаты. Спустя 2 года в Японии в 1984 году был выпущен аппарат «Термотрон» (фирмы Yamamoto Vinita Co), который был разрешен к использованию. В Дании в том же году Overgaard K. опубликовал книгу «Гипертермия в онкологии», а годом позднее в Великобритании был основан Международный журнал гипертермии [18, 79, 114, 159].

В Германии vonArdenne M. В 1985 году разработал первую гипертермическую систему для общей гипертермии, близкому к инфракрасному диапазону – IRATHERM. В Великобритании в 1987 году создан Европейский союз гипертермической онкологии (ESHO). В 1994 году vonArdenne M. опубликовал результаты 1 фазы клинических исследований sCMT и «Принципы и Концепции sCMT», а в 1997 году исследователем была издана монография «Системная многоэтапная терапия рака» [107, 188, 204, 265, 281].

Гипертермическая система EHY 2000 фирмы OncoThermKft выходит на рынок в 1998 году. А в 1999 году в Нидерландах на ESHO было доказано, что гипертермия повышает эффективность ЛТ и ХТ, тогда же гипертермию начали использовать в качестве основного способа лечения при заболевании раком шейки матки. В 1999 году в Америке BSD MedicalCorp выпускают на рынок систему гипертермии BSD – 2000 [190, 269].

В этом же году в Роттердаме (Голландия) проходила Европейская конференция по гипертермической онкологии, на которой были представлены результаты десяти исследований по эффективности комбинированного гипертермического и химиотерапевтического лечения ряда опухолей, включая РМЖ. Как показали исследования, сочетание гипертермии и ХТ значительно увеличивает выживаемость и улучшает результаты лучевого лечения при комбинации с гипертермией [29, 144, 258].



В 2000 году в Германии в журнале LANCET была опубликована статья об эффективности гипертермии при заболевании раком прямой кишки [235], здесь же опубликованы сведения об успехе гипертермии в лечении рака шейки матки [147].

Р.К. Sneed в 2001 году на ежегодной конференции NANC, было сообщено о результатах III стадии рандомизированных клинических исследований использования ЛТ и гипертермии в совокупности. Частота полной ремиссии меланомы после применения ЛТ с гипертермией составила 46% против 28% при изолированной ЛТ, при рецидиве РМЖ – 60% против 38%, при более поздних стадиях рака шейки матки – 83% против 57%. 2-летняя выживаемость заболевших при глиобластоме составила 31% против 15% при использовании изолированной ЛТ. R. Issels (Мюнхен, Германия) в 2001 году опубликовал статью «Гипертермия и гипоксия для разрушения раковых клеток». В данной статье речь идет о комбинации гипертермии и ХТ у 59 пациентов с диагнозом саркома мягких тканей, что увеличило 5-летнюю выживаемость больных [59, 198, 243].

Nakahata К. в 2002 году из Университета Нагасаки в Японии опубликовал сведения о «митотической катастрофе» в злокачественных опухолях после гипертермии, при этом нормальные клетки оставались неповрежденными. Таким образом, был сделан вывод, что гипертермия повреждает структуру ДНК злокачественных клеток, вследствие чего они теряют способность делиться [67, 84, 95, 178].

М. Wesolowski ESHO (Германия) в 2003 году доказал, что гипертермия значительно увеличивает выживаемость детей, заболевших раком [77]. В Германии в 2004 году Das Handelsblatt успешно соединял ХТ и гипертермию [185]. В 2005 году в Национальном институте рака Украины был открыт кабинет локальной гипертермии [19].

В этом же году в Амстердаме выпущено известие о 90% полной ремиссии при комбинации гипертермии, ЛТ и ХТ при раке шейки матки [99].

В Америке в 2006 году American Cancer Society оповестило, что гипертермия выходит на первый план при лечении опухолей молочной железы.

Кроме того, в этом же году конвенция ES TRO (European Society for Radiotherapy and Oncology) в Германии акцентирует внимание на использовании прицельной гипертермии [172, 190].

Также в Ms. Fitness Magazine публикуется работа о полной ремиссии при заболевании РМЖ у 2/3 пациенток после комбинирования ЛТ и гипертермии. Тем самым Society of Thermal Medicine (США) в 2006 году признало гипертермию сильнейшим из известных радиосенсибилизаторов. В Америке Boston Globe предполагает, что гипертермия может являться одним из сильнейших средств в борьбе с онкологией. Тем временем в Journal of Clinical Oncology (США) опубликованы сведения о едва ли не трехкратном возрастании эффективности лечения первичного и рецидивирующего РМЖ при совместном применении гипертермии с ЛТ в сравнении с изолированной ЛТ (с 24 до 68%). В Германии в 2007 году на рынке была представлена гипертермическая система Celsius TCS [84, 113, 142, 199, 207, 280].

Начиная с 2007 года и по сей день в американских стандартах лечения онкологических больных при рецидивирующем РМЖ рекомендована гипертермия [109].

На территории бывшего Советского Союза развитие гипертермии изначально также не отставало от мировых тенденций. Так, в 1967 году в Москве Трапезниковым Н.Н. и Яворским В.В. была применена локальная гипертермия на фоне регионарной изолированной перфузии [148].

Александров Н.Н. в 1969 году использовал водоструйную гипертермию с помощью аппарата «Пигмент», а в 1980 году им же была выпущена монография «Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей» [32].

В 1986 году был проведен I Всесоюзный симпозиум по использованию гипертермии в онкологии. На нем была принята программа «Модификатор-2», которая была направлена на развитие отечественной гипертермической науки. II Всесоюзный симпозиум с международным участием «Гипертермия в онкологии» состоялся в 1990 году [58, 69].

В Москве в 1991 году Коноплянниковым А.Г. было обнаружено, что в результате пониженного (особенно в гипоксических зонах) объемного кровотока, опухоли могут перегреваться на 1–2°C больше, чем окружающие нормальные ткани, и что вместе с тем увеличивается их тепловое повреждение, а также эффект дальнейшего облучения. В 1992 году в России Светицкий П.В. использовал тепло при лечении рака шеи и головы [11, 23].

В Украине же развитие гипертермии началось еще в 1972 году, когда в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Кавецкого Р.Е. НАН Украины (ИЭПОР) начали исследования по её влиянию на злокачественные новообразования. В комплексном лечении онкологических больных ИЭПОР НАН Украины и Институт онкологии АМН Украины в 1981 году начали применение локальной сверхвысокочастотной гипертермии [38].

В 1987 году была доказана эффективность совмещения гипертермии и гипергликемии в онкологии, а в 1989 году были разработаны теплофизические модели гипертермии опухолей [14, 27, 33].

Развитие гипертермии в Украине до 1991 года проходило в рамках развития метода в Советском Союзе. Во многих медицинских учреждениях работали гипертермические установки Яхта-4 и Яхта-5, а в Киевской городской онкологической больнице был установлен Термотрон [56, 73].

Существенный вклад в развитие метода гипертермии был сделан украинскими учеными. Работы Орла В.Е., Ганула В.Н., Процика В.С., Осинского С.П. в области микроволновой гипертермии значительно дополнили ее теорию и практику. Новаторскими в свое время были разработки в области магнитотерапии Мединцева Ю.Р. Тем не менее, по многим причинам одна гипертермическая система, которая была разработана в Национальном институте рака и ИЭПОР НАНУ имени Кавецкого Р.Е., не смогла продвинуться дальше стадии промышленного образца [17-22, 45].

Тем временем в Японии благополучно прошло исследование гипертермической установки «Termotron RF-8» (Yamamoto Vinita Co. Ltd.) [126].

В Харьковском НИИ радиотехнических измерений в начале 2000-х годов был создан комплекс микроволновой гипертермии «Радмир», который с успехом преодолел клинические испытания и получил разрешение на использование в медицинской практике. Он представляет собой одноизлучательную электромагнитную систему для лечения поверхностных опухолей и работает на частотах 434 и 915 МГц.

Промышленный образец – аппарат для коротковолновой магнитотермии «Магнитерм» – был разработан на предприятии в 2008 году (рис. 1.1).



Рисунок 1.1. Аппарат «Магнитерм» фирмы «Радмир» (внешний вид)

29 декабря 2012 года «Магнитерм» успешно прошел государственную санитарно-эпидемиологическую экспертизу. По результатам которой было установлено, что аппарат для коротковолновой магнитотермии «Магнитерм» полностью соответствует требованиям действующего санитарного законодательства Украины и может применяться в заявленной сфере применения» (Приложение Г).

20 мая 2013 года было получено свидетельство о государственной регистрации № 7714/2008 для следующего серийного производства и применения аппарата «Магнитерм» в онкологии (Приложение Г).

Кроме этого, было проведено большое количество экспериментальных работ, направленных на изучение соединения гипертермии и химиопрепаратов с

целью лечения злокачественных новообразований. Имеются доказательства разрушительного действия гипертермии на микроРНК клетки РМЖ. В проведенном исследовании отмечается возрастание средней продолжительности жизни мышей, которым внутрибрюшинно были введены доцетаксел с цисплатином в совокупности с гипертермией [32-34, 51].

Также была доказана эффективность совместимости гипертермии с доклубицином и липосомальной формой доксорубицина [135, 236].

Рациональность применения гипертермии была доказана при различных локализациях злокачественных опухолей. Например, при глиобластомах [37], меланомах [38], карциноме печени [39, 40], мочевого пузыря [41, 42, 43], шейки матки [44], шеи и головы [45]. Имеются работы и по действенному применению гипертермии для лечения распространенных рецидивов рака молочной железы [46]. К тому же гипертермия в виде термоабляции используется при лечении и доброкачественных новообразований молочной железы [47, 48, 49, 50].

Несмотря на огромные успехи, продолжается введение новых методик проведения гипертермии, разрабатываются инновационные, более действенные аппликаторы [51, 52, 87]. После продолжительных исследований были обнаружены побочные явления, вызванные гипертермией. К таким явлениям относятся ожоги глубоких тканей и поверхностные ожоги, а также внутриклеточный синтез белков теплового шока, которые понижают действенность дальнейшей терапии. Чтобы минимизировать указанные явления, разрабатываются современные модификации гипертермии [31, 53]. Также по результатам иммунологического обследования больных, которым оказывали локальную гипертермию, стало известно, что она инициирует выработку противоопухолевых антител [54].

Установлена эффективность совместимости гипертермии с ЛТ [55]. Такое физическое проявление гипертермии, как возрастание локальной температуры ткани, успешно исследуют при помощи инфракрасной термографии [56-58, 72]. Имеются доказательства, что интенсивность прогрева тканей опухоли зависит от их перфузии [59].

Корректное проектирование сеанса гипертермии в большей степени оказывает влияние на ее действенность. Создано специальное программное обеспечение, которое улучшает планирование сеансов гипертермии на основе сведений спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Чтобы исследовать гипертермию, были созданы специальные протоколы [119, 290].

Влияние температуры различается в зависимости от диапазона температуры прогрева и времени облучения ткани. Таким образом:

- при действии температуры от минус 50 до 0°C в течение десяти минут происходит замерзание тканей и полное разрушение клеток;
- при воздействии температуры 0–25°C в течение десяти минут проницаемость тканей становится меньше, уменьшается циркуляция крови и клеточный метаболизм;
- при температуре 30–39°C вне зависимости от долготы действия, изменения не происходят;
- при 40–46°C продолжительностью 30–60 минут происходят изменения в биологических свойствах ткани, возрастает циркуляция крови;
- при 47–50°C продолжительностью более чем десять минут наблюдается некроз и коагуляция тканей, распад белка;
- при температуре более 50°C после двух минут происходит некроз и коагуляция тканей, гибель клеток;
- при температуре 60–100°C менее чем за одну минуту происходит коагуляция, разрушение и распад белка, разрыв мембраны и сжатие клетки;
- при температуре от 100 до 300°C при воздействии меньше чем за одну минуту происходит испарение, сжатие клетки, появление внеклеточной паровой вакуоли;
- при температуре свыше 300°C продолжительностью действия менее одной минуты происходит карбонизация и появление дыма [163].

Под термином «локально-региональная электромагнитная гипертермия» в онкологии понимают, нагрев опухолей до температуры 38–45°C в течение 15–60

минут электромагнитным полем с диаметром зоны облучения 10–35 сантиметров [64, 71, 300]. Воздействие локальной радиочастотной гипертермии вызывает деструкцию большого количества клеток опухоли. Целью локальной гипертермии является нагревание до определенной температуры злокачественных новообразований при минимальном нагреве окружающих здоровых тканей. Такой метод (в частности, при условии образования электромагнитного поля локально-региональной гипертермии в опухолях), невзирая на определенные противопоказания, нашел применение в современной онкологической практике [68, 198].

При температурах 38–42°C в тканях организма происходит увеличение микроциркуляции биологических жидкостей, тем самым вместе с достаточно обширным применением классической гипертермии (42–46°C), как синергетического гипертермического фактора нагрева опухолей, на данном этапе начали использовать и умеренную физиологическую гипертермию – магнитотермию. В последнем случае по итогам действия электрического компонента электромагнитного поля инициируется не только действие умеренного теплового фактора влияния, но и магнитного компонента. Кроме того, также применяется пространственно-неоднородное магнитное поле, которое инициирует ориентацию ионов и диполей биологических тканей в направлении градиентов изолиний вдоль электрически поляризованных межклеточных мостиков и тубулиновых микротрубочек злокачественных клеток на этапе распада. В спокойном состоянии в середине клеток поле однотипное, и действие электромагнитных сил состоит только в «вибрации» ионов, а также диполей. В отличии от них, в клетках, которые делятся, поле неоднородное, что, в свою очередь, стимулирует силы, отправляющие все диполи к месту распада [218].

Данный эффект селективно ускоряет активный транспорт препаратов через мембрану внутрь злокачественной клетки, и в конечном итоге возрастает распад цитоскелета и органоидов, тем самым увеличивая возможность селективной гибели злокачественных клеток [71-74].

Главный принцип противоопухолевого эффекта магнитотермии базируется на увеличении инициирования действия противоопухолевых препаратов пространственно-неоднородного электромагнитного поля в опухолевых клетках благодаря аппарату «Магнитерм». Биологический процесс магнитотермии можно разделить на два компонента – гипертермический эффект и работа магнитного поля. Гипертермическое воздействие зависит от диапазона температуры прогрева ткани, который описывался выше. Вторым элементом магнитотермии является действие магнитного компонента, который оказывает влияние на биологические внутриклеточные процессы [98, 119].

Ещё с древности известно существование вещества, которое притягивает частицы – магнетита (химическая формула  $Fe_2O_3$ ). Природные магниты независимо от формы имеют два полюса (северный и южный). Сила взаимосвязи между магнитными полюсами подобна силе кулоновского взаимодействия двухэлектрических зарядов. Тем не менее, существует значительная разница: электрические заряды одного знака могут быть изолированы, а магнитные полюса – нет. Таким образом, магнитные полюса все время оказываются парами [14, 22, 39].

Важную роль для терапевтических эффектов в опухолевых тканях представляет характер модуляции, пространственная форма и диаграмма направленности электромагнитного поля. Как описывалось ранее, в большей части медицинских радиочастотных гипертермических аппаратах используется равномерный высокочастотный электромагнитный нагрев злокачественных новообразований. Проблемным вопросом данного подведения электромагнитного поля считается существенная трансформация электрического элемента в биологических тканях, небольшая глубина проникновения и перегрев подкожно-жировой клетчатки толщиной более чем 1,5–2 сантиметра, а также прилегающих к ней мышц и кожи. Таким образом, для преодоления вышесказанных проблем была разработана процедура магнитотермии опухолей с помощью аппарата «Магнитерм» с оригинальной конструкцией аппликатора. Принцип его работы основывается на генерировании асимметричных эквипотенциальных линий ЭМП,



которые инициируют в ортогональном направлении асимметричные замкнутые индукционные токи и соответствующие эффекты небольшой неравновесной гипертермии в зоне облучения злокачественных опухолей [75].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что гипертермия считается известным общепринятым модификатором ЛТ и ХТ в онкологии. Локальную электромагнитную гипертермию, в свою очередь, принято считать наиболее благоприятным видом гипертермии для лечения местнораспространенных опухолей и метастазов. ЛЭГ рассматривается как метод увеличения эффективности лечения онкологических заболеваний без повышения токсичности, свойственной другим способам лечения. Во всем мире отмечается усиленный рост развития и внедрения гипертермии в клиническую практику – ЛЭГ стала включаться в стандарты лечения онкологических заболеваний [10, 17, 244, 269, 279].

На данный момент эффект гипертермии при МР РМЖ еще мало изучен, в частности ее разновидность – ЛЭГ. У больных местнораспространенным раком молочной железы исследование эффективности НАПХТ с применением ЛЭГ является важной и перспективной задачей клинической онкологии.

## РАЗДЕЛ 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования. Критерии включения/исключения

Настоящее исследование отвечало всем этическим требованиям, предъявляемым к научным работам, на что было получено заключение комитета по вопросам биоэтики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

**Дизайн исследования:** ретроспективное когортное исследование. В него были включены пациентки от 18 до 80 лет с местнораспространенным раком молочной железы  $T_{4-a-d}N_{1-3}M_0$  (стадии IIВ и IIС), что подтверждено цитологическим и гистологическим способами. Исследование проводилось с 2005 по 2015 гг. в Республиканском онкологическом центре им. профессора Г.В. Бондаря.

Для определения стадии заболевания использовалось седьмое издание руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (Приложение Д).

Распределение больных в исследуемую и контрольную группы исследования и сам анализ полученных результатов проведен с учетом указанной классификации.

Все пациентки были детально ознакомлены с задачами исследования, программой лечебно-диагностических мероприятий и дали свое письменное информированное согласие на лечение.

#### **Критериями включения пациенток в исследование являлись:**

- женский пол;
- возраст от 18 до 80 лет;
- информированное согласие пациента;
- наличие морфологической верификации;
- впервые выявленный рак молочной железы  $T_{4-a-d}N_{1-3}M_0$ ;

- ECOG статус 0–2 (состояние больного по шкале Карновского 60–100%);
- переносимость химиопрепаратов и лучевой терапии;
- только внутривенный и внутриаартериальный путь введения химиопрепаратов;
- отсутствие беременности и лактации у женщин.

**Критериями исключения из исследования являлись:**

- возраст старше 80 лет;
- наличие отдаленных метастазов (M<sub>1</sub>);
- синхронный или метасинхронный онкологический процесс;
- ECOG статус 3-4 (состояние больного по шкале Карновского 10-50%);
- беременность, лактация у женщины;
- непереносимость химиопрепаратов;
- предшествующая лучевая терапия;
- выявленные ВИЧ-инфекция или симптоматический гепатит (B, C);
- сопутствующие заболевания, наличие которых может существенно повлиять на результаты исследования (клинически значимые, а также тяжелые декомпенсированные формы заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, печени, почек);
- острые инфекционные процессы.

На первом этапе был проведен сбор информации из 187 историй болезни, при дальнейшем анализе были исключены 63 случая, т.к. они не соответствовали критериям включения в исследование.

На втором этапе для анализа непосредственных и отдаленных результатов в исследование вошли 124 пациентки, которые получили комплексное лечение по поводу МР РМЖ.

Исследуемую группу составили 65 пациенток с МР РМЖ T<sub>4a-d</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>, которым в программе комплексного лечения на неоадьювантном этапе проводилась ЛЭГ в сочетании с СВАПХТ.

Контрольную группу составили 59 пациенток с МР РМЖ T<sub>4a-d</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>, которым в программе комплексного лечения на неoadьювантном этапе проводилась СВАПХТ.

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

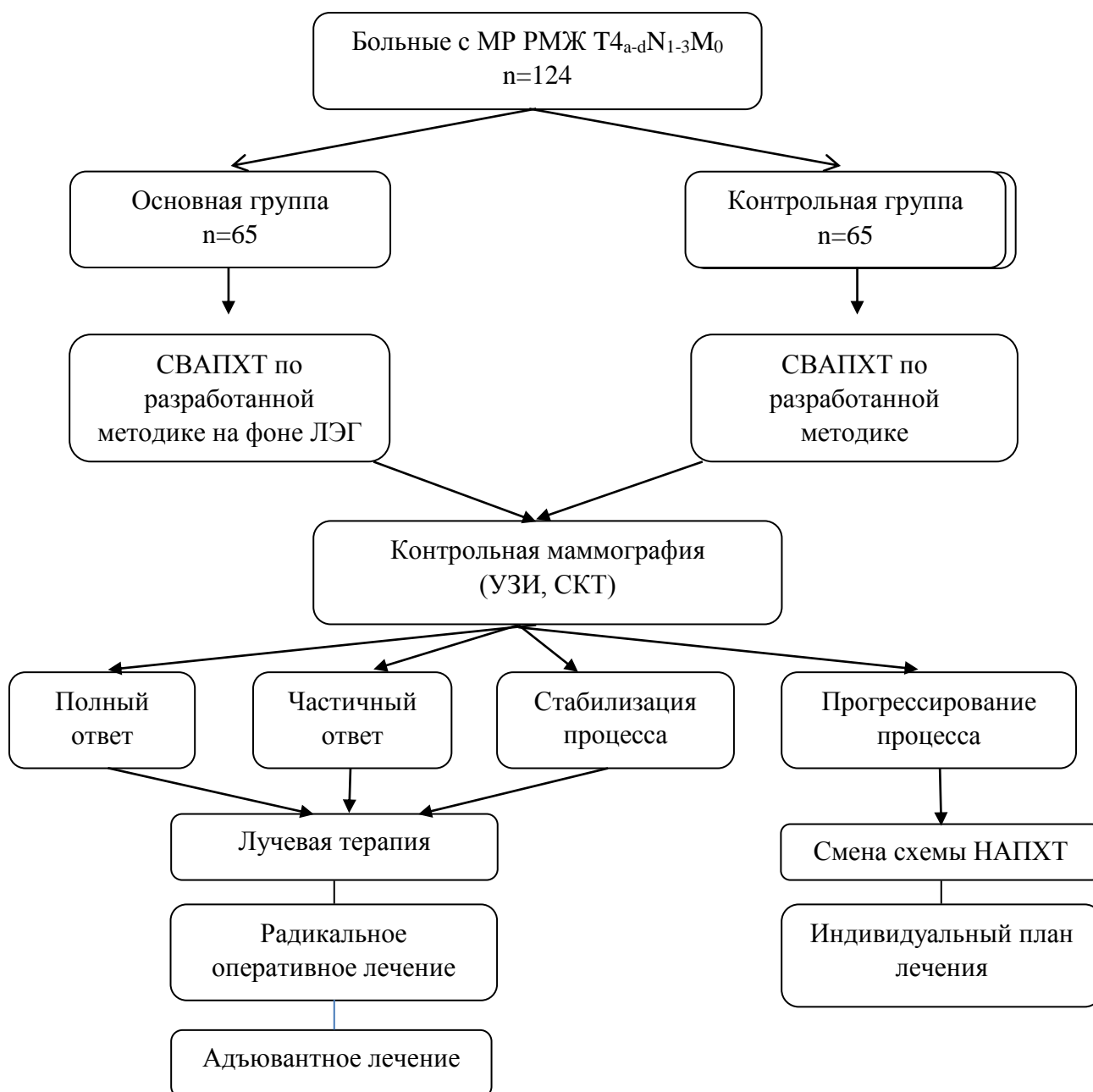


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

**Первичные точки:** непосредственные результаты лечения – перевод опухоли в резектабельное состояние, клинический ответ опухоли на проводимое

лечение, анализ лечебного патоморфоза, наличие осложнений, их характер и частота распространенности.

**Вторичные точки:** отдаленные результаты лечения – безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, 1-, 3-, 5-, 7-летняя выживаемость, анализ качества жизни больных.

## 2.2. Клиническая характеристика больных

Средний возраст пациенток в исследуемой группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии не отличался от среднего возраста пациенток контрольной группы, которым проводилась селективная внутриартериальная полихимиотерапия –  $55,84 \pm 9,27$  лет и  $57,42 \pm 10,59$  лет соответственно при  $p$ -уровне=0,378085.

Возраст больных, включенных в исследование, варьировался от 26 до 76 лет, как представлено на рисунке 2.2 и 2.3.

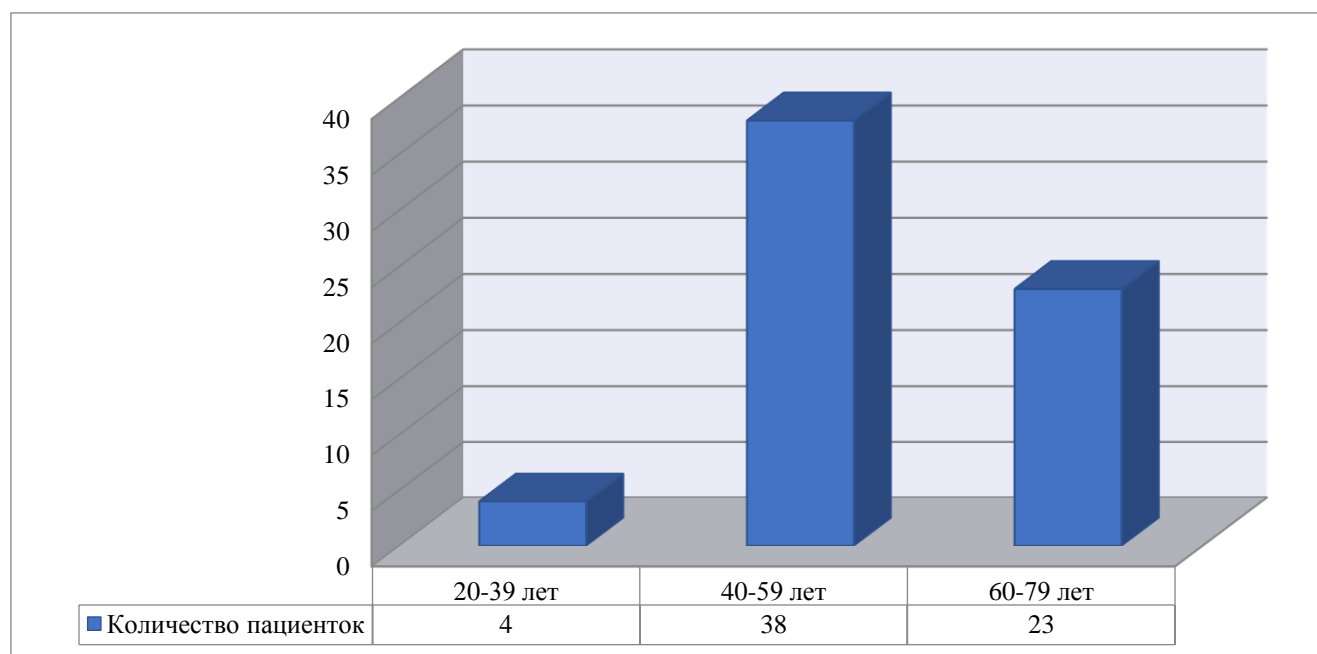


Рисунок 2.2. Распределение пациенток по возрастным категориям в группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии

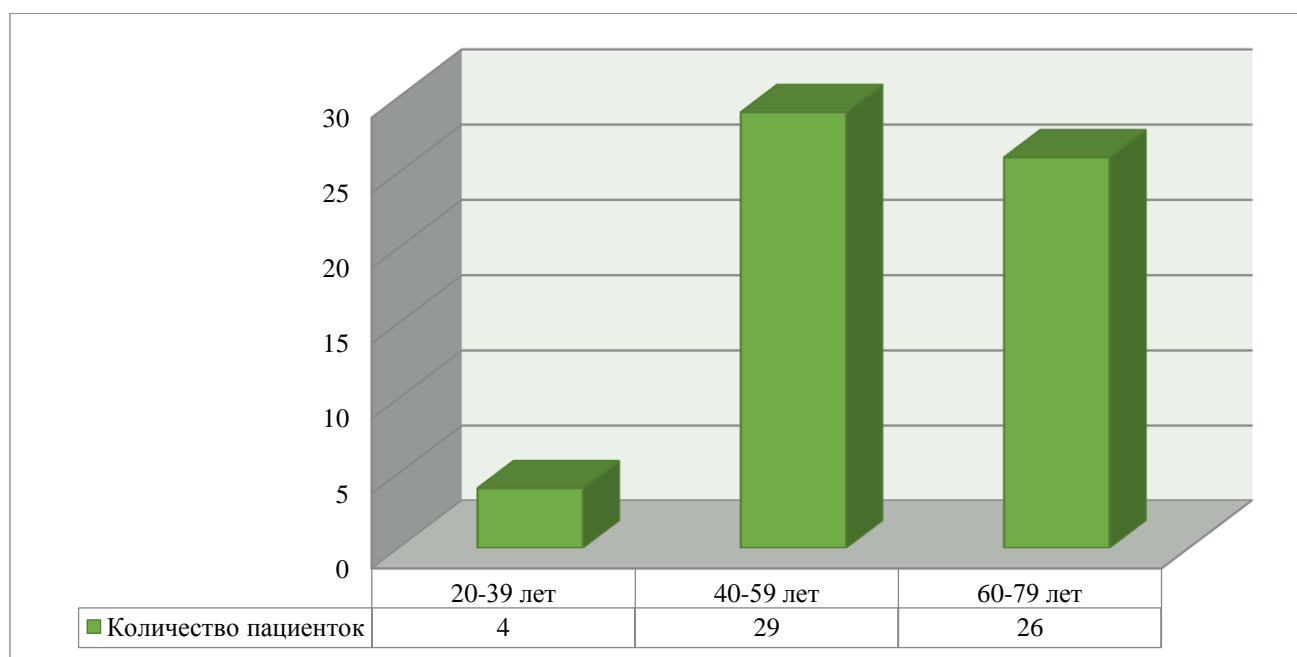


Рисунок 2.3. Распределение пациенток по возрастным категориям в группе, где проводилась селективная внутриартериальная полихимиотерапия

В исследуемой группе более половины пациенток (58,5%) относились к возрастной категории 40–59 лет, 35,4% составили пациентки возрастного диапазона 60–79 лет и 6,1% пришлось на возрастную категорию 20–39 лет.

В контрольной группе 49,2% пациенток были в возрастном диапазоне 40–59 лет, 44% относились к возрастной группе 60–79 лет, пациентки возрастом от 20 до 39 лет составили 6,8%.

Также изучаемые группы однородны по количеству пациенток, у которых сохранена менструация, и тех, у кого наступила менопауза ( $X^2=3,790970$ ;  $p=0,051531$ ). В таблице 2.1. представлены данные о распределении больных в зависимости от статуса менструации и менопаузы. Функция яичников была сохранена у 20 пациенток в исследуемой группе, также в пременопаузе находились 13 пациенток контрольной группы. Менопауза в группе, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, отмечена у 45 пациенток, а в группе с проведением селективной внутриартериальной полихимиотерапии – у 46 пациенток. Вышеуказанные данные отображены на рисунке 2.4.

**Распределение больных в изучаемых группах по статусу менструации и менопаузы**

Статус менструальной функции	Исследуемая группа		Контрольная группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сохраненная менструация	20	30,8%	13	22,0%	33	26,6%
Менопауза	45	69,2%	46	78,0%	91	73,4%
Всего	65	100%	59	100%	124	100%

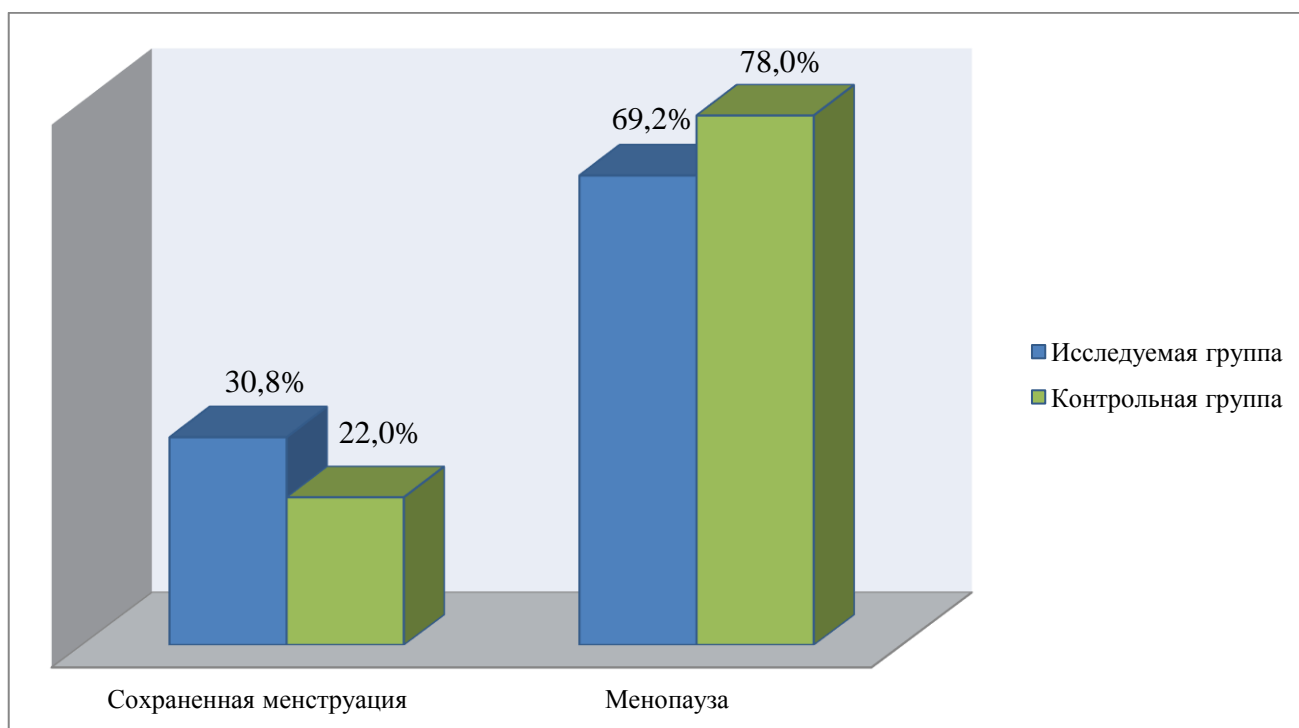


Рисунок 2.4. Статус менструальной функции у пациенток в исследуемой и контрольной группах

При этом средняя продолжительность периода менопаузы в группе с использованием ЛЭГ на фоне СВАПХТ не отличается от таковой в группе с применением СВАПХТ и составляет  $8,93 \pm 5,28$  и  $10,43 \pm 6,59$  лет соответственно

при  $p$ -уровне=0,234106. На рисунке 2.5 и 2.6 представлены структуры продолжительности менопаузы в изучаемых группах.

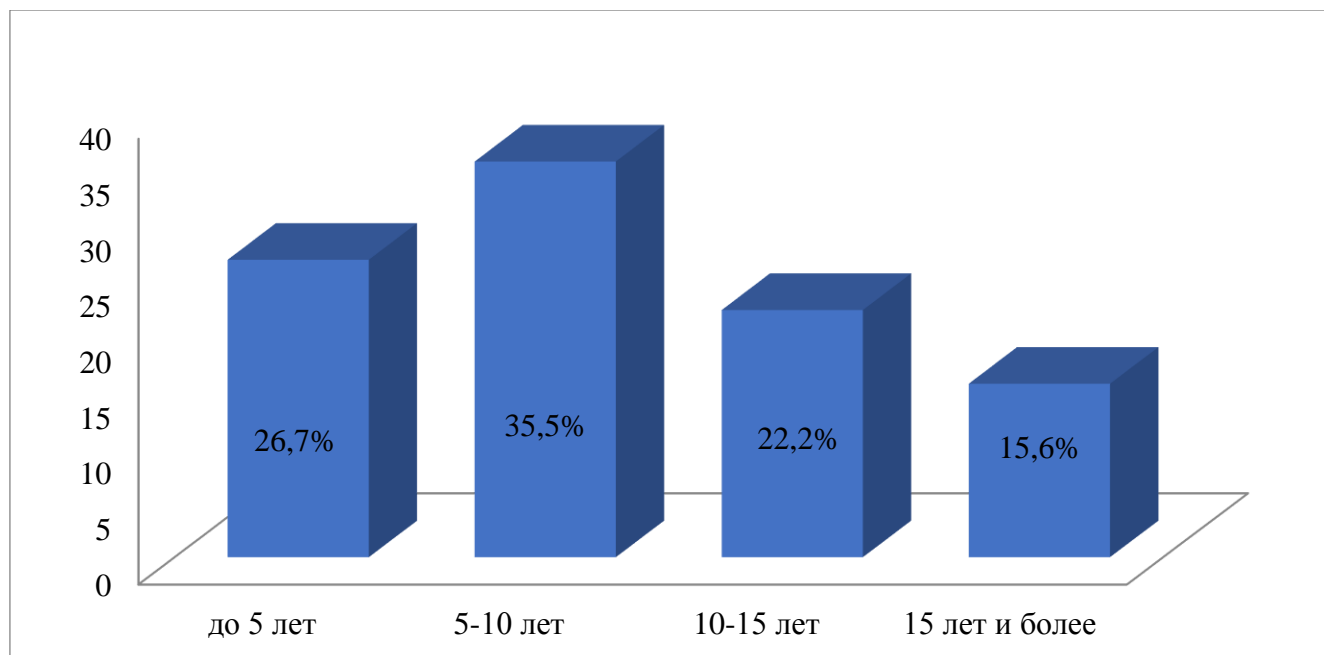


Рисунок 2.5. Структура продолжительности периода менопаузы у пациенток в группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии

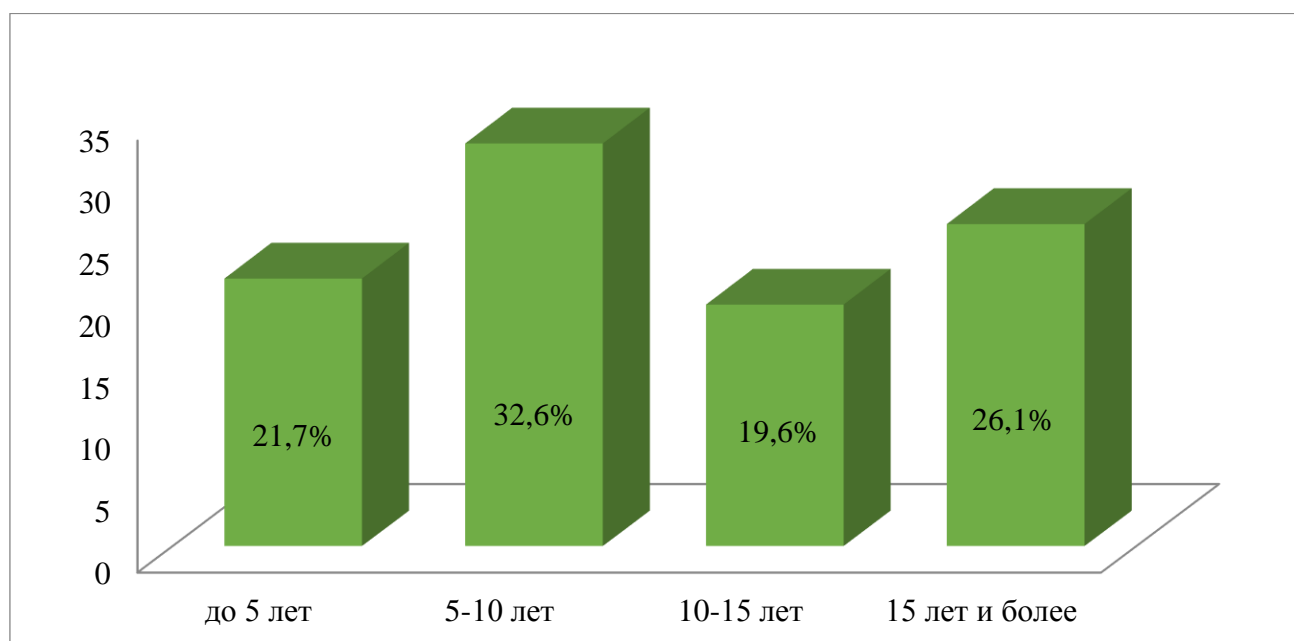


Рисунок 2.6. Структура продолжительности периода менопаузы у пациенток в группе, где проводилась селективная внутриартериальная полихимиотерапия



Так, продолжительность менопаузы в исследуемой группе распределена следующим образом: до 5 лет наблюдается у 12 пациенток, 5–10 лет – у 16 пациенток, 10–15 лет – у 10 пациенток и свыше 15 лет – у 7 пациенток. А продолжительность менопаузы в контрольной группе распределена следующим образом: до 5 лет встречается у 10 пациенток, 5–10 лет – у 15 пациенток, 10–15 лет – у 9 пациенток и свыше 15 лет – у 12 пациенток.

Каждой больной проводился стандартный комплекс обследований, включающий в себя сбор клинико-anamnestических данных, общий осмотр, клинические и лабораторные исследования, инструментальные обследования.

Исследуемые группы были однородны по локализации опухоли ( $X^2=0,8182870$ ;  $p=0,365682$ ). Следует отметить, что в исследуемой группе пациенток, где в комплексном лечении применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, чаще поражалась левая молочная железа (37 пациенток), при этом правая молочная железа была поражена у 28 пациенток. Такая же тенденция наблюдалась и в контрольной группе, где в комплексном лечении применялась СВАПХТ, что наглядно видно на рисунке 2.7 и 2.8.

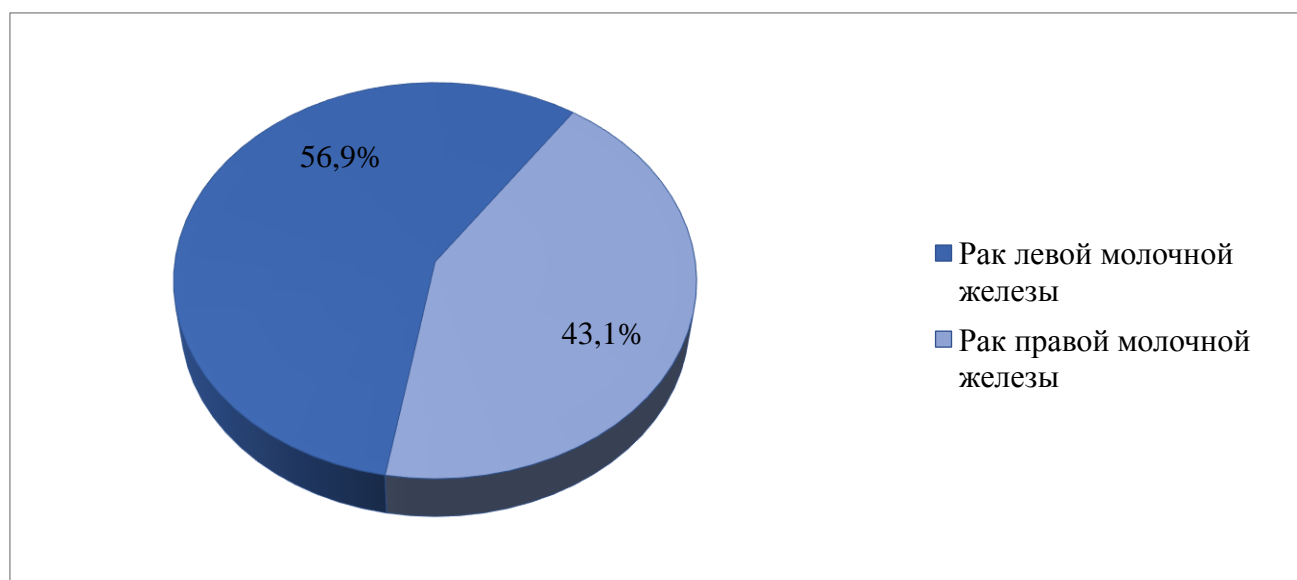


Рисунок 2.7. Структура поражения молочных желез у пациенток в группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии

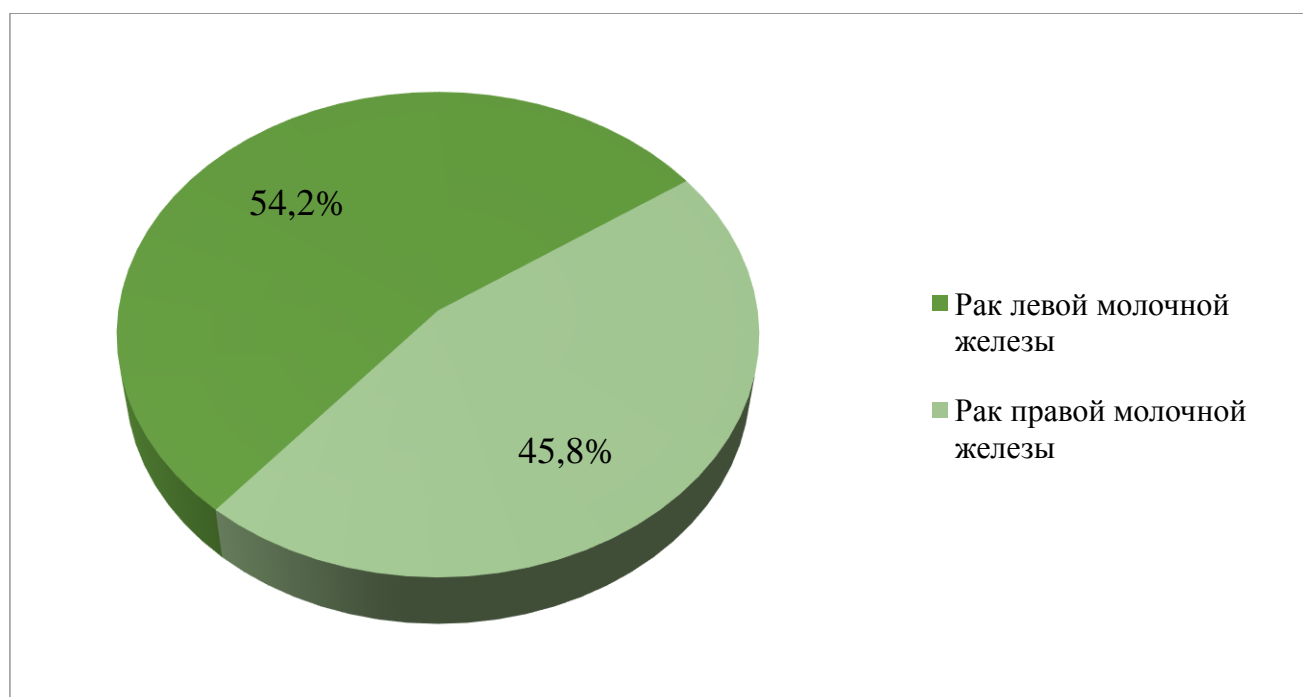


Рисунок 2.8. Структура поражения молочных желез у пациенток в группе, где проводилась селективная внутриартериальная полихимиотерапия

Также исследуемая и контрольная группы были однородны по локализации опухоли в зависимости от пораженного квадранта –  $X^2=6,691667$ ;  $p=0,153110$ .

Расположение опухоли в исследуемой группе более половины случаев было в верхне-наружном квадранте, а именно, у 33 пациенток (56,9%). В равном количестве случаев опухоль располагалась в центральном секторе и в верхне-внутреннем квадранте – у 8 пациенток (13,8%). Пять (8,6%) опухолей находились в нижне-внутреннем квадранте и в 4 (6,9%) случаях локализация процесса была в нижне-наружном квадранте. Схематично данные представлены на рисунке. 2.9.

В контрольной группе также чаще остальных опухоль локализовалась в верхне-наружном квадранте – 24 (46,2%) случая, у 10 (19,2%) пациенток опухоль находилась в центральном секторе. Расположение в нижне-наружном и верхне-внутреннем квадрантах было у 8 (15,4%) и 6 (11,5%) пациенток соответственно. И еще у 4 больных (7,7%) опухоль располагалась в нижне-внутреннем квадранте. Схематично данные представлены на рисунке 2.10.

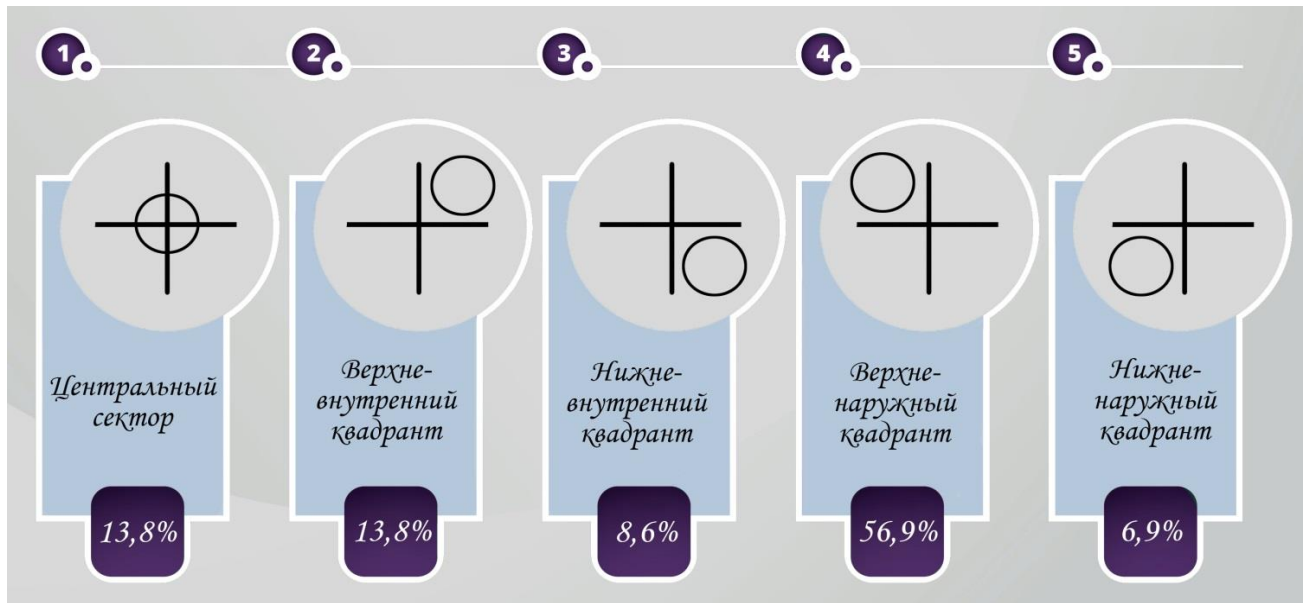


Рисунок 2.9. Локализация опухолей у пациенток в группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии

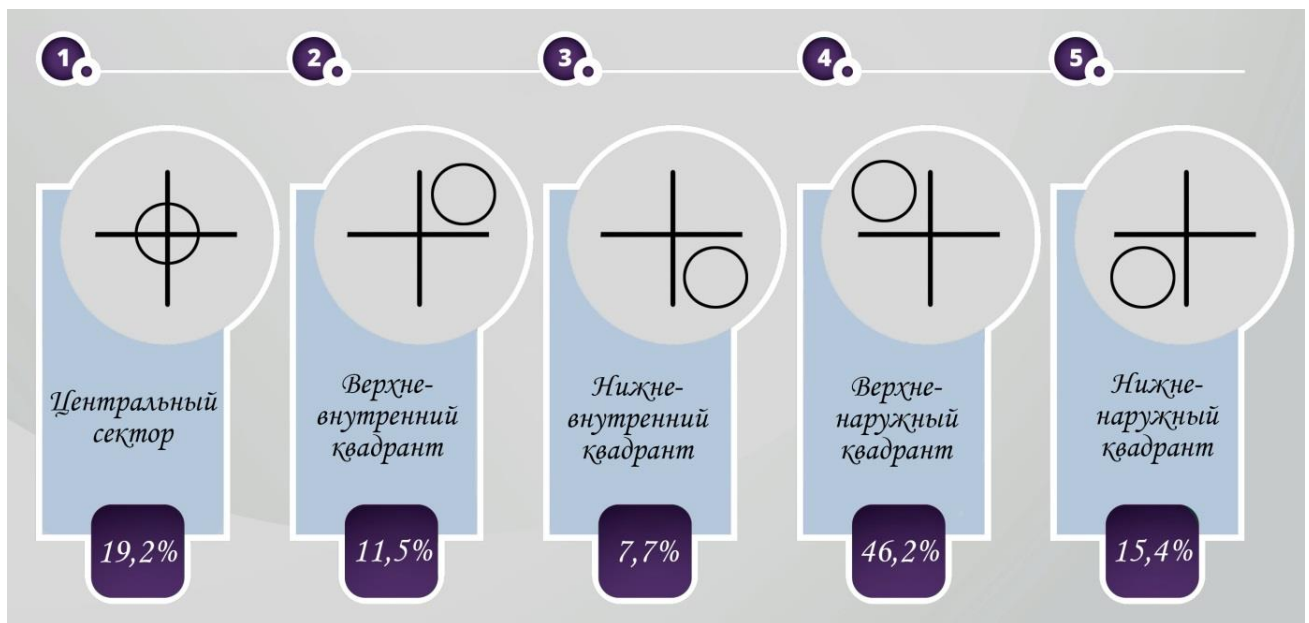


Рисунок 2.10. Локализация опухолей у пациенток в группе, где проводилась селективная внутриартериальная полихимиотерапия

Кроме этого, обе изучаемые группы были однородны по стадийности опухолевого процесса ( $X^2=1,537879$ ;  $p=0,214935$ ), что отображено в таблице 2.2.

### Распределение больных изучаемых групп по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	Абс.число	%	Абс.число	%
ШВ(T <sub>4</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> )	50	76,9%	48	81,3%
ШС(T <sub>4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> )	15	23,1%	11	18,7%

Так, в исследуемой группе ШВ стадия была определена у 50 (76,9%) пациенток, ШС стадия – у 15 (23,1%) больных. В контрольной группе, в свою очередь, ШВ стадия была определена у 48 (81,3%) пациенток и ШС стадия – у 11 (18,7%). Вышеуказанные данные отображены на рисунке 2.11.

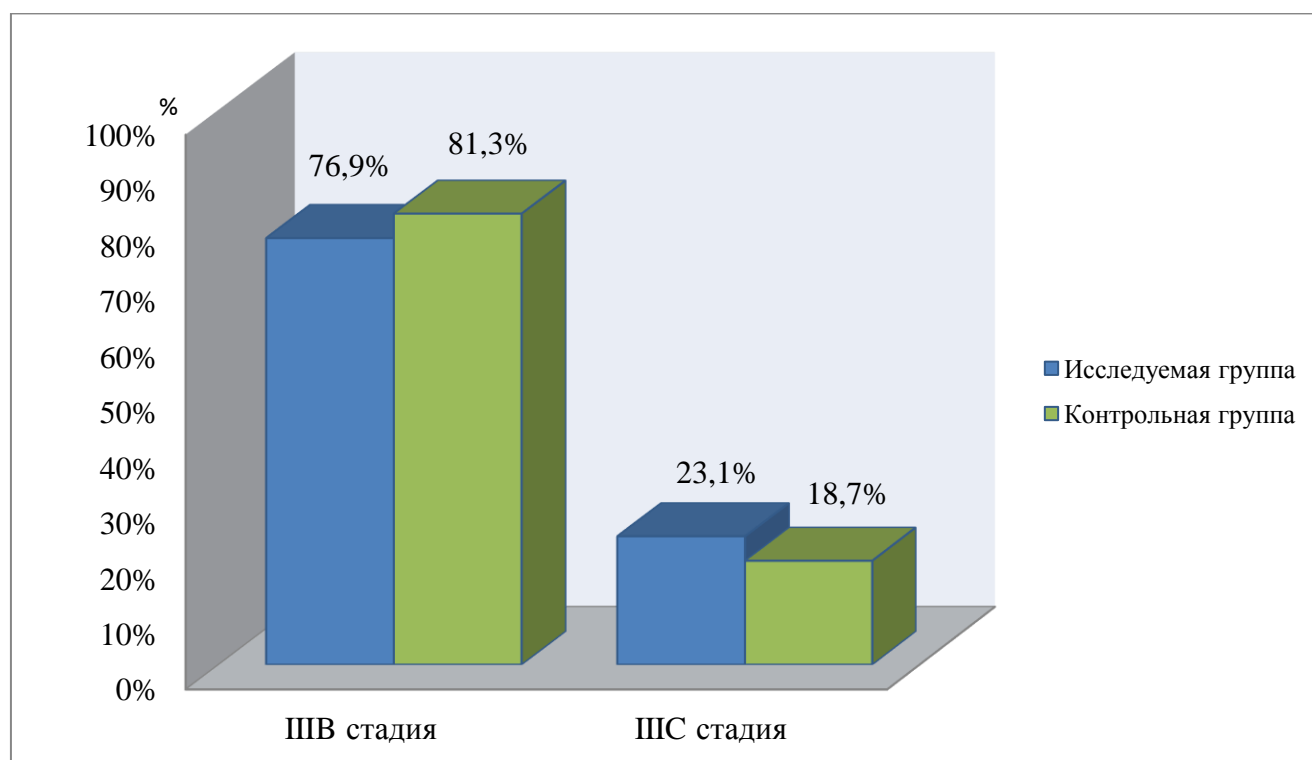


Рисунок 2.11. Распределение пациенток исследуемой и контрольной групп по стадиям заболевания

Категории Т и N были проанализированы по данным маммографии, УЗИ молочных желез и регионарных лимфоузлов, СКТ в обеих группах.

Для оценки опухоли и состояния регионарных лимфоузлов была использована классификация злокачественных опухолей по системе TNM (7 издание) (Приложение Д).

На рисунках 2.12 и 2.13 представлено распределение больных в исследуемой и контрольной группах в зависимости от категории Т.

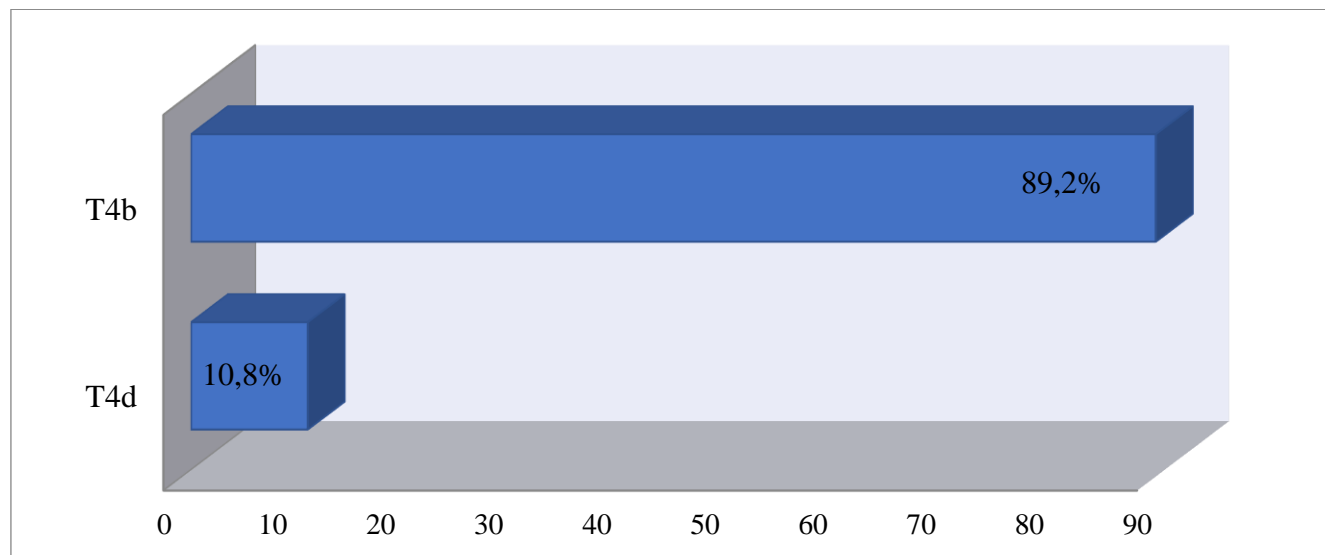


Рисунок 2.12. Распределение пациенток в группе, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, в зависимости от категории Т опухоли

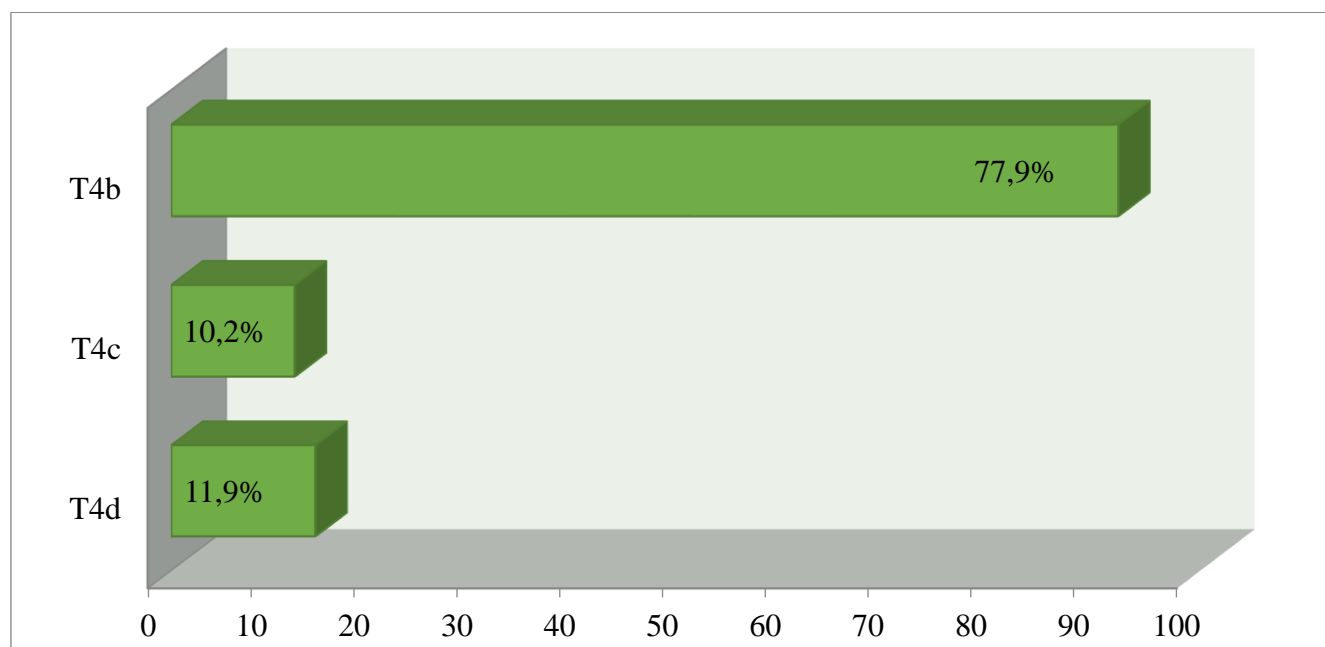


Рисунок 2.13. Распределение пациенток в группе, где проводилась СВАПХТ, в зависимости от категории Т опухоли

Так, в исследуемой группе у 58 (89,2%) пациенток была диагностирована T<sub>4b</sub> опухоль и у 7 (10,8%) пациенток отмечена T<sub>4d</sub> категория опухоли.

В контрольной же группе категории распределились следующим образом: T<sub>4b</sub> отмечена у 46 (77,9%) пациенток, T<sub>4c</sub> – у 6 (10,2%) пациенток и T<sub>4d</sub> диагностирована у 7 (11,9%) больных.

Распределение пациенток в исследуемой и контрольной группах в зависимости от категории N представлено на рисунках 2.14 и 2.15.

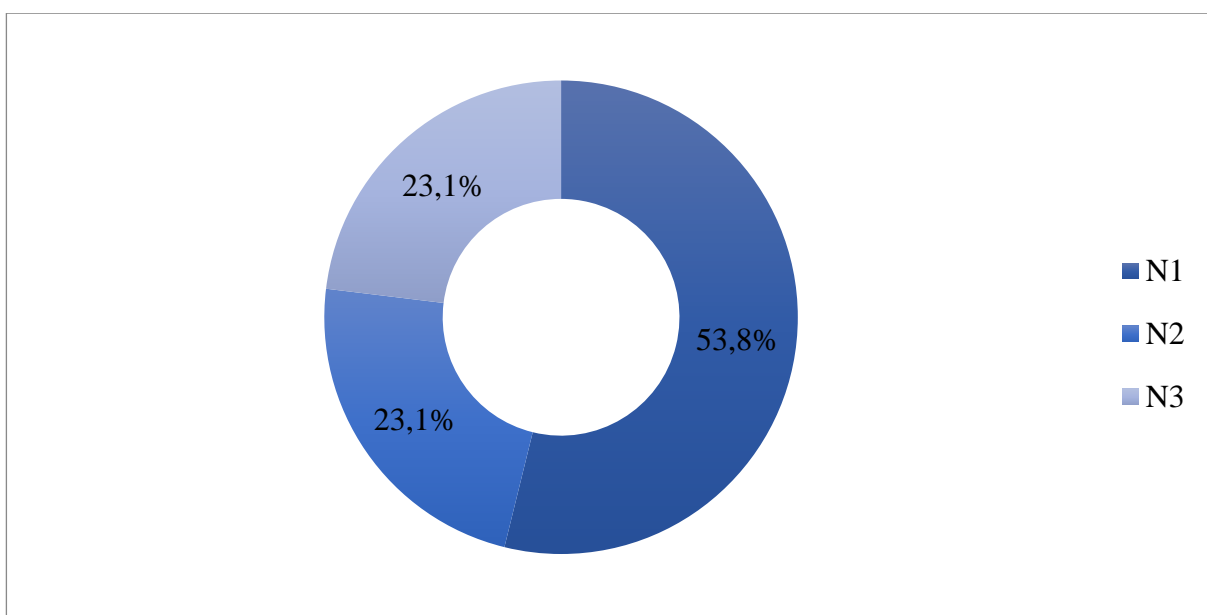


Рисунок 2.14. Структура распределения пациенток в группе, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, в зависимости от категории N

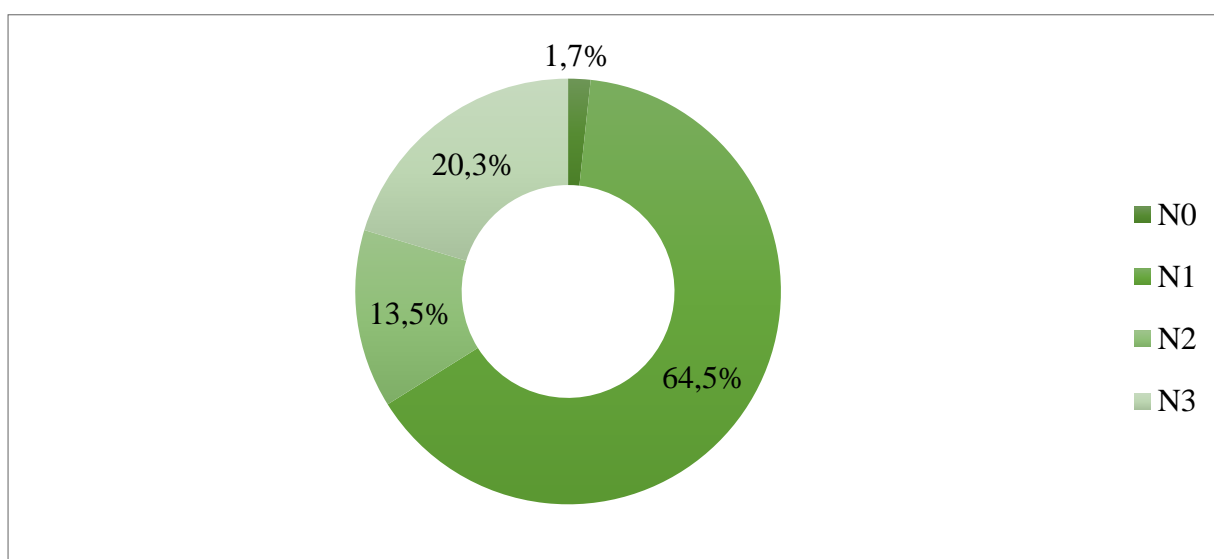


Рисунок 2.15. Структура распределения пациенток в группе, где проводилась СВАПХТ, в зависимости от категории N

В исследуемой группе поражение регионарных лимфоузлов оценивалось как N1 у 53,8% пациенток, а N2 и N3 отмечалось у одинакового количества пациенток и составляло по 23,1%.

В контрольной группе поражение регионарных лимфоузлов распределилось следующим образом: N1 было определено у 64,5% пациенток, N2 – у 13,5%, N3 – у 20,3% и лишь у 1 пациентки не было отмечено поражения регионарных лимфоузлов (N0), что составило 1,7%.

У всех больных диагноз был верифицирован:

- цитологическим исследованием (методом тонкоигольной аспирационной биопсии);
- гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями (методом core-биопсии).

Сводные данные по морфологическим методам исследования в изучаемых группах представлены на рисунках 2.16 и 2.17.

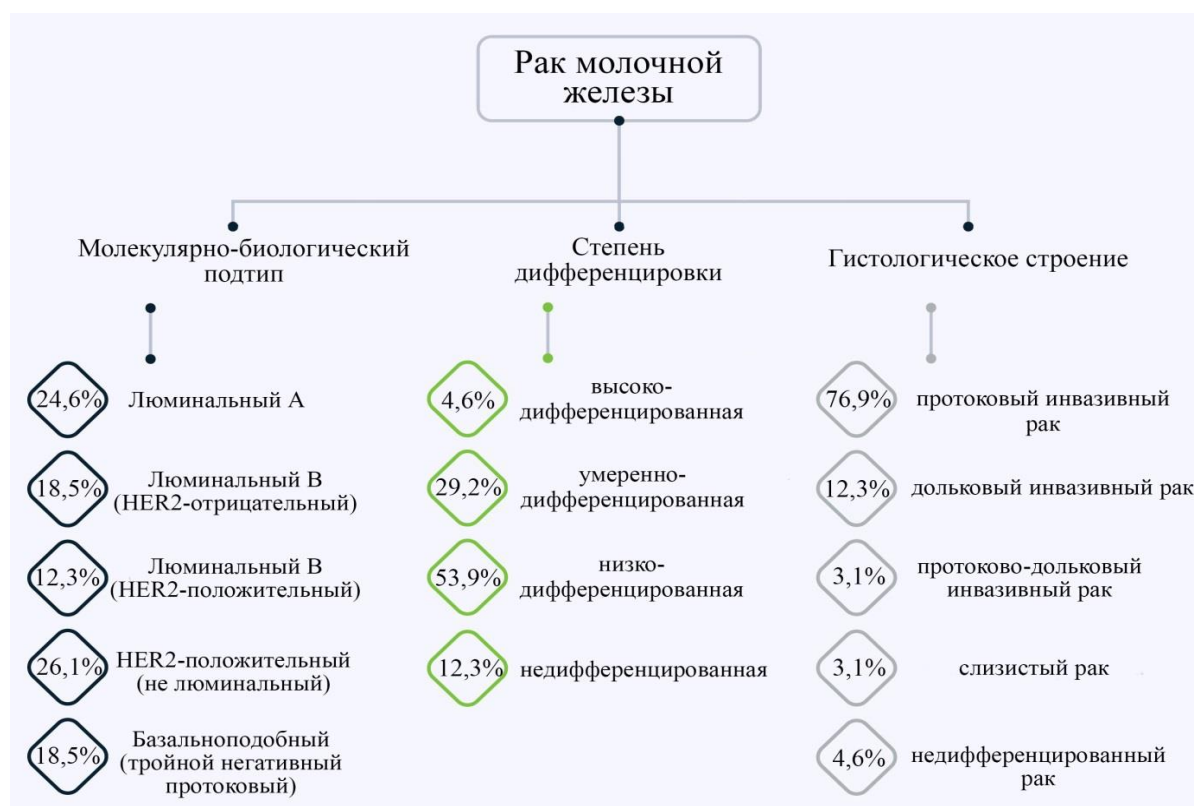


Рисунок 2.16. Общая характеристика исследуемой группы по показателям морфологического исследования

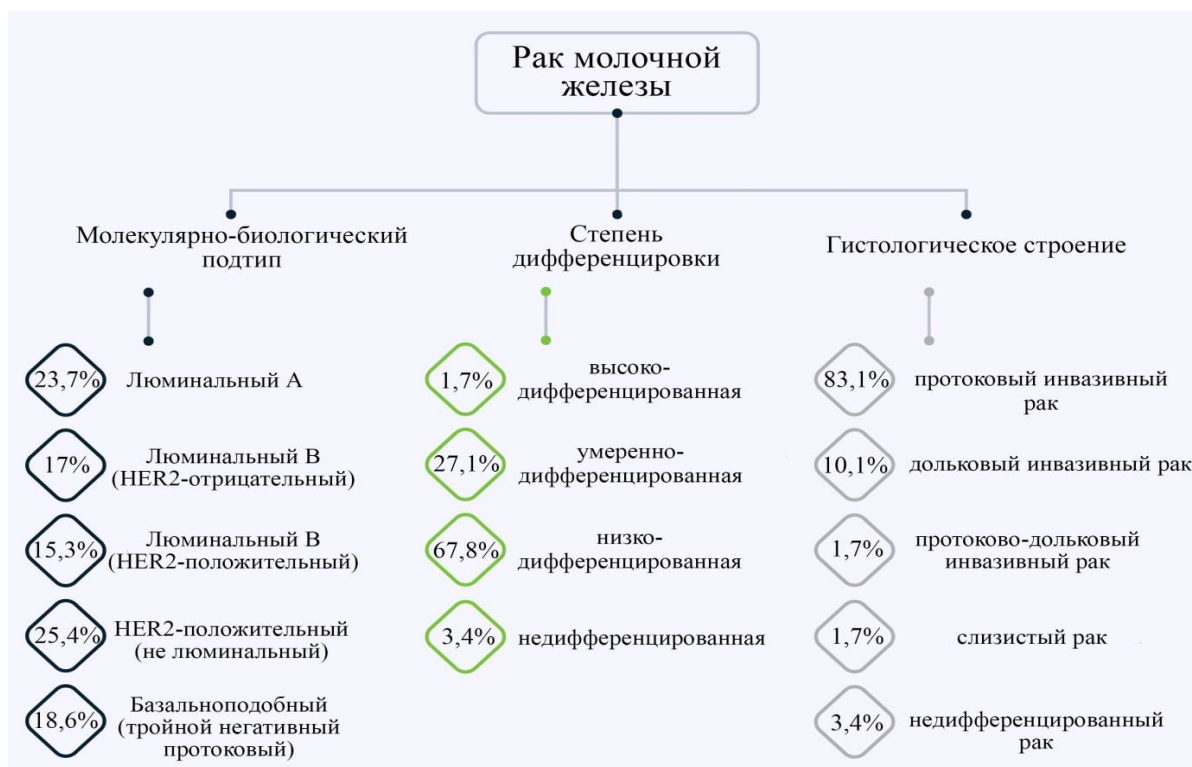


Рисунок 2.17. Общая характеристика контрольной группы по показателям морфологического исследования

Гистологическая структура опухолей в изучаемых группах представлена в таблице 2.3

Таблица 2.3

### Распределение больных по гистологической структуре опухоли

Гистологический тип опухоли	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
Протоковый инвазивный рак	50	76,9%	49	83,1%
Дольковый инвазивный рак	8	12,3%	6	10,1%
Протоково-дольковый инвазивный рак	2	3,1%	1	1,7%
Слизистый рак	2	3,1%	1	1,7%
Недифференцированный рак	3	4,6%	2	3,4%
Всего	65	100%	59	100%



Распределение опухолей по гистологическому типу в изучаемых группах было однородным ( $p=0,53656$ ). Согласно представленной таблице, в исследуемой группе в подавляющем большинстве случаев (76,9%) был диагностирован протоковый инвазивный рак. Дольковый инвазивный рак зафиксирован у 8 (12,3%) больных. И реже всего определялся протоково-дольковый инвазивный рак, слизистый рак и недифференцированный рак, что составило 3,1%, 3,1% и 4,6% случаев соответственно.

В контрольной же группе наблюдалась аналогичная тенденция. Так, протоковый инвазивный рак диагностирован у 49 (83,1%) пациенток, дольковый инвазивный рак зафиксирован у 6 (10,1%) больных. В равном количестве случаев определялся протоково-дольковый инвазивный рак и слизистый рак – у 1 (1,7%). И еще у 2 (3,4%) пациенток диагностирован недифференцированный рак.

Не было никаких различий в морфологических типах опухолей между больными в обеих группах ( $p=0,346879$ ), что отображено в таблице 2.4.

Таблица 2.4

#### Распределение больных в группах по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	абс. кол-во	%	абс.кол-во	%
Высокодифференцированная карцинома (G1)	3	4,6%	1	1,7%
Умереннодифференцированная карцинома (G2)	19	29,2%	16	27,1%
Низкодифференцированная карцинома (G3)	35	53,9%	40	67,8%
Недифференцированная карцинома (G4)	8	12,3%	2	3,4%
Всего	65	100%	59	100%

Так, в исследуемой группе у более половины пациенток (53,9%) была выявлена низкодифференцированная карцинома, у 19 (29,2%) больных диагностирована умереннодифференцированная карцинома,

недифференцированная карцинома – у 8 (12,3%) пациенток и высокодифференцированная карцинома встречалась лишь в 4,6% случаев.

Такое распределение выявлено и в контрольной группе: низкодифференцированная карцинома диагностирована у 40 (67,8%) пациенток, умереннодифференцированная – у 16 (27,1%), у 2 (3,4%) больных определена недифференцированная карцинома. И всего у 1 (1,7%) пациентки определена высокодифференцированная карцинома.

Всем больным со взятого материала после core-биопсии для определения молекулярного статуса опухоли выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХИ). Изучаемые группы в количественном распределении по данному показателю не различались ( $X^2=1,154401$ ;  $p=0,885547$ ), что отображено в таблице 2.5.

Таблица 2.5

**Распределение больных в группах в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли**

Молекулярно-биологический подтип опухоли	Исследуемая группа		Контрольная группа	
	абс.кол-во	%	абс.кол-во	%
Люминальный А	16	23,7%	14	24,6%
Люминальный В (HER2\neu отрицательный)	12	17,0%	10	18,5%
Люминальный В (HER2\neu положительный)	8	15,3%	9	12,3%
HER2\neu положительный	17	25,4%	15	26,1%
Трижды негативный	12	18,6%	11	18,5%
Всего	65	100%	59	100%

Так, в исследуемой группе люминальный А подтип зафиксирован у 16 (23,7%) пациенток, люминальный В (HER2\neu отрицательный) – у 12 (17%), люминальный В (HER2\neu положительный) диагностирован у 8 (15,3%)

больных, HER2\neu положительный – у 17 (25,4%), и трижды негативный – у 12 (18,6%) больных.

В контрольной группе люминальный А подтип зафиксирован у 14 (24,6%) пациенток, люминальный В (HER2\neu отрицательный) – у 10 (18,5%), люминальный В (HER2\neu положительный) диагностирован у 9 (12,3%) больных, HER2\neu положительный – у 15 (26,1%), и трижды негативный – у 11 (18,5%) больных.

В группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии, в большинстве случаев курс ПХТ составляла 2–3 цикла (Рис. 2.18), а основными схемами были САМФ и СМФ (Рис. 2.19).

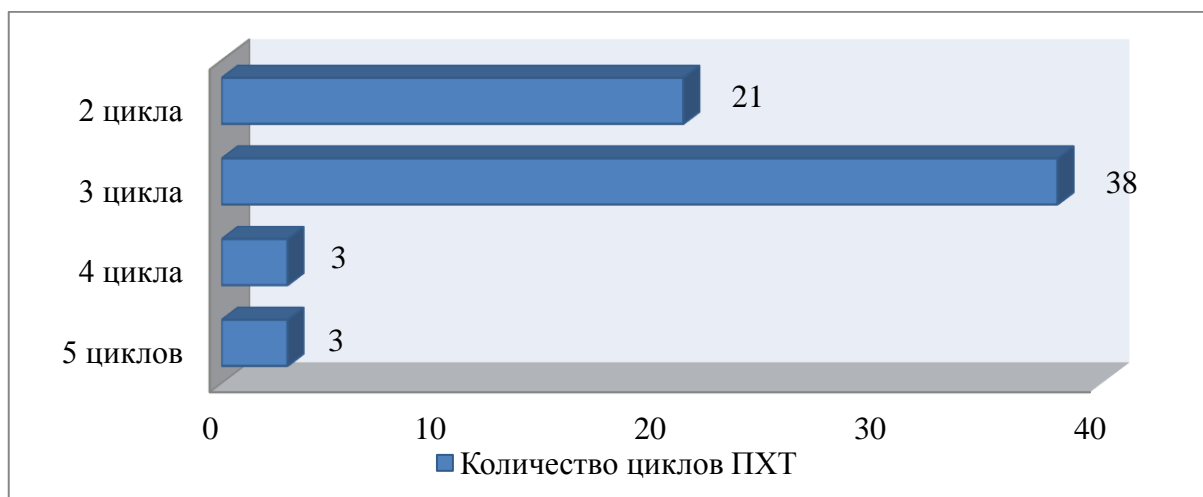


Рисунок 2.18. Количество проведенных циклов ПХТ в исследуемой группе

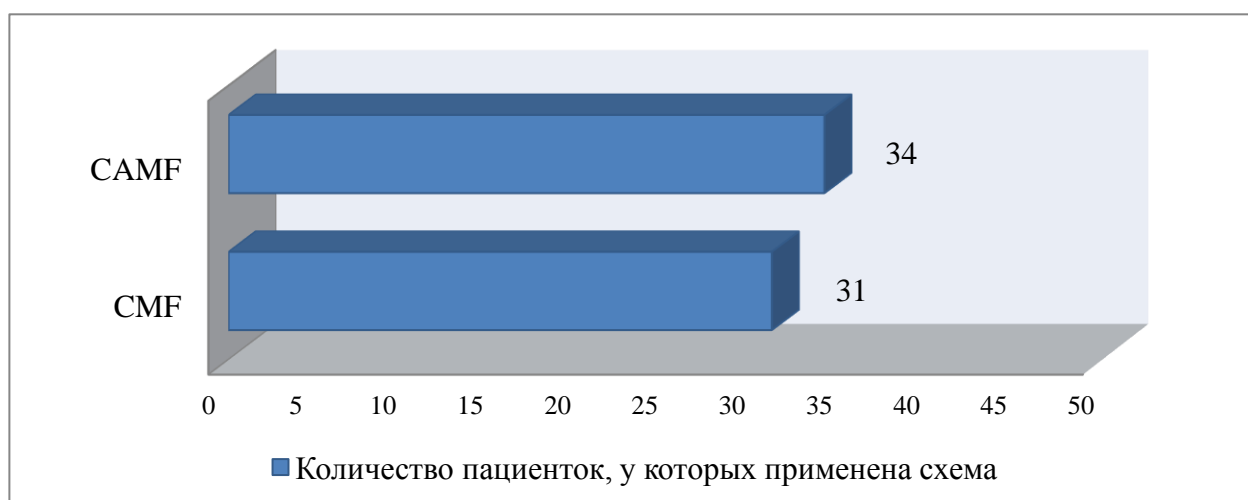


Рисунок 2.19. Используемые схемы ПХТ в исследуемой группе

В группе, где проводилась селективная внутриартериальная полихимиотерапии, в большинстве случаев курс ПХТ составляла 2–3 цикла (Рис. 2.20), и в основном применялась схема CMF (Рис. 2.21).

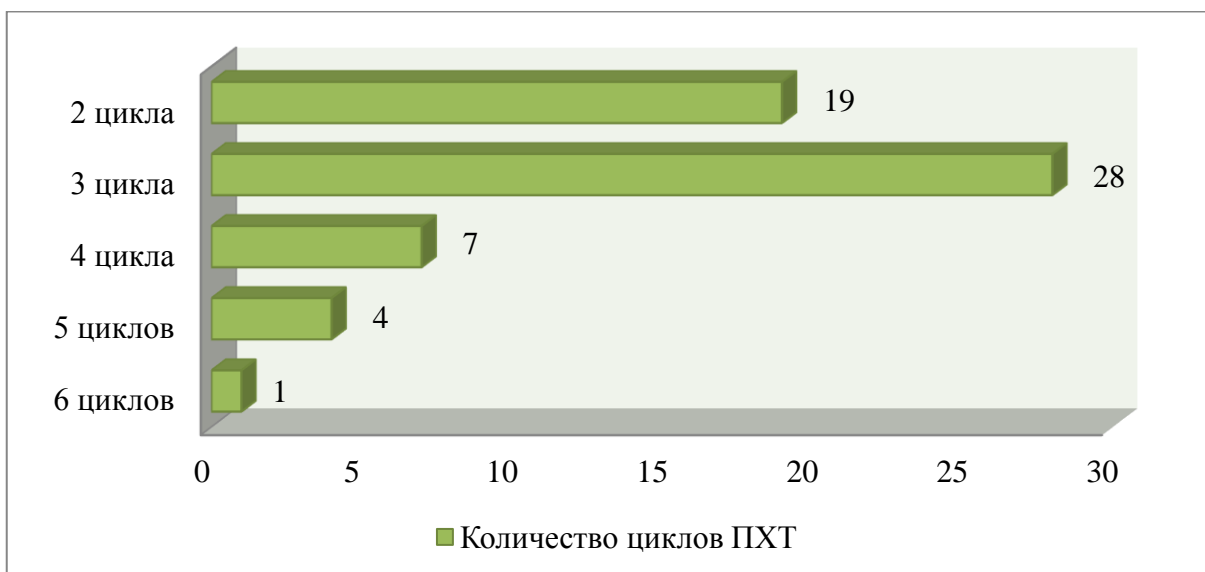


Рисунок 2.20. Количество проведенных циклов ПХТ в контрольной группе

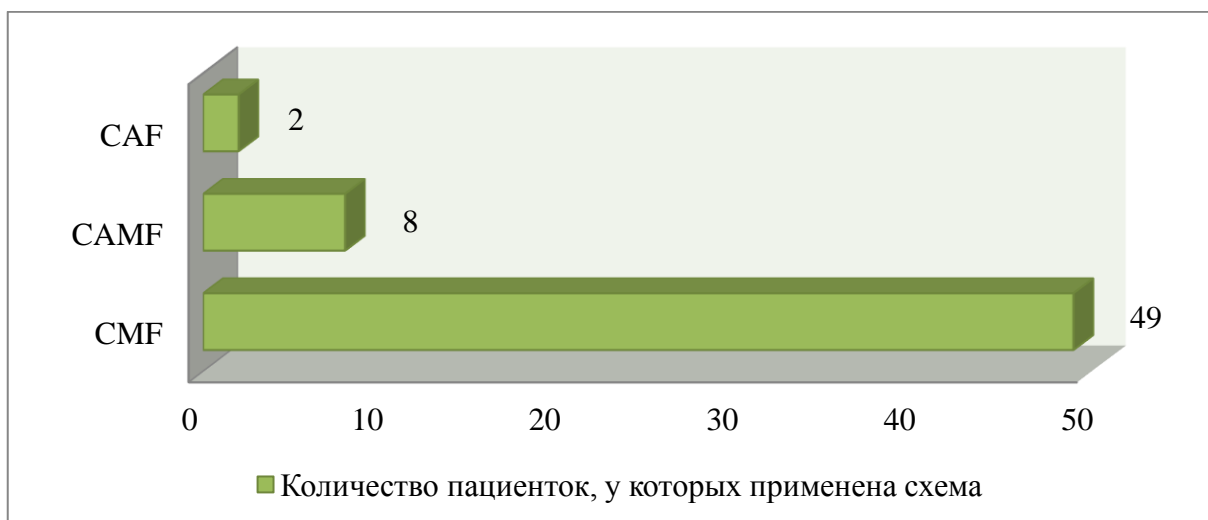


Рисунок 2.21. Используемые схемы ПХТ в контрольной группе

Сопутствующие заболевания в исследуемой группе отмечались у 52 пациенток (80,0%), а в контрольной группе – у 40 больных (67,8%). Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в изучаемых группах наглядно представлена на рисунке 2.22 и 2.23.

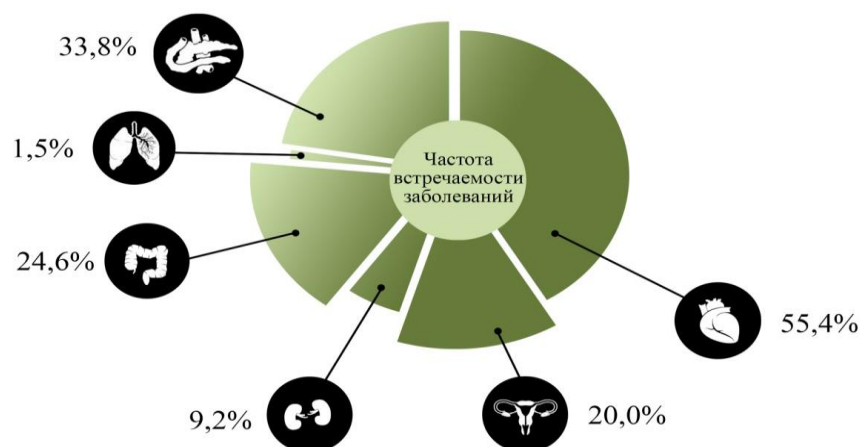


Рисунок 2.22. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в исследуемой группе в зависимости от системы органов

Согласно рисунку 2.22, в исследуемой группе, где применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, среди сопутствующих заболеваний наиболее распространенными были: патология сердечно-сосудистой системы (55,4%) и эндокринной системы (33,8%). Меньшую частоту встречаемости имели заболевания половой системы (20,0%) и желудочно-кишечного тракта (24,6%). И реже всего встречались заболевания мочевыделительной системы и дыхательной системы, что составляло 9,2% и 1,5% соответственно.

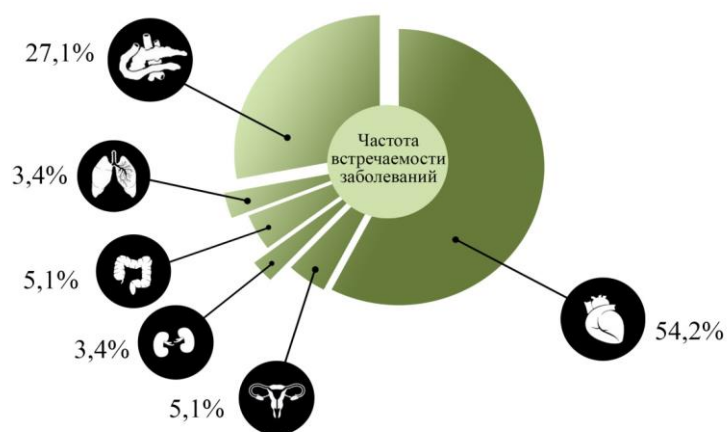


Рисунок 2.23. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний в контрольной группе в зависимости от системы органов

Исходя из рисунка 2.23, в исследуемой группе, где применялась СВАПХТ, среди сопутствующих заболеваний наиболее распространенными были: патология

сердечно-сосудистой системы (54,2%) и эндокринной системы (27,1%). Заболевания половой системы и желудочно-кишечного тракта встречались с одинаковой частотой 5,1%. И наименьшую распространенность в равной степени имели патология мочевыделительной и дыхательной систем, что составляло 3,4%.

### **2.3. Методы исследования и основные принципы лечения**

1. Клиническое обследование: сбор клинико-anamnestических данных, физикальное обследование, пальпация молочных желез и регионарных лимфоузлов, перкуссия, аускультация, пальцевое ректальное исследования, мануальный и бимануальный гинекологический осмотр, осмотр смежными специалистами по показаниям.

2. Клинико-лабораторные методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резус фактора, реакция Вассермана, исследования крови на антитела к ВИЧ, гепатитам В и С.

3. Инструментальные методы: маммография; рентгенография органов грудной клетки; ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфоузлов, органов брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства; спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза и забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография молочных желез, костей. По показаниям проводились эндоскопические исследования, сцинтиграфия. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки использовалось для исключения метастатического поражения легких. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства применялось для оценки распространенности опухолевого процесса. Компьютерная томография использовалась для оценки распространенности опухолевого процесса.

4. Морфологические методы: цитологическое и гистологическое исследования, иммуногистохимическое исследование для определения

молекулярного подтипа опухоли. Забор материала проводился путем тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии и core-биопсии.

5. Статистические методы. Расчеты проводили с помощью «STATISTICA 10» (StartSoftRus) и Microsoft Excel 2010. Проверка на нормальность проведена с помощью следующих критериев:

- Тест Колмогорова-Смирнова;
- W-тест Шапиро-Уилка;
- коэффициент эксцесса и стандартная ошибка эксцесса;
- коэффициент асимметрии и стандартная ошибка асимметрии.

Для сравнения изучаемых групп использовались: параметрический t-критерий Стьюдента (для количественных показателей) и непараметрический критерий  $X^2$  (для качественных показателей). В случае, когда не соблюдались условия для применения критерия  $X^2$ , использовался точный критерий Фишера.

Для оценки выживаемости больных МР РМЖ приводится значение медианы выживаемости и 95% доверительный интервал (ДИ). Для проведения сравнительного анализа изучаемых групп по показателям выживаемости использовались такие анализы как: сравнение двух выборок методом множительных оценок Каплана-Мейера и построение таблиц времен жизни.

Всем больным в программе неoadьювантного лечения, которая составлялась с учетом степени распространенности заболевания и принадлежности опухоли к одному из биологических подтипов, проводили СВАПХТ путем селективной катетеризации внутренней грудной артерии, которая кровоснабжает зону опухолевого поражения молочной железы. Применялась разработанная в клинике схема сочетанной химиотерапии с внутриаартериальным введением схемы CMF или CAMF, в которую входят:

- циклофосфамид, который вводят из расчета  $500 \text{ мг/м}^2$ ;
- 5-фторурацил –  $500 \text{ мг/м}^2$ ;
- метотрексат –  $50 \text{ мг/м}^2$ ;

и внутривенным введением доксорубицина  $50 \text{ мг/м}^2$  в зависимости от биологических свойств опухоли.

Больным контрольной группы (n=59) проводили СВАПХТ по разработанной оригинальной методике.

Больным исследуемой группы (n=65) проводили СВАПХТ по разработанной оригинальной методике, через 30 минут после окончания инфузии цитостатиков проводили сеанс ЛЭГ, которая осуществлялась при помощи аппарата «Магнитерм» (Радмир, Украина). В ходе проведения ЛЭГ больная должна лежать в горизонтальном положении на спине с обнаженной верхней частью тела. Главный аппликатор (который имеет эллипсоидную форму с большой осью 23 см с ровным профилем) аппарата «Магнитерм» должен быть установлен вокруг пораженной молочной железы, а дополнительный аппликатор должен размещаться в проекции опухоли. Аппарат необходимо включить в непрерывном режиме, установить выходную силу 50Вт и время длительности процедуры 30 минут (Патент Украины на полезную модель №142757 от 25.06.2020, Приложение Е).

Неoadьювантный курс состоял в среднем из 3 циклов ПХТ. Гормональную терапию получали все пациентки, имеющие люминальный подтип опухоли. Для оценки эффекта проводимой терапии, а также планирования дальнейшего лечения, проводились клинические и инструментальные методы диагностики. При достижении полного или частичного ответа опухоли консилиумом врачей с участием хирурга, онколога, радиотерапевта принималось решение о проведении лучевой терапии на пораженную молочную железу и пути лимфооттока РОД 2–2,5Гр, СОД 40–45Гр с дальнейшим выполнением радикального хирургического вмешательства. При прогрессировании больным меняли схему НАПХТ с последующей индивидуализацией плана лечения.

#### **2.4. Методика проведения сеанса магнитотермии**

Локальная электромагнитная гипертермия осуществлялась при помощи аппарата «Магнитерм» (Радмир, Украина). Принцип конструкции аппарата заключается в системе трансформации пространственной формы аппликатора для



увеличения перекоса электромагнитного поля, а также для соответствующей асимметрии распорядка вихревых токов. При таком принципе действия аппарата значительно увеличивается действенность как локального, так и регионарного противоопухолевого эффекта при комплексном лечении с применением радиочастотного облучения.

Данный промышленный образец аппарата для коротковолновой локальной электромагнитной гипертермии представлен на рисунке 2.24.

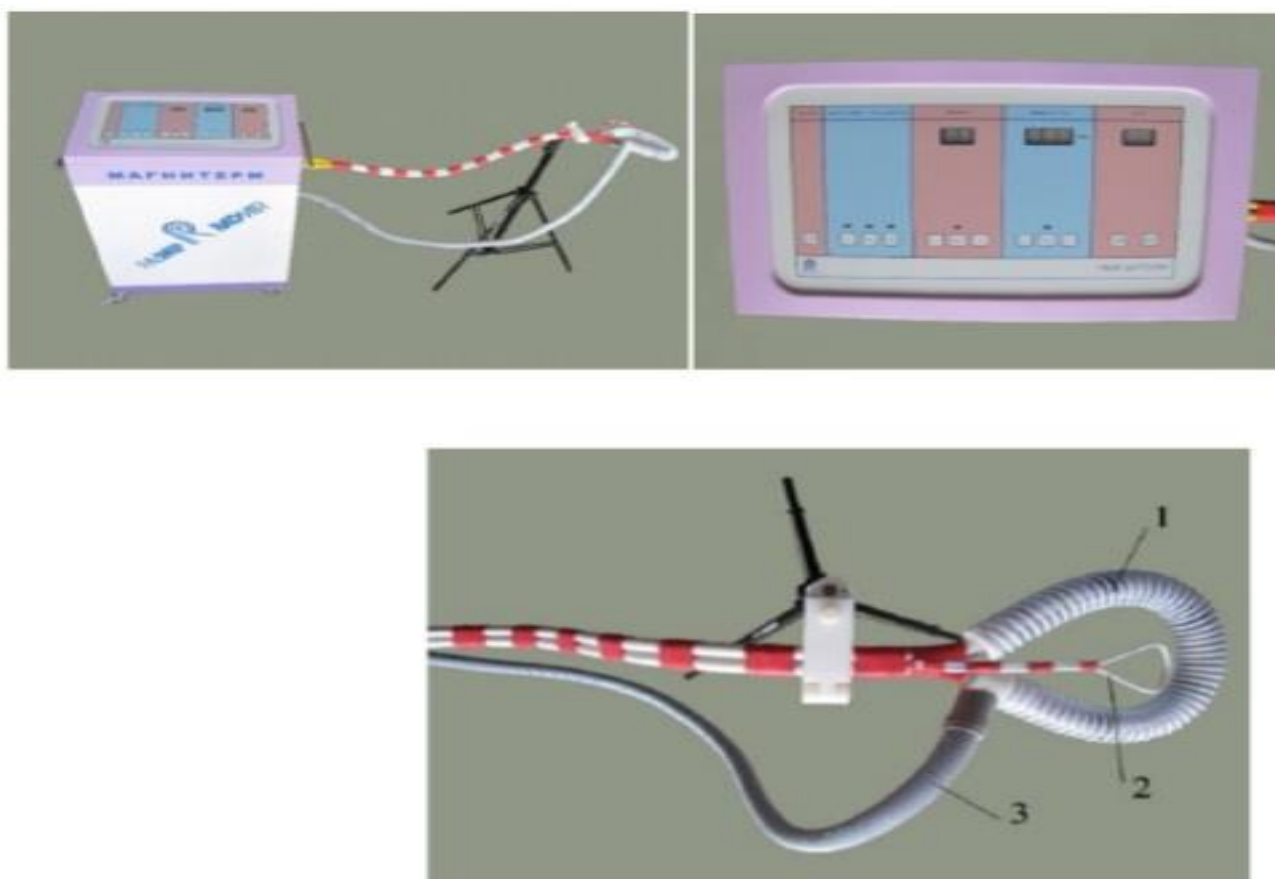


Рисунок 2.24. Аппарат «Магнитерм»: А – внешний вид; Б – пульт управления; В – аппликатор для локальной электромагнитной гипертермии: 1 – главный аппликатор; 2 – дополнительный аппликатор; 3 – охлаждающий механизм

Конструктивно это решается на базе аппарата для ЛЭГ, содержащего индуктивные аппликаторы в виде системы излучателей в форме одновитковых рамок, которые выполнены из отрезков коаксиального кабеля с разрывом оплетки

в средней части. Главную роль выполняет один из контуров, который, в свою очередь, подключен к высокочастотному генератору. Дополнительный же контур локализуется в пространстве передачи меняющегося электромагнитного поля ведущего контура. Под воздействием криволинейного профиля контура, постоянная распределенная асимметрия возникает благодаря аппликаторам магнитного поля в направлении облучаемой области. Опираясь на антропологические характеристики пациенток, определяются приемлемая форма и размер аппликатора. При осуществлении работы аппарата «Магнитерм» аппликатор должен располагаться на поверхности тела пациентки только в проекции центра опухоли.

Беря во внимание принципы более действенного противоопухолевого влияния пространственно-неоднородного электромагнитного поля на злокачественные опухоли, а также показатели клинических наблюдений и биологических экспериментов, аппликатор аппарата «Магнитерм» для применения в клинических целях был модернизирован благодаря установке еще одного индуктивного аппликатора с профилем в виде дуги окружности и механизма, осуществляющего охлаждение.

Таким образом, локальная асимметрия электромагнитного поля в стороне облучаемой области активировалась при помощи криволинейного профиля дополнительного контура.

К главным достоинствам этой конструкции относятся:

- повышение силы электромагнитного поля в центральной части петли ведущего аппликатора;
- присутствие увеличенного компонента магнитного поля;
- формирование более неровного пространственно-неоднородного электромагнитного поля благодаря установке дополнительного аппликатора с профилем в виде дуги окружности;
- значительное уменьшение возможности возникновения ожогов на коже пациенток за счет присутствия воздушного охлаждающего механизма;

- увеличение действенности локального противоопухолевого эффекта комплексного лечения с использованием локальной электромагнитной гипертермии;
- увеличение безопасности при оказании терапии больным;
- возрастание устойчивости работы аппарата «Магнитерм» благодаря согласованию нагрузки на главную петлю аппликатора и уменьшения показания вертикальной волны.

Аппарат выпускают с двумя уровнями номинальной выходной мощности 80 или 200 Вт.

Измерения распределения ЭМП в зависимости от аппликатора аппарата «Магнитерм» провели сотрудники фирмы «Радмир» (г. Харьков). Для измерений использовался измеритель напряженности поля ПЗ-21. Прибор предназначен для измерения среднеквадратических значений напряженности электрической и магнитной составляющих ЭМП.

Использованные измерительные антенны позволяли измерять электрическую составляющую в диапазоне 70-1000 В/м, магнитную составляющую – в диапазоне 0,5–16 А/м. Использовали три варианта аппликатора, представленные на рисунке 2.25.

С учетом полученных данных можно сделать вывод, что напряженность электрического и магнитного поля максимальны в плоскости петли аппликатора и монотонно спадают с увеличением расстояния. При отсутствии дополнительного аппликатора в центре петли основного аппликатора (ось А) наблюдается минимальная интенсивность поля относительно величин вблизи петли. При наличии дополнительного аппликатора, наоборот, в центре петли плоскости основного аппликатора (ось А) наблюдается максимальная интенсивность поля с наибольшей неоднородностью ЭМП. Именно в этой локальной зоне непосредственно происходит воздействие на злокачественную опухоль. Вне этой локальной зоны ЭМП становится более однородным.

Средняя напряженность магнитного поля в каждой из исследованных плоскостей имела один порядок величины, в то же время средняя напряженность

электрического поля была несколько выше для изогнутого и двойного аппликаторов по сравнению с одинарным.

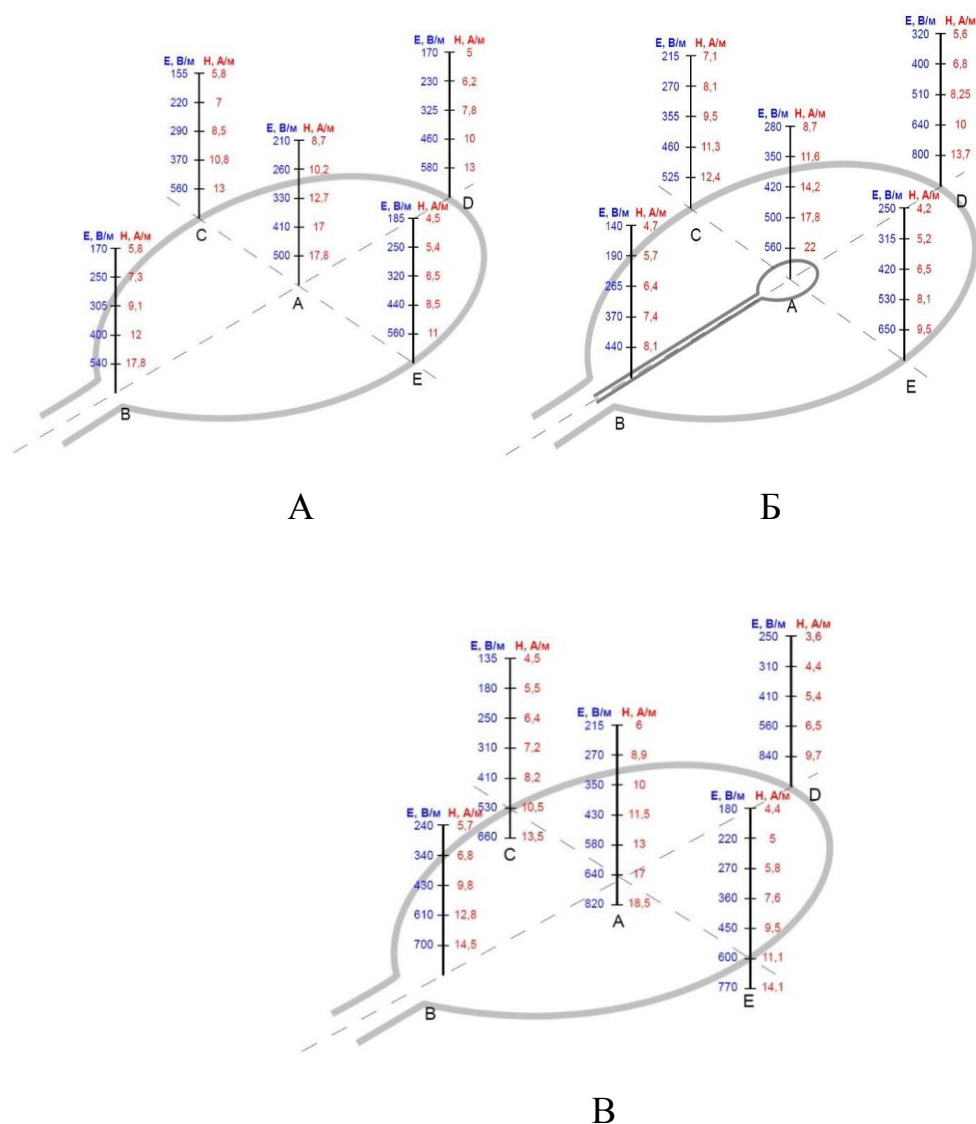


Рис. 2.25. Условное обозначение осей и точек измерения распределения ЭМП петли аппликатора:

А – одинарный аппликатор в форме эллиптической петли 15x20 см с прямолинейным профилем;

Б – двойной аппликатор в форме эллиптической петли 15x20 см с прямолинейным профилем и дополнительной петлей размером 6x6 см.

В – изогнутый аппликатор подобных размеров с профилем в форме выпуклой дуги окружности с высотой изгиба 2 см;

Неоднородность распределения существенно отличалась для разных типов аппликаторов. Общая тенденция такова: неоднородность поля изогнутого аппликатора выше неоднородности поля одинарного аппликатора, а неоднородность поля двойного аппликатора больше неоднородности поля изогнутого аппликатора. Так, средняя неоднородность магнитного поля изогнутого аппликатора по всем плоскостям превышала среднюю неоднородность для одинарного аппликатора на 11 %. Для двойного аппликатора эта величина составила 40%. Эта особенность наиболее ярко выражена для электрической компоненты, где неоднородность для изогнутого и двойного аппликаторов увеличилась более чем в 3 раза по сравнению с одинарным аппликатором.

Полученная закономерность подтверждается также результатами компьютерного моделирования, согласно которым средняя неоднородность магнитного поля изогнутого аппликатора превышала среднюю неоднородность для одинарного аппликатора на 76 %, а электрического – на 17 %. Для двойного аппликатора средняя неоднородность магнитного поля возросла в 2,1 раза по сравнению с одинарным аппликатором, а неоднородность распределения электрического поля практически не изменилась.

Проведенные на основе измерений расчеты показали, что в воздушном пространстве около петли аппликатора плотность энергии магнитного поля превышает плотность энергии электрического поля в 80-227 раз в зависимости от выходной мощности аппарата и расстояния от плоскости петли.

На рисунке 2.26 приведены результаты компьютерного моделирования распределения изолиний ЭМП для зоны облучения 10x10 см. Асимметрию поля (АЭ, аН) и SAR рассчитывали в центре аппликатора в объеме 8 см<sup>3</sup> на расстоянии 1 см от плоскости основного аппликатора. Пространственную неоднородность ЭМП клинического аппликатора сравнивали с аппликатором, который отличался тем, что профиль вспомогательного аппликатора был прямым.

На изолиниях указанные значения напряженности электрического (D/v) и магнитного (A/m) полей; по оси абсцисс и ординат указано расстояние в сантиметрах

Коэффициент асимметрии (пространственная неоднородность) электрического поля аппликатора для клинического использования превышал соответствующий коэффициент аппликатора с вспомогательным аппликатором с прямым профилем на 60 %, магнитного поля – на 122 %.

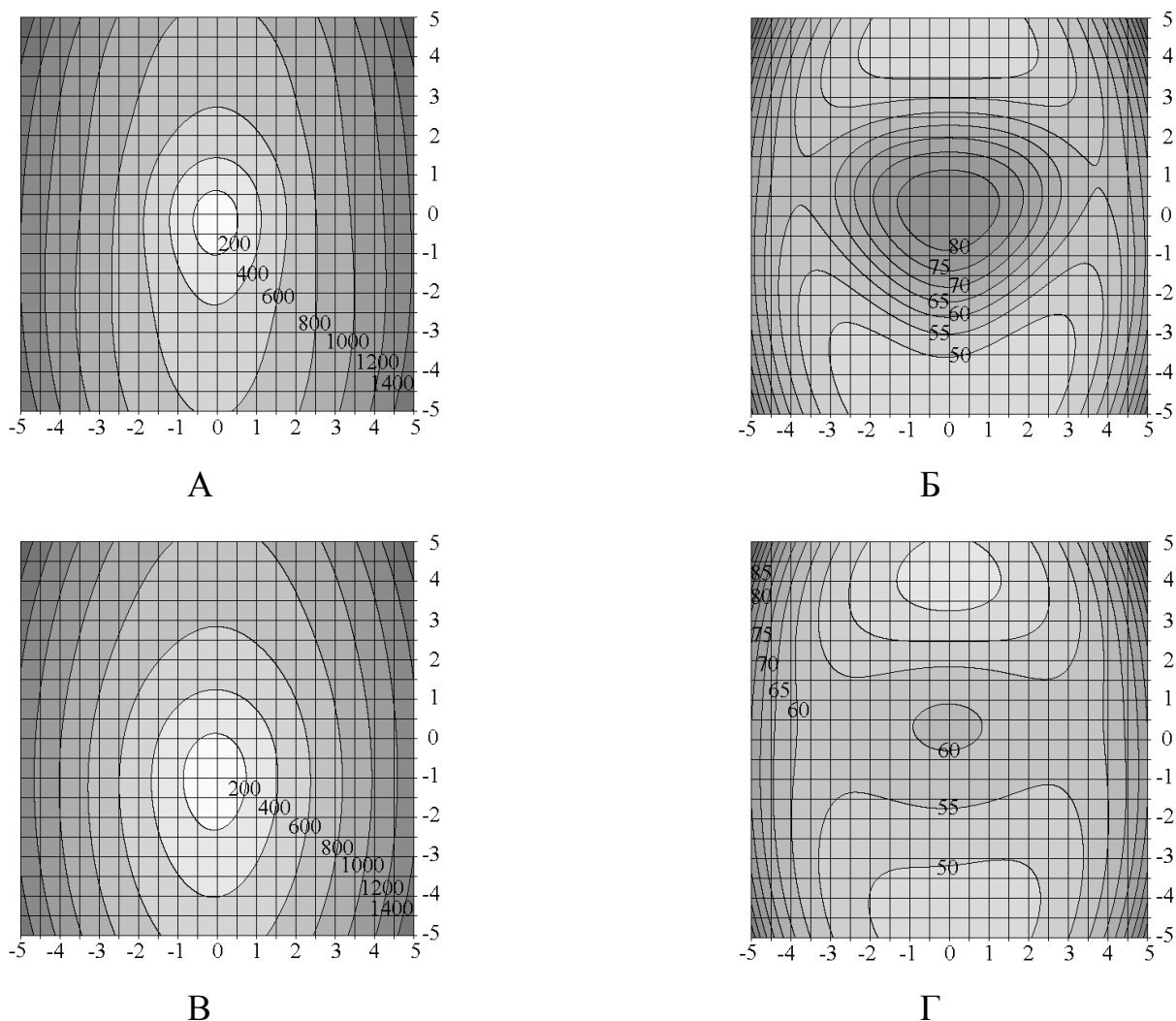


Рис. 2.26. Расчетные изолинии ЭМП аппликатора аппарата «Магнитерм»:

А – электрический компонент аппликатора со вспомогательным аппликатором с прямым профилем;

Б – магнитный компонент аппликатора со вспомогательным аппликатором с прямым профилем;

В – электрический компонент аппликатора с изогнутым профилем для клинического использования;

Г – магнитный компонент аппликатора с изогнутым профилем для клинического использования.

Известно, что злокачественные опухоли и метастазы имеют гетерогенную структуру с существенными изменениями степени васкуляризации кровеносной и лимфатической систем. Так же, как было описано выше, неравномерное распределение в пространстве имеет и ЭМП аппликатора. Поэтому при ЛЭГ нужна топометрическая оптимизация этой процедуры с использованием планирования на основе анализа медицинского изображения патологического очага у пациента, предварительно полученного на рентгеновском, ультразвуковом диагностических аппаратах или на компьютерном, магнитно-резонансном или позитронно-эмиссионном томографах. Предполагается, что максимальная терапевтическая эффективность действия ЭМП происходит в случае, если опухоль расположена в месте оптимальной максимальной напряженности или изолиний градиента магнитного поля аппликатора.

Анализируя известные теоретические и экспериментальные данные, эффективность действия пространственной неоднородности ЛЭГ можно объяснить следующими положениями: существенно большим повышением перфузии опухоли биологическими жидкостями ; изменением самоорганизации опухоли как структурно-динамического новообразования, повышением эффективной поверхности опухоли; изменением нелинейной динамики гетерогенных в пространстве и времени биохимических реакций и усилением активности химиотерапевтического препарата за счет инициирования гетерогенных окислительно-восстановительных биохимических реакций с участием свободных радикалов [167, 169, 233-235, 298].

Подготовка аппарата к проведению процедуры:

- химическим способом необходимо дезинфицировать аппликатор – двукратно протереть салфеткой, используя 3%раствор перекиси водорода либо хлорамина согласно ОСТ 42-21-2-85;

- далее следует выбрать и установить для проведения процедуры подходящий диаметр аппликатора в соответствии с требуемой областью облучения тела пациентки;



- аппликатор обязательно должен плотно прилегать к поверхности тела больной. В противном случае работа аппарата не осуществится в режиме согласованной нагрузки, что приведет к срабатыванию защиты по коэффициенту вертикальной волны и, как следствие, к отключению выходной силы;

- пациентка должна принять устойчивое положение в соответствии с подходящим размещением аппликатора на теле.

В ходе проведения процедуры локальной электромагнитной гипертермии, как представлено на рисунке 2.27, больная должна лежать в горизонтальном положении на спине с обнаженной верхней частью тела. Главный аппликатор (который имеет эллипсоидную форму с большой осью 23 см с ровным профилем) аппарата «Магнитерм» должен быть установлен вокруг пораженной молочной железы. А дополнительный аппликатор (имеющий форму схожую с треугольной, размерами 5\*5,5 см, с профилем в виде дуги окружности с радиусом 2,3 см, который расположен над плоскостью главного аппликатора на расстоянии 2 см), должен размещаться в проекции опухоли.

Приступить к процедуре можно только по истечению получаса после завершения введения химиопрепаратов.

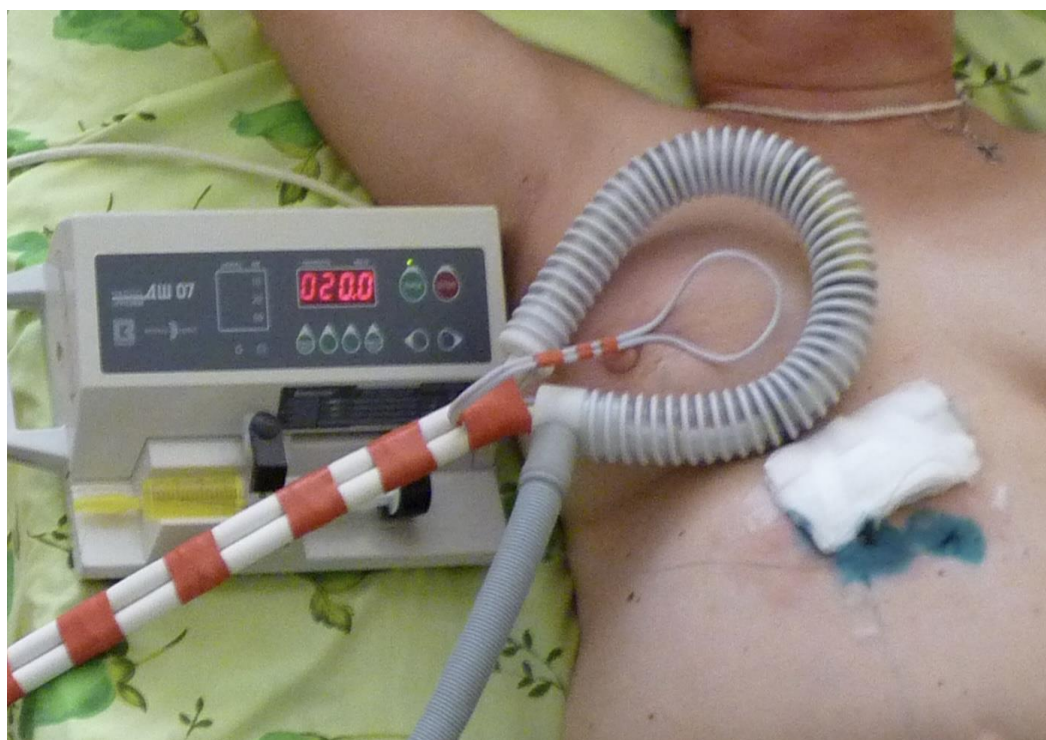


Рисунок 2.27. Положение пациентки во время проведения сеанса ЛЭГ



При проведении процедуры локальной электромагнитной гипертермии необходимо соблюдать порядок действий:

1) аппарат необходимо включить в непрерывном режиме и, исходя из инструкции по использованию, установить выходную силу на 50Вт и время длительности процедуры на 30 минут;

2) в ходе проведения сеанса ЛЭГ нужно следить за самочувствием больной, а в случае появления дискомфорта (болевого ощущений, перегрева и прочих) следует уменьшить выходную силу, продолжая на комфортном для пациентки показателе;

3) по завершению процедуры ЛЭГ следует отвести аппликатор из области действия;

4) в ходе процедуры локальной электромагнитной гипертермии возрастание температуры кожи в области действия электромагнитного поля не должно увеличиваться более чем на 4<sup>0</sup>С.

## **2.5. Методы оценки эффективности лечения**

Response evaluation criteria in solid tumours (RECIST) guideline (version 1.1.), опубликованные в 2008 году, в соответствии с которыми приняты критерии опухолевых ответов на оказанную неoadьювантную терапию. Они включают в себя анализ как главных (target lesions), так и вспомогательных (non-target lesions) очагов опухолевого поражения.

**Количественный анализ главных очагов выполняется с соблюдением таких критериев как:**

1) CR: регресс всех главных очагов. Один из увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось диаметром менее десяти миллиметров;

2) PR: сокращение длины главных очагов не менее чем на 30%;

3) PD: возрастание на 20% и более процентов длины главных очагов, которая в полной мере составляет не менее 5 мм; возникновение одного или даже нескольких свежих очагов;

4) SD: несоответствие нормам CR или PR при отсутствии PD.

**Качественный анализ вспомогательных очагов:**

1) CR: регресс всех вспомогательных очагов и нормализация показателей опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы по короткой оси должны быть в диаметре менее 10 мм;

2) Non-CR/Non-PD: сохранение одного или нескольких главных очагов/или поддержание показателя опухолевого маркера выше нормы;

3) PD: четкая прогрессия вспомогательных очагов, а также образование одного или нескольких свежих очагов.

Ко всем инструментальным исследованиям могут быть применены нормы RECIST 1.1.

MPT является самым подходящим методом обследования при РМЖ. Однако в данном исследовании, в силу материально-технического состояния, измерение опухолевых узлов проводили с применением ультразвукового исследования или маммографии [33].

Тем не менее, лучевые и иные способы анализа ответа опухоли имеют ограничения в своей способности предоставить четкую информацию касательно T и N категорий. Также при ответе, который лучевыми способами признан как полный, опухолевые элементы нередко гистологически обнаруживаются в послеоперационном материале [29, 45, 52, 65, 71].

При помощи биопсии, которая относительно просто осуществляется и имеет немного осложнений, пытаюсь продемонстрировать наличие резидуальных элементов опухоли, был выявлен низкий уровень достоверности [23, 52, 61].

Из этого следует, что клинические и лучевые способы, обеспечивая полезную информацию, все же не предназначены для определения полного регресса опухоли, предполагающего полную ликвидацию опухолевых клеток после неoadъювантной ХЛТ. Вместе с тем, при гистологическом анализе ответа

опухоли, точность прогноза как при полной, так и неполной регрессии опухоли значительно увеличивается. Поэтому, точный анализ ответа опухоли должен обязательно включать в себя гистологическое изучение операционной ткани.

Таким образом, выявление лечебного патоморфоза считается одним из способов анализа результативности оказанного неoadьювантного лечения [1].

В двух изучаемых группах после оперативного лечения был исследован лечебный патоморфоз – совокупность альтернативно-деструктивных нарушений паренхимы и стромы опухоли под влиянием предоперационного противоопухолевого лечения. Данный анализ имеет внушительное значение для персонализации программ последующей адьювантной терапии. Исследование лечебного патоморфоза дает объективную оценку нарушения структуры опухоли после неoadьювантного лечения. Также он проявляется как достоверно-количественный показатель – увеличением объема девитализированной опухолевой паренхимы, возрастанием как по длине, так и по глубине объемной части стромы и некрозов [67, 239].

Морфологический анализ чувствительности опухоли к неoadьювантному лечению на сегодняшний день становится наиболее важной проблемой клинической онкологии, что выявляется при исследовании лечебного патоморфоза в изъятых опухолях и отражается в изменении объемной части жизнеспособной опухолевой ткани (ОЧЖПТ). По мнению ряда исследователей по морфологической онкологии, рациональность предоперационного лечения состоит в получении структурных нарушений опухолевых клеток, за счет чего замедляется рост опухолевой массы и значительно снижается пролиферативный и инвазивный потенциал агрессивного пула опухолей, тем самым в послеоперационном периоде благоприятствует уменьшению риска возникновения рецидива и метастазирования [106, 194, 213].

На постсоветском пространстве схема Г.А. Лавниковой признана одним из самых распространенных способов анализа лечебного патоморфоза. Данная схема базируется на учете корректирования полного устройства опухоли как на клеточном (уровень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая

активность), так и на тканевом уровне (соответствие строма/паренхима, структурная атипия) [71, 120, 269].

Эта классификация содержит в себе четыре степени ответа опухоли:

- 1 степень – сохранено более 50% опухолевой паренхимы;
- 2 степень – от 20 до 50% опухолевой паренхимы сохранилось;
- 3 степень – в виде отдельных очагов сохранено до 20% паренхимы опухоли;
- 4 степень – опухолевая паренхима полностью отсутствует.

Для того чтобы объективно оценить лечебный патоморфоз по Г.А. Лавниковой, применяется количественный показатель, то есть, индекс повреждения, который рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ИП} = \frac{\text{Пк} - \text{Пл}}{\text{Пк}} \times 100, \text{ где:}$$

Пк – средний объем жизнеспособной опухолевой паренхимы (без терапии);

Пл – средний объем жизнеспособной опухолевой паренхимы (после терапии);

ИП – индекс повреждения в процентах (от 0 до 100%).

Для выявления вызванных терапией некрозов в опухолевой ткани, следует воспользоваться такой формулой:

$$A = \frac{B}{C} \times 100, \text{ где:}$$

В – число клеток в некрозе;

С – общее число опухолевых клеток;

А – процент клеток в состоянии некроза по отношению ко всемопухолевым клеткам.

Опираясь на известный факт, что в некоторых случаях после достижения хорошего ответа опухоли через какой-то промежуток времени появляются рецидивы опухоли и отдаленные метастазы, которые, в свою очередь, активно

развиваются и проявляют существенную резистентность к лечению, имеет смысл уделять внимание биологическим характеристикам резидуальных опухолевых клеток, которые обнаруживаются генетическими, иммуногистохимическими и молекулярными маркерами [11, 37, 92, 99].

Кроме того, при рассмотрении актуального состояния вопроса о гистологическом ответе опухоли, стоит отметить тот факт, что, невзирая на современную «эпоху развитой иммуногистохимии, активно развивающейся молекулярной биологии и генетики», данные методики, можно сказать, не находят места в анализе состояния остаточных элементов опухоли после проведения неoadьювантного лечения. Таким образом, небольшой процент исследований в данном направлении является частичным и недостаточно раскрывает данную проблематику [14-16, 25, 36, 40, 53, 59, 73].

Между тем, в силу гетерогенности неопластических клеток в опухоли некоторые из них показывают некую резистентность к повреждению, а еще часть переносит безвозвратные трансформации. Исходя из этого, исследование лечебного патоморфоза у пациенток, которые получают неoadьювантную полихимиотерапию, считается неотъемлемой частью анализа результативности терапии, а также прогнозирования течения болезни и возможного местного и отдаленного рецидивирования [11].

## **2.6. Анализ качества жизни больных**

На сегодняшний день определение качества жизни пациента по завершению полученного типа лечения является обязательной и актуальной моделью анализа результативности оперативной и/или комплексной терапии каких-либо болезней [43, 59, 78].

Анализ качества жизни производится посредством общего опросника EORTC QLQ-C30 и специфического для больных РМЖ EORTC QLQ-BR45 [12, 133, 269, 272].

Для осуществления анализа состояния пациенток в изучаемых группах использовался способ анкетирования с помощью опросников, которые были приняты Европейской организацией по изучению и терапии онкологических заболеваний (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC). Одинаковым для всех онкологических пациентов считается анкетирование QLQ-C30, версия 3.0, которое включает в себя тридцать вопросов, описывающих три шкалы (Приложение Ж):

1. Шкала функциональных действий, состоящая из пяти факторов:
  - физическое действие (physical functioning, PF);
  - ролевое действие (role functioning, RF);
  - эмоциональное действие (emotional functioning, EF);
  - когнитивное действие (cognitive functioning, CF);
  - социальное действие (social functioning, SF).
2. Шкала симптомов, в которой акцентируется внимание на проявлении признака:
  - болевые ощущения (pain, PA);
  - тошнота и рвота (nausea, vomiting, NV);
  - утомляемость (fatigability, FA);
  - отсутствие аппетита (appetite loss, AP);
  - одышка (dyspnea, DY);
  - материальные трудности (financial difficulties, FI);
  - нарушения сна (sleep disorder, SL);
  - диарея (diarrhea, DI);
  - запоры (constipations, CO).
3. Общее состояние здоровья больного (quality of life, QL).

Таким образом, отдельный пункт анкетирования описывает только один из вышеизложенных факторов. Учитывая индивидуальное восприятие, пациентка может определить только один из четырех (для пунктов 1–28) ответов: «очень сильно», «не наблюдалось», «совсем немного», «значительно»; или при анализе

общего состояния здоровья (пункты 29, 30) определить самое подходящее для него число от одного до семи.

Тем самым, последующая система исследования ответов включает в себя два звена. Сначала используется формула, определяющая средний показатель определенных для анализа пунктов (raw score – RS):

$$RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n.$$

Следующее действие в зависимости от высчитываемой шкалы состоит из двух значений:

1) для шкал действия:  $= 1 - \frac{(RS - 1)}{\text{Диапазон}} \times 100;$

2) для шкалы проявлений/общего состояния здоровья:  $= \{(RS - 1) / \text{Диапазон}\} \times 100.$

Тем самым, все собранные сведения нормированы и составляют значение от нуля до ста.

Шкалы оцениваются следующим образом:

Функциональная шкала (ФШ):

Шкала симптомов (ШС): 0 – нет симптомов; 1-20 – слабый; 21-40 – умеренный; 41-60 – сильный; 61-80 – очень сильный; 81-100 – невыносимый.

Качество жизни: 90-100 – отличное; 70-89 – хорошее; 50-69 – удовлетворительное; 30-49 – неудовлетворительное; 0-30 – крайне тяжелое.

Второстепенным дополнением к QLQ-C30 при раке молочной железы признан дополнительный модуль BR-45, который включает в себя сорок пять пунктов и позволяет произвести анализ шкалы функциональных действий и шкалы симптомов (Приложение 3).

Далее следует применять те же значения и ту же систему оценивания, что и при анализе анкетирования QLQ-C30. Необходимо отметить, что одним из способов трактовки полученных формул считается сопоставление сведений определенного больного с опубликованными сведениями сравнительных

анализируемых групп под управлением стандартных формул (Reference Valuesmanual) EORTC QLQ-C30, где иллюстрированы изучения злокачественных опухолей различной стадии и размещения [159, 213].

Анкеты EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 предоставляют возможность дать оценку состоянию больных и выполнить сравнительный анализ его качества жизни во время и по окончании комплексной терапии рака молочной железы [108, 211, 299].

С учетом характера данного исследования сбор данных о качестве жизни пациенток был проведен одномоментно, через 6 и 12 месяцев после начала лечения. Такой срок был определен в связи с тем, что другие авторы показали устойчивость различий в факторах качества жизни пациенток с заболеванием рака молочной железы по истечению через  $\geq 1$  год с момента проведения начала лечения [14, 19, 203, 216].



## РАЗДЕЛ 3

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Непосредственные результаты комплексного лечения больных МР РМЖ в изучаемых группах рассматривались в разрезе таких показателей как:

- наличие осложнений, их характер и частота распространенности.
- оценка эффективности лечения (RECIST 1.1)
- резектабельность опухолевого процесса;
- степень лечебного патоморфоза по Г.А.Лавниковой;

Осложнения. Деструктивное влияние цитостатиков на органы и системы организма больных проявляется в форме таких патологических симптомов как: диспептические расстройства, миелодепрессия, притупление реакции гуморального и клеточного иммунитета, алоpecia, нарушение функций репродуктивных органов, токсическое повреждение сердечно-сосудистой системы, а также почек и печени. Возникающий в ближайшие сроки после инфузии тех или иных химиопрепаратов диспептический синдром по частоте равноценен с побочным влиянием цитостатиков на гемопоэз.

Определение у пациенток гематологической токсичности проводилось исходя из полученных результатов еженедельного обследования, а также перед началом каждого последующего курса химиотерапии. Наблюдение негематологической токсичности производилось сразу перед инфузией препаратов и с соблюдением промежутков времени между каждым курсом терапии.

Уровни токсичности определялись согласно рекомендациям ВОЗ, а также Международного Противоракового союза (UICC), что осуществлялось в соответствии с таблицей определения уровня токсичности химиотерапии (Приложение И).

В группе, где применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, у 32 пациенток (49,2%) наблюдалось развитие осложнений в результате проводимого лечения. Частота

распространенности выявленных осложнений представлена на таблице 3.1. Исходя из представленных данных, наиболее часто встречаемыми являются гематологическая токсичность и гепатотоксичность.

Таблица 3.1

### Частота распространенности осложнений в исследуемой группе

Осложнения			
№	Вид осложнений	Проявление	Частота встречаемости, %
1	Гематологическая токсичность	Анемия	I степень – 13,8%
			II степень – 4,6%
			III степень – 1,5%
			IV степень – 0%
		Нейтропения	I степень – 9,2%
			II степень – 20,0%
			III степень – 0%
			IV степень – 4,6%
		Тромбоцитопения	I степень – 10,8%
			II степень – 3,1%
			III степень – 0%
			IV степень – 1,5%
2	Гепатотоксичность	↑АСТ/АЛТ	13,8%
		↑Билирубина	4,6%
3	Нефротоксичность	↑Креатинина	4,6%
4	Кардиотоксичность	Эндартериит	1,5%
5	Прочие	Медиастинит	1,5%
		Пневмония	1,5%

В группе, где проводилась СВАПХТ, развитие осложнений в результате проводимого лечения наблюдалось у 41 пациентки (69,5%). Частота распространенности выявленных осложнений представлена в таблице 3.2. Исходя из представленных данных, наиболее часто встречаемыми являются гематологическая токсичность и гепатотоксичность.

**Частота распространенности осложнений в контрольной группе**

Осложнения			
№	Вид осложнений	Проявление	Частота встречаемости, %
1	Гематологическая токсичность	Анемия	I степень – 15,3%
			II степень – 6,8%
			III степень – 1,7%
			IV степень – 0%
		Нейтропения	I степень – 18,6%
			II степень – 18,6%
			III степень – 3,4%
			IV степень – 3,4%
		Тромбоцитопения	I степень – 18,6%
			II степень – 0%
			III степень – 0%
			IV степень – 0%
2	Гепатотоксичность	↑АСТ/АЛТ	18,6%
		↑Билирубина	10,2%
3	Нефротоксичность	↑Креатинина	8,5%
4	Кардиотоксичность	Эндартериит	3,4%
5	Дерматологические проявления	Токсикодермия	5,1%
6	Прочие	Инфекция	8,5%
		Пирогенная реакция	3,4%
		Реактивный плеврит	1,7%

Необходимо отметить, что в группе, где проводилась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии, количество больных, у которых развились осложнения, снизилось в  $\approx 1,5$  раза по сравнению с группой, где применялась СВАПХТ ( $X^2=14,47561$ ;  $p=0,000142$ ).

Наибольший же интерес среди осложнений представляют показатели именно гематологической токсичности, в частности нейтропения. Исходя из полученных данных, количество случаев развития гематологической токсичности в исследуемой группе не превышало таковое в контрольной группе –  $\chi^2=0,7777223$ ;  $p=0,677829$ .

Оценка эффективности лечения по шкале RECIST 1.1. Как представлено на рисунке 3.1, в исследуемой группе, где применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, у 9 (13,8%) пациенток отмечался полный ответ опухоли, частичный ответ был зафиксирован у 39 (60%) больных, еще у 13 (20%) была определена стабилизация заболевания и только у 4 (6,2%) пациенток – прогрессирование. В контрольной же группе, где проводилась СВАПХТ, полный ответ опухоли был зафиксирован у 3 (5,1%) больных, у 25 (42,4%) пациенток – частичный ответ, у 13 (22,0%) была отмечена стабилизация заболевания и еще у 18 (30,5%) – прогрессирование.

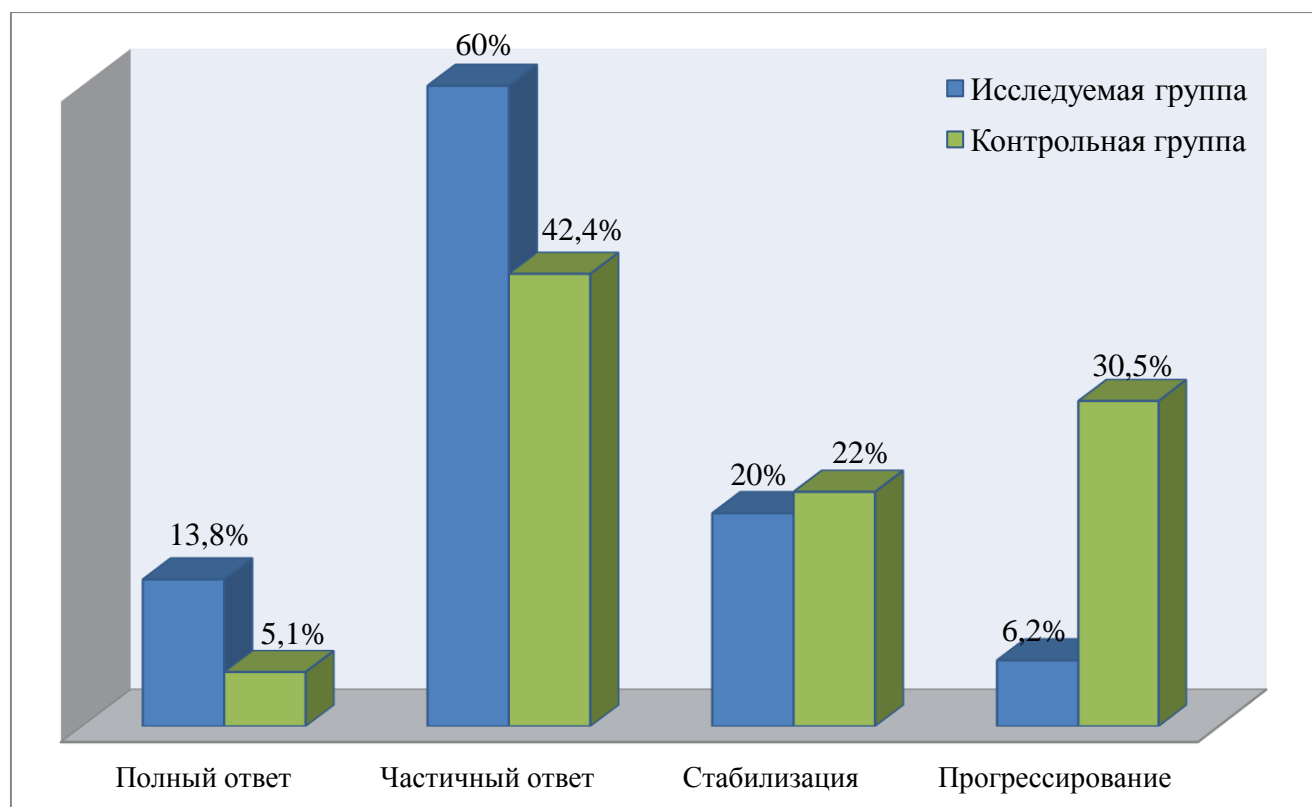


Рисунок 3.1. Распределение пациенток по показателю ответа опухоли по шкале RECIST 1.1 на проводимое лечение в исследуемой и контрольной группах

Проведенное лечение позволило провести радикального хирургического вмешательства у 76,9% больных исследуемой группы, что на 27,7% больше, чем в контрольной группе – 49,2% больных, соответственно ( $X^2=22,70690$ ;  $p=0,000002$ ). А также стоит отметить, что в исследуемой группе по сравнению с контрольной в 5 раз сократилось количество случаев прогрессирования заболевания – ( $X^2=30,72889$ ;  $p=0,00001$ ).

Резектабельность опухолевого процесса. Исходя из клинического ответа опухоли на проводимое лечение, в группе, где в комплексном лечении применялась локальная электромагнитная гипертермия на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии, в 76,9% случаях (у 50 больных) опухоль была переведена в резектабельное состояние. И только в 23,1% случаях (у 15 пациенток) опухоль расценивалась как неоперабельная. В группе, где в комплексном лечении применялась селективная внутриартериальная полихимиотерапия, опухоль была переведена в резектабельное состояние в 49,2% случаях (у 29 больных) и в 50,8% случаях (у 30 пациенток) этого сделать не удалось.

Таким образом, в исследуемой группе в операбельное состояние было переведено  $\frac{3}{4}$  всех случаев, в то время как в контрольной – менее половины ( $X^2=22,70690$ ;  $p=0,000002$ ).

Степень лечебного патоморфоза по Г.А.Лавниковой. В исследуемой группе, где в комплексном лечении применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, в результате анализа лечебного патоморфоза, было выявлено следующее (Рис. 3.2): 1 степень составляла 18,0% случаев (9 пациенток), 2 степень была определена в 26,0% случаях (13 больных), 3 степень – в 38,0% случаях (19 пациенток) и в 18,0% случаев (9 больных) выявлена 4 степень.

В контрольной группе, где в комплексном лечении проводилась СВАПХТ, в результате анализа лечебного патоморфоза, было выявлено следующее (Рис. 3.3): 1 степень составляла 37,9% случаев (11 пациенток), 2 степень была определена в

31,0% случаях (9 больных), 3 степень – в 24,1% случаях (7 пациенток) и в 7,0% случаях (2 больных) выявлена 4 степень.

В исследуемой группе больше половины случаев приходится на 3 и 4 степени патоморфоза, в то время как в контрольной группе их удельный вес составляет меньше  $\frac{1}{3}$  ( $X^2=47,21284$ ;  $p=0,000001$ ).

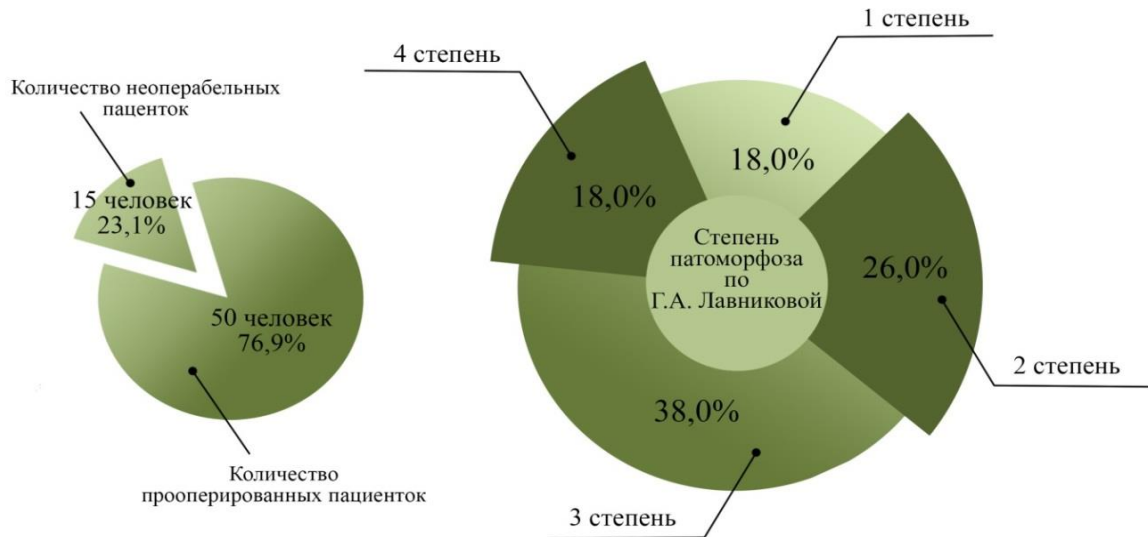


Рисунок 3.2. Анализ резектабельности опухолевого процесса и лечебного патоморфоза в исследуемой группе

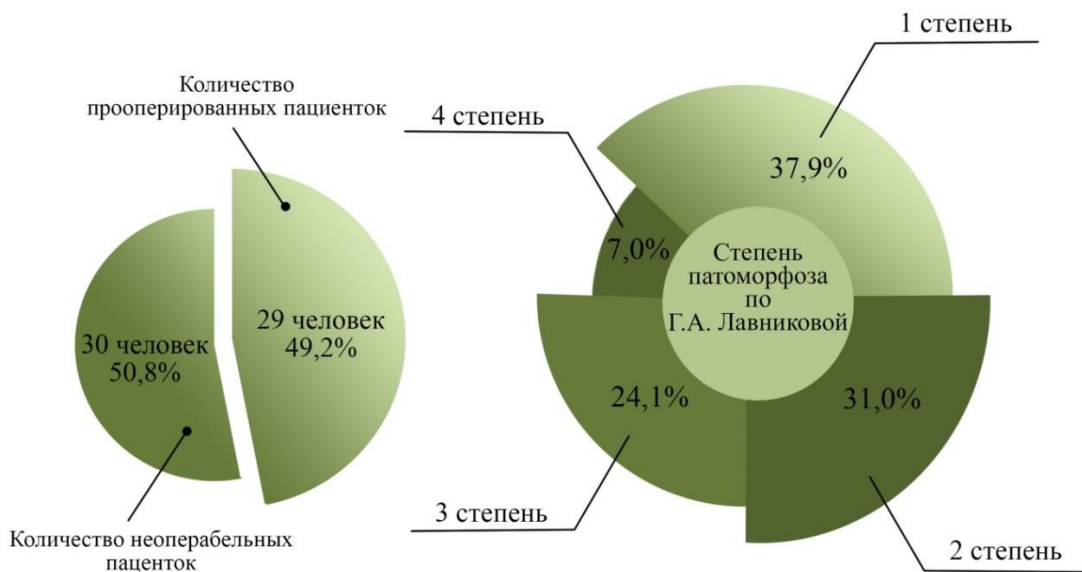


Рисунок 3.3. Анализ резектабельности опухолевого процесса лечебного патоморфоза в контрольной группе

## РАЗДЕЛ 4

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В мировой онкологической практике оценка эффективности лечения больных включает в себя как анализ непосредственных, так и отдаленных результатов терапии.

К основным показателям, которые характеризуют отдаленные результаты лечения онкологических больных, относятся:

- анализ качества жизни;
- безрецидивная выживаемость;
- общая выживаемость;
- 1-, 3-, 5-, 7-летняя выживаемость;

Анализ качества жизни. Наряду с традиционными клиническими показателями (непосредственными и отдаленными результатами) анализ качества жизни больных также является одним из основных критериев эффективности проведенного лечения. Так, был проведен сравнительный анализ по шкалам EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 между исследуемой группой, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, и контрольной группой, где применялась СВАПХТ, в попарном сравнении показателей трех контрольных точек: до начала лечения, после 6 месяцев от начала лечения и по прошествии 1 года от начала лечения. Полученные результаты представлены в таблицах 4.1, 4.2 и 4.3.

Различия по шкалам опросника качества жизни EORTC QLQ-C30 с дополнительным модулем BR-45 между исследуемой и контрольной группой до начала лечения статистически недостоверны, так как  $p > 0,05$ . Это указывает на то, что данные группы были однородные по качеству жизни на момент начала исследования.

Таблица 4.1

**Результаты определения уровня значимости по шкалам EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 в сравнении между изучаемыми группами до начала лечения**

Показатель	Среднее значение в исследуемой группе	Среднее значение в контрольной группе	Стандарт. отклонен. в исследуемой группе	Стандарт. отклонен. в контрольной группе	t-значение	p-уровень
Функциональная шкала	73,9	74,2	11,8	10,4	0,145317	0,884700
Шкала симптомов	24,6	25,3	14,4	14,4	0,255343	0,798888
Качество жизни	69,9	70,0	13,1	13,1	0,041069	0,967308

Таблица 4.2

**Результаты определения уровня значимости по шкалам EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 в сравнении между изучаемыми группами по прошествии 6 месяцев от начала лечения**

Показатель	Среднее значение в исследуемой группе	Среднее значение в контрольной группе	Стандарт. отклонен. в исследуемой группе	Стандарт. отклонен. в контрольной группе	t-значение	p-уровень
Функциональная шкала	70,2	70,5	8,2	8,1	0,173403	0,862651
Шкала симптомов	31,8	30,6	13,1	13,6	-0,494822	0,621704
Качество жизни	60,2	59,2	8,6	6,8	-0,631525	0,528996

Различия по исследуемым показателям по истечению 6 месяцев между изучаемыми группами статистически недостоверны, так как  $p > 0,05$ . Полученные результаты подтверждают тот факт, что устойчивость различий в факторах качества жизни пациенток с МР РМЖ является статистически значимой по прошествии не менее года от начала проводимого лечения, как и указывали в своих исследованиях другие авторы.



**Результаты определения уровня значимости по шкалам EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 в сравнении между изучаемыми группами по прошествии 1 года от начала лечения**

Показатель	Среднее значение в исследуемой группе	Среднее значение в контрольной группе	Станд. откл. в исследуемой группе	Станд. откл. в контрольной группе	t-значение	p-уровень
Функциональная шкала	71,9	68,7	13,1	11,0	-1,26113	0,210352
Шкала симптомов	20,4	30,0	8,5	13,7	4,250671	0,000050
Качество жизни	61,9	67,9	11,6	9,8	-2,81085	0,006001

Статистически достоверными являются различия между изучаемыми группами по шкале симптомов (ШС) и общему показателю качества жизни –  $p=0,000050$  и  $p=0,006001$  соответственно. Различия по функциональной шкале (ФС) по прошествии 1 года между данными группами статистически недостоверны, так как  $p>0,05$ .

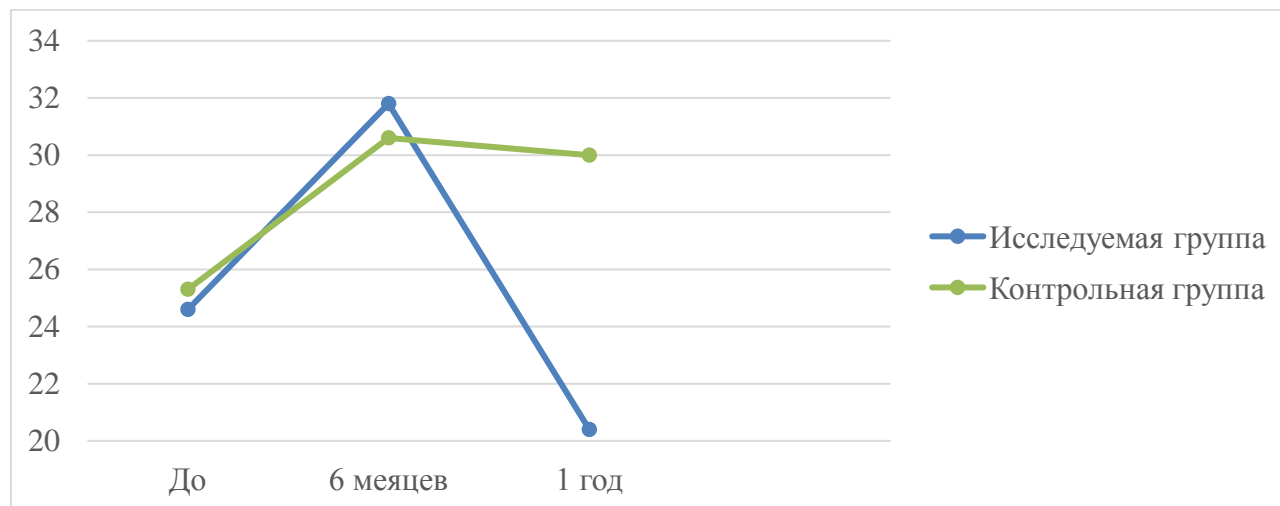


Рисунок 4.1. Динамика шкалы симптомов в исследуемой и контрольной группе

По результатам проведенного анализа выявлено (Рис. 4.1), что выраженность симптомов в группе, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ ( $20,4\pm 8,5\%$ ), на 9,6% ниже, чем в группе, где применялась СВАПХТ ( $30,0\pm 13,7\%$ ). Таким образом, пациентки в исследуемой группе оценивали уровень

выраженности своих симптомов как слабый, в то время как в контрольной – как умеренный.

Общий же показатель качества жизни в исследуемой группе превышает на 6,2% таковой в контрольной группе –  $67,9 \pm 11,6\%$  и  $61,7 \pm 9,8\%$  соответственно. Рассматривая данный показатель в обеих группах в динамике (Рис. 4.2), следует отметить, что уровень общего статуса здоровья у пациенток по прошествии 1 года не достиг исходного уровня, что связано с болями в месте послеоперационного рубца, отеком руки на пораженной стороне, а также наличием контрактур. Тем не менее, учитывая длительность лечения больных с МР РМЖ III стадии, сохранение через год после начала лечения симптоматики, которая влияет на оценку больными их общего качества жизни, считается приемлемым.

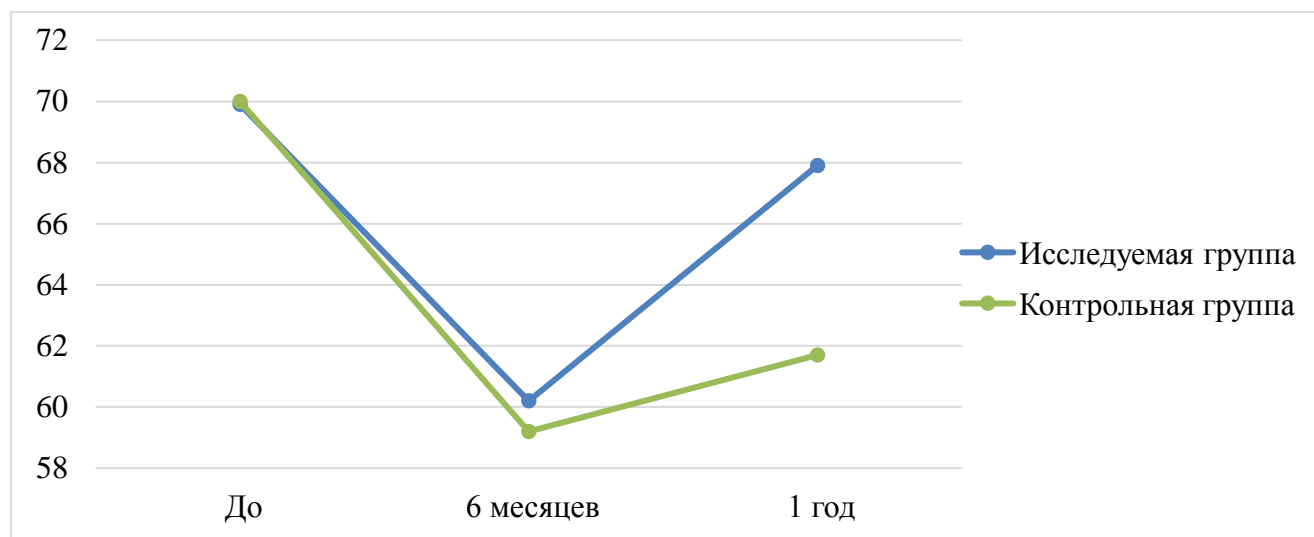


Рисунок 4.2. Динамика общего показателя качества жизни в исследуемой и контрольной группе

И, несмотря на то, что полученные различия по общему качеству жизни по прошествии 1 года после начала лечения в изучаемых группах статистически значимые, уровень данного показателя в обоих случаях расценивается как удовлетворительный, таким образом, данные различия нельзя расценивать как клинически значимые.

Безрецидивная выживаемость. При проведении анализа сравнения безрецидивной выживаемости в изучаемых группах был применён

двухвыборочный F-критерий Кокса, так как в случае отсутствия цензурированных наблюдений он обладает большей мощностью по сравнению с классическим критерием Гехана-Вилкоксона. В результате анализа была отклонена нулевая гипотеза ( $H_0$ ) о том, что различий в безрецидивной выживаемости между данными группами нет и принята альтернативная гипотеза ( $H_1$ ). Различия по безрецидивной выживаемости в изучаемых группах статистически достоверны –  $F=2,159157$ ;  $p=0,0001$ , что наглядно отображено на рисунке 4.3.

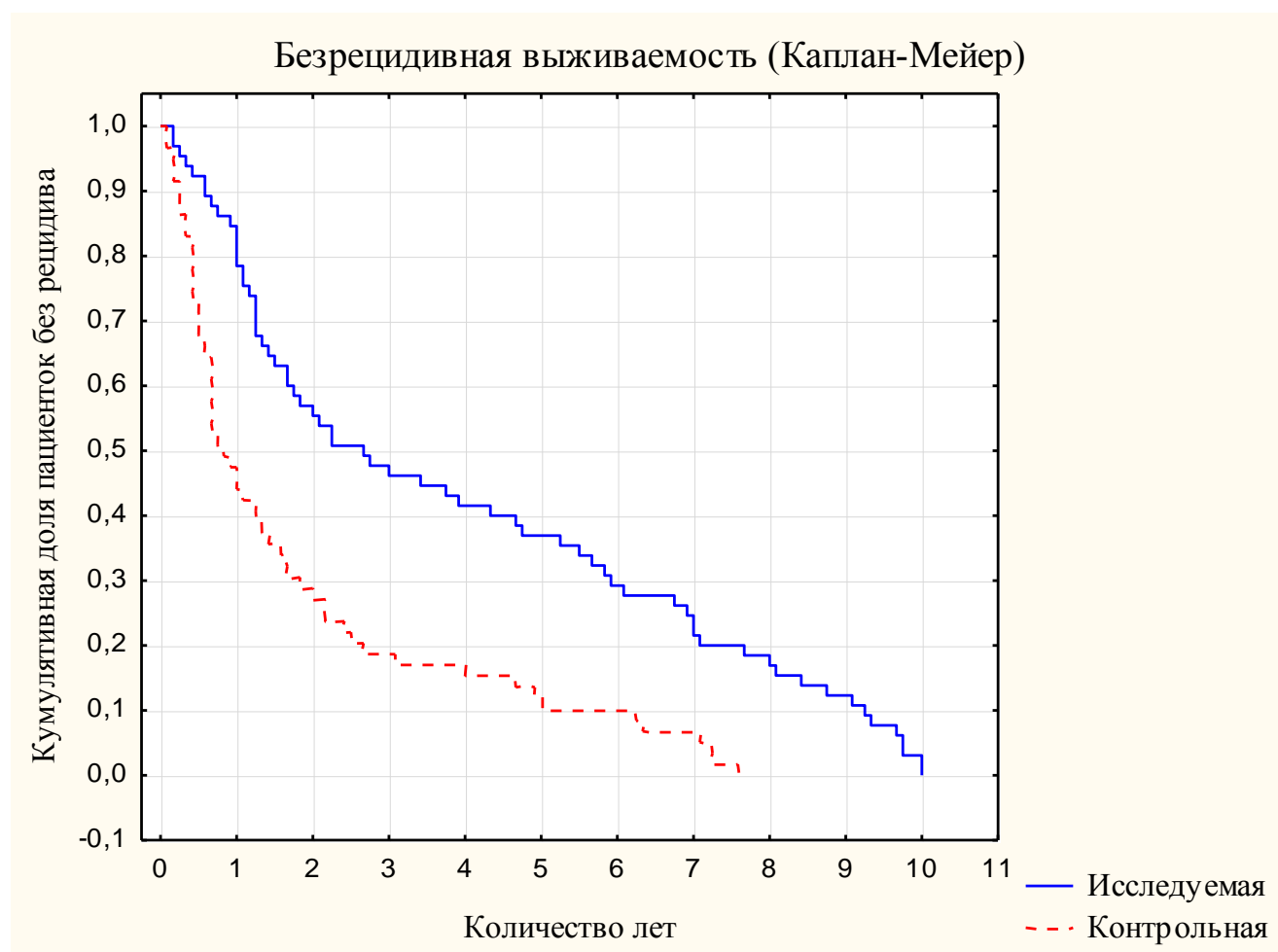


Рисунок 4.3. График безрецидивной выживаемости пациенток в исследуемой и контрольной группах, рассчитанный методом множительных оценок Каплана-Мейера

Так, медиана безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ в группе, где применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, составила  $2,67 \pm 0,40$  (ДИ 3,14 – 4,76) года, что более чем в 3 раза больше, чем у пациенток в группе, где проводилась

СВАПХТ, с медианой безрецидивной выживаемости равной  $0,83 \pm 0,27$  (ДИ 1,26 – 2,36) года.

Общая выживаемость. При проведении анализа сравнения по показателю общей выживаемости в изучаемых группах также был применён двухвыборочный F-критерий Кокса. В результате проведенного анализа была принята альтернативная гипотеза ( $H_1$ ). Различия по общей выживаемости в изучаемых группах статистически достоверны –  $F=1,579567$ ;  $p=0,00596$ , как представлено на рисунке 4.4.

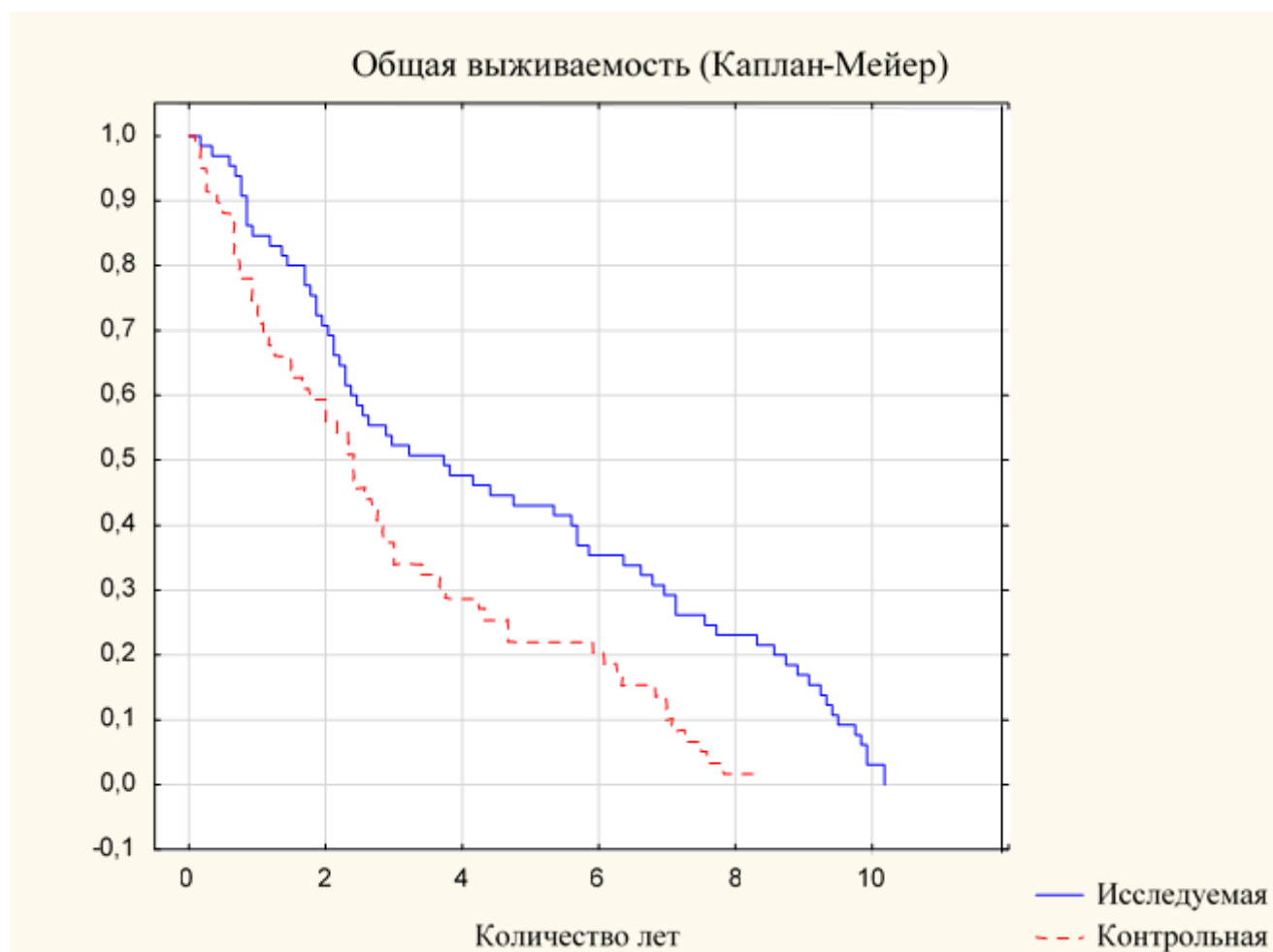


Рисунок 4.4. График общей выживаемости пациенток в исследуемой и контрольной группах, рассчитанный методом множительных оценок Каплана-Мейера

Как видно из рисунка 4.4, медиана выживаемости больных МР РМЖ в группе, где применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, составила  $3,67 \pm 0,40$  (ДИ 3,73 –

5,34) года, что в 1,5 раза больше, чем у пациенток в группе, где проводилась СВАПХТ с медианой выживания равной  $2,42 \pm 0,33$  (ДИ 2,38 – 3,70) года.

1-, 3-, 5-, 7-летняя выживаемость. Структура 1-, 3- и 5-, 7-летней выживаемости, рассчитанная посредством таблиц времен жизни представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4

**Показатели 1-, 3-, 5-, 7-летней выживаемости больных МР РМЖ методом таблиц времен жизни в зависимости от варианта комплексного лечения**

Группа/Показатель	Исследуемая группа	Контрольная группа	p-уровень
1-годовая выживаемость	<b><math>84,6 \pm 4,0\%</math></b>	<b><math>71,2 \pm 6,0\%</math></b>	<b><math>p=0,032324</math></b>
3-летняя выживаемость	<b><math>52,3 \pm 6,0\%</math></b>	<b><math>33,9 \pm 6,0\%</math></b>	<b><math>p=0,019846</math></b>
5-летняя выживаемость	<b><math>43,1 \pm 6,0\%</math></b>	<b><math>22,0 \pm 5,0\%</math></b>	<b><math>p=0,009453</math></b>
7-летняя выживаемость	<b><math>29,2 \pm 4,0\%</math></b>	<b><math>11,8 \pm 3,0\%</math></b>	<b><math>p=0,007632</math></b>

Исходя из вышеуказанных данных:

- 1-годовая выживаемость в исследуемой группе статистически значимо на 13,4% выше, чем в контрольной группе –  $84,6 \pm 4,0\%$  против  $71,2 \pm 6,0\%$ ;
- 3-летняя выживаемость в исследуемой группе статистически значимо в 1,5 раза превышает данный показатель в контрольной группе;
- 5-летняя выживаемость в группе, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, статистически значимо превышает таковую в группе, где применялась СВАПХТ, –  $43,1 \pm 6,0\%$  и  $22,0 \pm 5,0\%$  соответственно;
- 7-летняя выживаемость в исследуемой группе статистически достоверно на 17,4% выше, чем в контрольной группе.

## РАЗДЕЛ 5

## АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанный и внедренный алгоритм комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы с использованием методики локальной электромагнитной гипертермии обладает высокой эффективностью, низкой токсичностью при адекватных показателях качества жизни.

В контрольной группе развитие осложнений было выявлено у 69,5% пациенток, что на 20,3% пациенток больше ( $X^2=14,47561$ ;  $p=0,000142$ ) по сравнению с исследуемой группой (49,2%). Исходя из полученных данных, количество случаев развития гематологической токсичности в исследуемой группе не превышало таковое в контрольной группе –  $X^2=0,7777223$ ;  $p=0,677829$ .

В исследуемой группе у 13,8% пациенток отмечался полный ответ опухоли, частичный ответ был зафиксирован у 60,0% больных, еще у 20,0% была определена стабилизация заболевания и только у 6,2% пациенток – прогрессирование. В контрольной же группе полный ответ опухоли был зафиксирован у 5,1% больных, у 42,4% пациенток – частичный ответ, у 22,0% была отмечена стабилизация заболевания и еще у 30,5% – прогрессирование.

Также стоит отметить, что применение ЛЭГ позволило сократить в 5 раз случаи прогрессирования заболевания на фоне неoadьювантного лечения ( $p=0,00001$ ).

Применение локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией у больных местнораспространенным раком молочной железы позволило увеличить удельный вес пациенток, переведенных в операбельное состояние на 27,7% ( $X^2=22,70690$ ;  $p=0,000002$ ).

Анализ лечебного патоморфоза показал, что в исследуемой группе на 3 и 4 степени патоморфоза приходится больше половины случаев – 38% и 18% соответственно, в то время как в контрольной группе их удельный вес составляет меньше  $\frac{1}{3}$  – 24,1% и 7,0%.

Был проведен сравнительный анализ по шкалам EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 в попарном сравнении показателей трех контрольных точек: до начала лечения, после 6 месяцев от начала лечения и по прошествии 1 года от начала лечения. Статистически достоверными являются различия между изучаемыми группами по шкале симптомов и общему показателю качества жизни через 1 год. По результатам проведенного анализа выявлено, что выраженность симптомов в исследуемой группе ( $20,4 \pm 8,5\%$ ) на 9,6% ниже, чем в контрольной группе ( $30,0 \pm 13,7\%$ ) при  $p=0,000050$ . Общий же показатель качества жизни в исследуемой группе превышает на 6,2% таковой в контрольной группе –  $67,9 \pm 11,6\%$  и  $61,7 \pm 9,8\%$  при  $p=0,006001$ .

Медиана безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ в исследуемой группе составила  $2,67 \pm 0,40$  (ДИ 3,14 – 4,76) года, что в 3 раза больше, чем у пациенток в контрольной группе с медианой безрецидивной выживаемости равной  $0,83 \pm 0,27$  года (ДИ 1,26 – 2,36) года. Медиана общей выживаемости больных МР РМЖ в исследуемой группе составила  $3,67 \pm 0,40$  (ДИ 3,73 – 5,34) года, что в 1,5 раза больше, чем у пациенток в контрольной группе с медианой выживания, равной  $2,42 \pm 0,33$  года (ДИ 2,38 – 3,70) года ( $F=1,579567$ ;  $p=0,00596$ ).

В исследуемой группе, где в комплексном лечении применялась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, по сравнению с контрольной группой, были определены следующие различия в структуре 1-, 3- и 5-,7-летней выживаемости:

- 1-годовая выживаемость в исследуемой группе статистически значимо на 13,4% выше, чем в контрольной группе –  $84,6 \pm 4,0\%$  против  $71,2 \pm 6,0\%$ ;
- 3-летняя выживаемость в исследуемой группе статистически значимо в 1,5 раза превышает данный показатель в контрольной группе;
- 5-летняя выживаемость в группе, где проводилась ЛЭГ на фоне СВАПХТ, статистически значимо превышает таковую в группе, где применялась СВАПХТ, –  $43,1 \pm 6,0\%$  и  $22,0 \pm 5,0\%$  соответственно;
- 7-летняя выживаемость в исследуемой группе статистически достоверно на 17,4% выше, чем в контрольной группе

## ВЫВОДЫ

В диссертации представлено научное обоснование и решение актуальной научной задачи – на основании оптимизации тактики комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы посредством включения в схему лечения локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии.

1. Проведен анализ существующих методов лечения больных местнораспространенным раком молочной железы, который показал, что использование различных комбинаций и сочетаний этапов комплексного лечения приводит к достижению неудовлетворительных результатов. По данным литературы 5-летняя выживаемость больных МР РМЖ не превышает 35%. Использование локальной электромагнитной гипертермии в сочетании с селективной внутриартериальной полихимиотерапией позволяет достоверно увеличить показатели, как безрецидивной, так и общей выживаемости.

2. Разработана и внедрена в клиническую практику схема комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы, включающая в себя использование локальной электромагнитной гипертермии в сочетании селективной внутриартериальной полихимиотерапией. Сеанс локальной электромагнитной гипертермии проводили аппаратом «Магнитерм» (Радмир, Украина) через 30 минут после окончания внутриартериальной инфузии цитостатиков по схеме CMF, в непрерывном режиме с выходной силой 50Вт в течение 30 минут.

3. У 49,2% пациенток в исследуемой группе регистрировались различные типы токсичности при проведении полихимиотерапии. Наиболее часто встречались гематологическая токсичность – у 61,0% пациенток и гепатотоксичность – у 25,4% пациенток разной степени выраженности. В контрольной группе развитие осложнений было выявлено у 69,5% пациенток, что на 20,3% пациенток больше ( $X^2=14,47561$ ;  $p=0,000142$ ) по сравнению с исследуемой группой. Количество случаев развития гематологической



токсичности в контрольной группе составило 58,4% пациенток и не превышало таковое в исследуемой группе ( $X^2=0,7777223$ ;  $p=0,677829$ ). Частота иных осложнений была не выражена и не требовала дополнительной фармакологической коррекции или прерывания курса лечения.

4. Использование локальной электромагнитной гипертермии на фоне селективной внутриартериальной полихимиотерапии при МР РМЖ позволяет добиться полного клинического ответа опухоли (RECIST 1.1) у 13,8% пациенток, частичного клинического ответа опухоли у 60,0% пациенток. В контрольной группе полный клинический ответ опухоли был достигнут у 5,1% пациенток, частичный – у 42,4% пациенток ( $X^2=30,72889$ ;  $p=0,00001$ ). Проведенное лечение позволило провести радикального хирургического вмешательства у 76,9% больных исследуемой группы, что на 27,7% больше, чем в контрольной группе – 49,2% больных, соответственно ( $X^2=22,70690$ ;  $p=0,000002$ ). Частота лечебного патоморфоза по Г.А.Лавниковой 3 и 4 степени в исследуемой группе отмечалась у 38,0% и 18,0% пациенток, в то время как в контрольной группе их удельный вес составляет 24,1% и 7,0% пациенток, соответственно.

5. По результатам оценки качества жизни по шкалам EORTC QLQ-C30 с системой BR-45 различия между исследуемой и контрольной группой до начала лечения и в течение 6-ти месяцев от его начала статистически недостоверны ( $p>0,05$ ). Выраженность симптомов по прошествии 1 года в исследуемой группе составила  $20,4\pm 8,5\%$ , что на 9,6% (при  $p=0,000050$ ) ниже, чем в контрольной группе ( $30,0\pm 13,7\%$ ). Пациентки в исследуемой группе оценивали уровень выраженности своих симптомов как слабый, в то время как в контрольной – как умеренный. Общий показатель качества жизни в исследуемой группе составил  $67,9\pm 11,6\%$  и превысил на 6,2% (при  $p=0,006001$ ) таковой в контрольной группе –  $61,7\pm 9,8\%$ , соответственно.

6. Использование разработанной схемы лечения позволяет достоверно улучшить отдаленные результаты лечения. Медиана безрецидивной выживаемости у пациенток исследуемой группе составила  $2,67\pm 0,40$  (ДИ 3,14 – 4,76) года по сравнению с пациентками контрольной группы –  $0,83\pm 0,27$  года (ДИ

1,26 – 2,36). Медиана общей выживаемости больных исследуемой группы составила  $3,67 \pm 0,40$  (ДИ 3,73 – 5,34) года, в контрольной группе данный показатель соответствовал  $2,42 \pm 0,33$  (ДИ 2,38 – 3,70) годам. В исследуемой группе одногодичная выживаемость составила  $84,6 \pm 4,0\%$  и повысилась на 13,4% (при  $p=0,032324$ ) по сравнению с контрольной группой  $71,2 \pm 6,0\%$ . В группе больных с применением ЛЭГ 3-летняя выживаемость составила  $52,3 \pm 6,0\%$ , что на 18,4% выше (при  $p=0,019846$ ), чем в группе без применения ЛЭГ –  $33,9 \pm 6,0\%$ . 5-летняя выживаемость возросла на 21,1% (при  $p=0,009453$ ) в исследуемой группе ( $43,1 \pm 6,0\%$ ) по сравнению с контрольной группой ( $22,0 \pm 5,0\%$ ). 7-летняя выживаемость в исследуемой группе достигла  $29,2 \pm 4,0\%$ , что на 17,4% (при  $p=0,007632$ ) по сравнению с контрольной группой ( $11,8 \pm 3,0\%$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное лечение с применением ЛЭГ на фоне СВАПХТ – является наиболее предпочтительным вариантом терапии больных местнораспространенным раком молочной железы при условии наличия соответствующего оборудования.

2. Процедура локальной электромагнитной гипертермии не имеет противопоказаний, поэтому её можно назначать всем пациенткам с МР РМЖ, особенно при наличии у них сопутствующих заболеваний.

3. Использование в комплексном лечении ЛЭГ увеличивает количество случаев перевода опухоли в резектабельное состояние, что улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

4. Назначение в комплексном лечении ЛЭГ позволяет улучшить безрецидивную, общую, 1-, 3-, 5-, 7-летнюю выживаемость больных.

5. Процедуру локальной электромагнитной гипертермии рекомендуется начинать на мощности 50Вт и только при необходимости – в случае появления дискомфорта у больной (болевых ощущений, перегрева и прочих) – следует уменьшить выходную силу, продолжая на комфортном для пациентки показателе. Оптимальная длительность процедуры – 30 минут, при этом возрастание температуры кожи в области воздействия не должно увеличиваться более чем на 4<sup>0</sup>С.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПХТ	– адьювантная полихимиотерапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГТ	– гормонотерапия
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГХИ	– иммуногистохимическое исследование
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
ЛЭГ	– локальная электромагнитная гипертермия
МР РМЖ	– местнораспространенный рак молочной железы
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НАПХТ	– неoadьювантная полихимиотерапия
ОИФ	– отёчно-инфильтративная форма
ПХТ	– полихимиотерапия
РМЖ	– рак молочной железы
РМЭ	– радикальная мастэктомия
РОД	– разовая очаговая доза
СВАПХТ	– селективная внутриартериальная полихимиотерапия
СКТ	– спиральная компьютерная томография
СОД	– суммарная очаговая доза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХТ	– химиотерапия
ЭМП	– электромагнитное поле
ASCO	– American Society of Clinical Oncology
AJCC	– American Joint Committee on Cancer
АКТ	– ген внутриклеточного белка семейства протеинкиназ В

CSF1	– колониестимулирующий фактор 1
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	– Epidermal growth factor
EGFR	– Epidermal growth factor receptor
EORTC	– European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	– рецептор эстрогена
ESHO	– European Society for Hyperthermic Oncology
ESMO	– European Society for Medical Oncology
ESTRO	– European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	– Food and Drug Administration
HDI	– Human Development Index (индекс человеческого развития)
HER	– human epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)
IL-34	– интерлейкин 34
Ki-67	– маркер пролиферативной активности опухолевой клетки
MAPK	– mitogen-activated protein kinase
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network
mTOR	– mammalian target of rapamycin
P13K	– фосфоинозитид-3-киназа
PR	– рецептор прогестерона
RECIST	– Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TGF	– Transforming growth factor

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохина И. В. Лечение осложнений и реабилитация больных местнораспространённым раком молочной железы после курсов полихимиотерапии и хирургических вмешательств / И.В. Анохина // Наука молодых. - 2015. - С. 50-56
2. Анохина И. В. Значение ретроградной эндолимфатической полихимиотерапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы / И. В. Анохина, Д. З. Зикирходжаев // Наука молодых - 2015. - № 3. - С.63-68.
3. Артамонова Е. В., Манзюк Л. В. HER2-позитивный метастатический РМЖ: новые возможности терапии // Опухоли женской репродуктивной системы- 2013; (3-4) – С. 60-66.
4. Безпосередні результати комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози при використанні радіочастотної гіпертермії / І. І. Смоланка, С.Ю. Скляр, І. В. Досенко [та ін.] // Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». – 2012. – Вип. 1 (43). – С. 111–117.
5. Белохвостова А.С. Таргетная терапия в лечении НЕК2-позитивного рака молочной железы / А.С. Белохвостова, И.А. Смирнова, А.А. Енилеева // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - № 2 (56). - С. 84-88.
6. Билынский Б.Т. Рак молочной железы как общемедицинская проблема / Т. Билынский // Междунар. мед. журн. – 2002. – Т. 8, № 4. – С. 111–117.
7. Білінський Б. Т. Сучасні проблеми медикаментозної терапії раку грудної залози / Б. Т. Білінський, Я. В. Шпарик. – Львів : Галицька видавнича спілка, 2001. – 160 с.
8. Божок А.А., Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы / А.А Божок и др. // Вопросы онкологии. - 2013. - Т.59, № 3. - С. 320-327.
9. Болотина Л.В., Крамская Л.В., Смирнова И.А. и др. Описание клинических случаев применения комбинаций с лапатинибом в лечении HER2-позитивного распространенного РМЖ. Современная онкология 2012;14(1):21-2.

10. Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Крамская Л.В.. Эволюция адьювантной химиотерапии при раке молочной железы. Онкология. Журналим. П.А. Герцена. 2014;2(1):37-44.
11. Бондаренко И. Н. Возможности иммуногистохимических исследований в прогнозировании ответа на лечение и модификации лечебных мероприятий при люминальных раках молочной железы / И. Н. Бондаренко, В. Ф. Завизион, И. М. Мохаммад // Мед. перспективи. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 5–12.
12. Бондарь Г. В., Седаков И. Е., Балашова О. И., Хоменко А. В.. Оценка патоморфологических изменений и выживаемости при селективной внутриартериальной полихимиотерапией местнораспространенного рака молочной железы. Морфология. 2011; 5 (1): 13-23.
13. Бондарь Г. В., Седаков И. Е., Шлопов В. Г. и др. Внутриартериальная полихимиотерапия у больных раком молочной железы. Онкология (Киев). 2006; 8 (2): 116-120.
14. Великая В.В. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком молочной железы с проведением нейтронной терапии на послеоперационный рубец / В.В. Великая и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - № 1 (55). - С. 71-74.
15. Викманис У.Э. Лечение первично распространённого рака молочной железы: Автореф. Дис... канд. мед. наук.–М., 1975.
16. Використання радіочастотної гіпертермії для підвищення ефективності комплексного лікування хворих на місцево поширений РГЗ / І. І. Смоланка, В. Е. Орел, С. Ю. Скляр [та ін.] // Клин. онкология. – 2011. – № 2 (2). – С. 42–46.
17. Генс Г.П. Некоторые тканевые маркеры и мультигенные сигнатуры рака молочной железы: прогноз заболевания и определение чувствительности к лекарственному лечению / Г.П. Генс // Молекулярная медицина. - 2015. - № 2. - С. 27-30.

18. Гіпертермія в онкології: досягнення та оригінальні методики / А. І. Шевченко, В. Л. Ганул, А. В. Ганул, Д. С. Осинський // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 222–227.
19. Гольдман Б.Г. Внутриартериальная регионарная химиотерапия в комплексном лечении местно-распространённого рака молочной железы: Дисс. ... канд. мед. Наук.–., 1966.–261с.
20. Гольдман Б.Г. Непосредственные результаты предоперационной химиотерапии рака молочной железы// Вопр. Он# кол.– 1975, N 10.–С. 19–21
21. Гранов А.М., Давыдов М.И., Таразов П.Г., Гранов Д.А., и др. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб: Фолиант;2007. 344 с.
22. Гусев А. Н. Теплофизические модели гипертермии опухолей / А. Н. Гусев, В. Л. Сигал, С. П. Осинский. – Киев: Наук. думка, 1989. – 173 с.
23. Гусейнов А.З. Основы маммологии / А.З. Гусейнов, Д.А. Истомин, Т.А. Гусейнов. - СПб-Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. - 258 с.
24. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Москва, 2014. С.29-32.
25. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология (учебник). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 920 с.
26. Дахов В. М. Компактный излучатель для СВЧ гипертермии / В. М. Дахов, В. А. Катрич, М. В. Нестеренко // – 2008. – Р. 860–861.
27. Действие гипертермии и иммунотерапии на хирургическое лечение рака полости рта / В. С. Процик, И. М. Гриневич, Ш. Н. Ндемени [и др.] // Клини. хирургия. – 1996. –№ 1. – С. 44–46
28. Деньгина, Н.В. 2016 год: новое в лучевой терапии злокачественных опухолей / Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, А.О. Лихачёва // Практическая онкология.- 2017. - Т.18, № 1. - С. 125-138.



29. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы / Н.Ю. Добровольская // Вест. РНЦРР. - 2013. - № 7.
30. Ермакова И. И. Моделирование поглощенной дозы электромагнитного излучения при гипертермии человека / И. И. Ермакова, Ю. П. Тадеева // Электроника и связь. Тем. вып. «Проблемы электроники». – 2005. – Ч. 1. – С. 110–112
31. Жаврид Э. А. Гипертермия и гипергликемия в онкологии // Э. А. Жаврид, С. П. Осинский, С. З. Фрадкин. – Киев: Наук. думка, 1987. – 254 с.
32. Жаринов Г. М., Таразов П. Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований. Вест. рентгенол. и радиол. 1999; 1: 48-51.
33. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Адьювантная терапия трастузумабом при ранних стадиях РМЖ: 12 или 24 месяца (по данным ESMO, Вена, октябрь, 2012). Фарматека 2012;(18):69-70.
34. Жукова, Л.Г. Фундаментальная онкология в 2014 году: обзор наиболее интересных открытий / Л.Г. Жукова - Текст: непосредственный //
35. Завьялова, М.А. Особенности морфологического строения люминального а типа рака молочной железы / Завьялова, М.А., Телегина Н.С., Вторушин С.В. [и др.] - Текст: непосредственный // Сибирский онкологический журнал. - 2013. - №1. - С. 38-41.
36. Зикирходжаев А.Д., Рерберг А.Г., Сарибекян Э.К., Фетисова Е.Ю. Внутриартериальная предоперационная химиотерапия местно-распространенного рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2015; 2(3): 64-68.
37. Злокачественные новообразования в Донецкой Народной Республике в 2017-2018г.г. (заболеваемость, смертность, состояние онкологической помощи населению). Бюллетень Республиканского канцер-регистра онкологической службы МЗ ДНР, Донецк.
38. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Бюллетень МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

39. Иванкова В.С. Роль химиомодификаторов в лучевом лечении больных местно-распространенными формами рака молочной железы / В.С. Иванкова и др. // Украинський радіологічний журнал. - 2011. - Т.19, № 2. - С. 180-183.
40. Ионеску Н., Драганеску К., Палос С., Деметриу Ф. Сочетание химиотерапии с хирургией при лечении рака молочной железы и яичников// В: VIII Международный противораковый конгресс—Том 6.—286—288
41. Казанцева П.В. Молекулярно-генетические маркеры эффективности неoadьювантной химиотерапии с применением антрациклинов у больных раком молочной железы / П.В.Казанцева, М.М.Цыганов, Е.М.Слонимская и др. // Сибирский онкологический журнал. - 2016. - Т. 15, № 2. - С. 29 - 35.
42. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена». 2019:11-3
43. Колесник А.Ю. Молекулярно-биологические свойства отечно инфильтративной формы рака молочной железы / А.Ю. Колесник и др. // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 485–489.
44. Кононенко И.Б., Манзюк Л.В., Гребенникова О.П. Адьювантная овариальная супрессия и особенности оценки менструального цикла после химиотерапии у женщин с гормоночувствительным раком молочной железы. Онкогинекология. 2017;(2):21-28.
45. Крохина О.В., Летягин В.П., Тупицын Н.Н. и др. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2002;3:15—20.
46. Крытова Л.И., Гранов А.М., Хазова Т.В., Тарасов П.Г., Суворова Ю.В., Арзуманов А.С. Способ лечение инфильтративно-отечного рака молочной железы. Патент 2177349 Российская Федерация от 20.02.2001.
47. Лазукин, А.В. Роль маркера Ki-67 в определении прогноза при раке молочной железы / А.В. Лазукин // Русский медицинский журнал. - 2013. - С.28.
48. Летягин В.П. Возможности хирургического лечения местно-рецидивирующего и осложненного рака молочной железы / В.П. Летягин, И.В.

Колядина, И.В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2015. - №3. -С. 30-34.

49. Летьгин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы. Диагностика, лечение, прогноз—М., 1996.—160 с.

50. Лигирда О.Ф. Застосування системно-селективної поліхіміотерапії з хіміомодифікатором (кальцію глюконат) в лікуванні хворих на місцево поширений рак молочної залози: автореф. дис. канд. мед. наук / Лигирда О. Ф. — Київ, 2010. — 20 с.

51. Лимарева С.В. Таксаны в адьювантной и неоадьювантной терапии рака молочной железы / С.В.Лимарева // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2010. - Т. 4. - С. 15 - 23.

52. Лушникова Е.Л. Структурно-молекулярные механизмы ремоделирования сердца в условиях противоопухолевой химиотерапии и коррекции / Е.Л.Лушникова, Л.М.Непомнящих, О.П.Молодых и др. - Новосибирск: ГУ НИИ РППМ СО РАМН, 2006. - 30 с.

53. Лысенко О.В., Мажарова Е.С., Коробкова Т.Н. Ближайшие результаты лечения HER-позитивного РМЖ. Тюменский медицинский журнал 2012;(4):59-61.

54. Маммология: национальное руководство / Под редакцией Каприна А.Д., Рожковой Н.И. 2-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.

55. Маслюкова Е.А., Одинцова С.В., Кoryтова Л.И. и др. // Вестник новых медицинских технологий. — 2015. — № 4.

56. Мерабишвили В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, № 5. - С. 609-615.

57. Моисеенко В.В. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии / под ред. В.М. Моисеенко. - М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». - 2016. - стр. 109

58. Новрузов И. И. Микроволновая гипертермия биологических тканей: физические аспекты и техническая реализация / И. И. Новрузов, В. В. Комаров // Радиотехника и связь: сб. науч. тр. – Саратов: СГТУ, 2009. – С. 346–353.
59. Онкомамология / Под редакцией Хайленко В.А., Комова Д.В.. Москва: МЕДпресс-информ, 2015. 328 с.
60. Орел В. Э. Радиочастотная терапия в онкологии / В. Э. Орел, И. И. Смоланка, И. И. Дзятковская // Журн. АМН України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 289–309.
61. Осинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблемы (по итогам 20-й ежегодной конференции европейского общества гипертермической онкологии (ESHO) / С. П. Осинский // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 288–292.
62. Оцінка результатів неoad'ювантного лікування хворих на місцевопоширений рак грудної залози при використанні радіочастотної гіпертермії / І.І. Смоланка, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко [та ін.] // Клин. онкология. – 2011. – № 4 (4). – С. 42–46.
63. Пат. 13946. Україна. МПК А61N 1/06. Спосіб неoad'ювантною хіміотерапії хворих на рак грудної залози / Щепотін І. Б., Чешук В. Є., Мотузюк І. М. ; Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця. – №200510981 ; заявл. 21.11.2005 ; опубл. 15.04.2006. – Бюл. 4.
64. Пат. 33634. Україна. МПК А61В 5/01. Спосіб рівномірного нагріву тіла / Смоланка І. І., Мединець Ю. Р. ; Національний інститут раку. – № 99031498; заявл. 18.03.1999 ; опубл. 15.02.2001. – Бюл. 1.
65. Пат. 35392. Україна. МПК А61N 2/08. Спосіб комплексної терапії злоякісних пухлин та метастазів / Орел В. Е., Смоланка І. І., Коровін С. І. [таін.] ; ДУ «Національний інститут раку». – № 200805918; заявл. 07.05.2008; опубл.10.09.2008. – Бюл. 17.
66. Пат. 63088 Україна, МПК7 А 61Р 35/00 А 61N 5/00. Спосіб комплексного лікування хворих на рак грудної залози / Смоланка І. І., Орел В. Е., Досенко І. В., Лигирда О. Ф., Черниш В. О., Лобода А. Д.; заявник та

патентовласник Національний інститут раку. – № u201102787 ; заявл. 10.03.2011 ; опубл. 26.09.2011. – Бюл. 18.

67. Петренко О.Л. Особенности хирургического этапа лечения рака молочной железы после неoadьювантной химиотерапии / О.Л. Петренко и др. // Вопросы онкологии. - 2015. - № 5. - С. 842-846.

68. Полевая Е.Б. Лечение распространённого рака молочной железы у молодых женщин: Тезисы симпозиума.–Л., 1975.– С. 95–96.

69. Портной С. М. Роль хирургического метода в лечении местно-распространённого и диссеминированного рака молочной железы. Практическая онкология. 2000; 2: 57-59

70. Портной С.М. Местно-распространенный рак молочной железы (Тактика лечения) / С.М. Портной // Вопр. онкологии. -2011. -Т. 57, № 5. - С. 553-558.

71. Портной С.М. Рак молочной железы: (факторы прогноза и лечение): Дисс. Д-р мед. Наук.–М., 1997.–306с

72. Процик В. С. Комбинированное лечение злокачественных опухолей верхней челюсти: автореф. дис. д-ра мед. наук / Процик В. С. – Киев, 1984. –39 с.

73. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 72–79

74. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос / В. Э. Орел, И. Б. Щепотин, И. И. Смоланка [и др.]. – Тернополь: ТГМУ, 2012. – 448 с

75. Рак молочной железы: руководство для врачей /Под редакцией Ш.Х. Ганцева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 128 с.

76. Рассказова Е.А. Современные принципы лечения рака молочной железы / Е. Рассказова // Врач. - 2017. - № 5. - С.5-8.

77. Резников А. Г. Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндокринной терапии (обзор литературы и собственных исследований) / А. Г. Резников // Журн. НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 426–438.

78. Результати застосування неoad'ювантної поліхіміотерапії в комбінації з локальною гіпертермією при лікуванні хворих на рак грудної залози / І. Б. Щепотін, В. Є. Чешук, І. М. Мотузюк [та ін.] // Наук. вісник Націон. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2005. – № 3–4. – С. 73–78.

79. Роль СВЧ-локальной гипертермии в повышении эффективности криогенного метода лечения рака / В. С. Процик, С. С. Александров, Н. П. Кузьменко [и др.] // Всесоюзный симпозиум: тез. докл. – Ленинград, 1989. – С. 57–59.

80. Сакаева Д.Д. Ранний РМЖ. Различные аспекты комбинированного лечения. Новые подходы к неoad'ювантной терапии раннего HER2-позитивного РМЖ. Злокачественные опухоли 2013;(1):38-40

81. Сарибекян, Э.К. Факторы прогноза лечения отечно-инфильтративного рака молочной железы / Э.К. Сарибекян и др. // Онкология. Журналім. П.А. Герцена. - 2014. - Т. 2, № 1. - С. 10-13.

82. Седаков И. Е., Якубенко Е. Д., Зинкович И. И. Влияние липопероксидации на эффективность неoad'ювантной внутриаpтеpиальной полихимотерапии рака молочной железы. Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина». 2004; 8: 41-44.

83. Седаков, И.Е. Лучевая терапия в комплексном лечении местнораспространенного рака грудной железы / И.Е. Седаков и др. // Украшський радіолопчний журнал. - 2012. - Т. 20, № 2. - С. 187-189

84. Секундова М.А. Результаты комплексного лечения трижды негативного рака молочной железы / М.А.

85. Секундова, В.И. Борисов, А.М. Сдвижков //Опухоли женской репродукт. системы. - 2014. - № 1. - С. 58-65.

86. Семиглазов В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 176 с.

87. Семиглазов В. Ф. Махниас А. Г. Семиглазова Т. Ю. и др. Неoad'ювантная системная терапия рака молочной железы: руководство для врачей. – СПб., 2012. – 109 с.

88. Семиглазов В. Ф. Семиглазов В. В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – М.:СИМК, 2019. С.104
89. Семиглазов В. Ф., Орлов А. А. Современная неоадьювантная и адьювантная химио и гормонотерапия рака молочной железы: пособие для врачей. – СПб., 1998. – С. 24.
90. Семиглазов В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов // М., 2009. С. 93-103
91. Семиглазов В.Ф. Роль хирургического вмешательства в паллиативном лечении рака молочной железы// III ежегодная Российская онкологическая конференция 29 ноября – 1 декабря 1999 г. СПб: С. 134.
92. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Адьювантное лечение HER2-позитивного РМЖ. Русский медицинский журнал 2013;(2):49-51.
93. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Четыре аспекта адьювантной таргетной терапии HER2-позитивного РМЖ. Фарматека 2013;(8):10-4.
94. Семиглазов В.Ф., Семиглазов Т.Ю., Божок Т.А. и др. Неоадьювантная таргетная терапия РМЖ. Эффективная фармакотерапия 2013;(6):12-6.
95. Семиглазов, В.Ф. Органосохраняющее лечение после неоадьювантной терапии рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов и др. // Вопросы онкологии. - 2015. - Т.61, № 3. - С. 381-386.
96. Семиглазова Т.Ю. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы / Т.Ю. Семиглазова и др. // Вопросы онкологии. - 2013. - Т.59, № 3. -С. 363-368.
97. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М., Дашян Г.А., Донских Р.В., Комяхов А.В., и др. Адьювантная химиотерапия рака молочной железы: поиск новых путей планирования. Вопросы онкологии. 2014;60(1):102-108.
98. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: клинико-экспериментальные исследования. Вопросы онкологии. 2016;62(2):208-213.

99. Симонов К.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии / К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская // Сибирский онколог, журнал.-2013.-Т. 56, №2.-С. 31-36.

100. Симонов К.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии / К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская // Сибирский онколог, журнал.-2013.-Т. 56, №2.-С. 31-36.

101. Симонов К.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии / К.А. Симонов, Ж.А. Старцева, Е.М. Слонимская // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 30–35.

102. Смоланка И.И., Скляр С.Ю., Иванкова О.М. и др. Эффективность неоадъювантной внутриартериальной полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Лечебный патоморфоз. Клиническая онкология. 2013; 2 (10): 1-6.

103. Смоланка І.І. Ефективність малоінвазивної трансторакальної термохіміотерапії при комбінованому лікуванні хворих на рак легені / І. І. Смоланка // Укр. журн. Малоінвазив. та ендоскоп. хірургії. – 1999. – № 4. – С. 32–35.

104. Снегирев, А.А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы / А.А. Снегирев, А.А. Григоренко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 134–137.

105. Соколова И.Г. Предоперационная полихимиотерапия в комплексном лечении местно распространенного рака молочной железы. Дисс. канд. мед. Наук, –М., 1983.–143 с.

106. Старцева Ж.А. Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы / Ж.А. Старцева, В.В. Великая, К.А. Симонов и др. // Радиация и риск (Бюлл. НРЭР). - 2013. №3. - С. 72-79.



107. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014 — 226 с.

108. Стенина М.Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М.Б. Стенина, Л.Г. Жукова, И.А. Королева [и др.] - Текст: непосредственный // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. - 2017. - Т.7. - С. 105-134.

109. Стенина, М.Б. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12 (1). –С. 6–11.

110. Суходольская Ю.В., Петрова В.Д. Герцептин в адьювантном лечении больных раком молочной железы в амбулаторных условиях. Новые методы в онкологической практике 2013:164-5.

111. Сучасні аспекти хірургічного лікування хворих на рак молочної залози / І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр, О. І. Костриба, А. Д. Лобода // Онкологія: минуле, сьогодення, майбутнє. До 90-річчя Національного інституту раку. – Онкологія. Спец. вып. – 2010. – Т. 12, № 1 (43). – С. 29–33.

112. Таразов П. Г., Корытова Л. И., Шачинов Е. Г. Внутриартериальная терапия рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2011; 57 (1): 126-131.

113. Телегина Н.С. Клинико-морфологические особенности различных молекулярно-генетических типов рака молочной железы, автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Телегина, Надежда Семёновна. - Томск, 2014. - 31 с.

114. Ультразвукова візуалізація підвищення внутрішньопухлинного кровотоку у хворих на рак грудної залози під впливом локальної радіочастотної гіпертермії / В. Е. Орел, Т. С. Головки, І. І. Смоланка [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2011. – № 3/4. – С. 43–47.

115. Умарова К.Р., Арыбжанов Д.Т., Якубова М.Б. Результаты внутриартериальной химиотерапии рака молочной железы//Сборник материалов III региональной конференции молодых учёных им. Академика РАМН Н. В.

Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии»  
Томск. 2008. с. 130-131.

116. Фоменко, Ю.М. Оценка токсичности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы / Ю.М. Фоменко и др. // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 52–63.

117. Фрадкин С. З. Современное состояние гипертермической онкологии и тенденции ее развития / С. З. Фрадкин // Медицинские новости. – 2004. – № 3. – С. 3–8.

118. Хайленко Д.В. Органосохраняющие операции в лечении рака молочной железы III стадии / Д.В. Хайленко, С.М. Портной, Ю.С. Егоров и др. // Опухоли женской репродукт. системы. - 2016. - №1. - С. 52-55.

119. Хаитов Р.М., Кадаидзе З.Г. Иммуитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 251 с.

120. Хмелевский Е.В. Изменения температуры в зоне опухолевого роста после естественной и искусственной гипотермии при раке молочной железы ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России //«Онкология». Журнал им. П.А. Герцена, 5, 2014

121. Чен У.И. Рак молочной железы / У.И.Чен, Э.Уордли. - М.: Рид Эл-сивер, 2009. - 205 с.

122. Шкурников, М.Ю. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы / Шкурников М.Ю. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т. 155 (5). - С. 619-625.

123. Шомова М.В. Местно распространённый рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): Автореф. дис. мед. наук.–М. 1999.–45 с.

124. Шпарик Я. В. Гормональна терапія раку грудної залози: роль летрозолу / Я. В. Шпарик. – Львів: Галицька видавничка спілка, 2001. – 96 с.

125. Электромагнитное поле радиоволн в онкологии / В. Э. Орел, И. И. Смоланка, С. И. Коровин [и др.]. – Киев: Книга плюс, 2005. – 152 с.

126. Ярмоненко С. П. Новая парадигма комбинированной антиангиогенноцитотоксической терапии рака. *Росс. биотерапевт. журн.* 2005; 4 (4): 50-58.

127. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results / X. Pivot, I. Bondarenko, Z. Nowecki [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2018. – V. 93. – P. 19–27.

128. Abi-Raad R. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy / R. Abi-Raad et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81 (3). –P. 151–157.

129. Adams S, Gray R, Demaria S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199J*Clin Oncol*2014;32 (27): 2959-66

130. Adams S, Loi S, Toppmeyer DL. KEYNOTE-086 cohort B: Pembrolizumab monotherapy for PD-L1-positive, previous untreated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). In: Poster presented at: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS). December 7, 2017; San Antonio, TX.

131. Akay C. Primary tumor resection as a component of multimodality treatment may improve local control and survival in patients with stage IV inflammatory breast cancer / C. Akay, N. Ueno, G. Chisholm et al. // *Cancer.* - 2014. - Vol.120, № 9. - P. 1319-1328.

132. Alderton G.K. Breast cancer: breast cancer classification / G.K. Alderton // *Nat. Rev. Cancer.* – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 155.

133. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors / E. D. Kirson, D. Dbaly, F. Tovarys [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2007. – V. 104. – P. 10152–10157.

134. Alvarez R.H., Valero V., Hortobagyi G.N. Emerging targeted therapies for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2020. - Vol. 28 (20). - P. 3366 - 3379.

135. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. J. Inflammatory breast carcinoma and non-inflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2254—9.

136. Ardenne Mv. [Theoretical and Experimental Basis of Cancer Multistep Therapy] *Theoretische u. experimentelle Grundlagen der Krebs-Mehrschritt-Therapie*. 2nd Ed. Berlin, Volk u. Gesundheit, 1970-71 — 963 p.

137. Bao P. Long-term survival analysis of different breast cancer molecular subtypes: Shanghai Breast Cancer Survival Study / P. Bao et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. - 2015. - Vol. 53 (12). - P. 928-934

138. Barroso-Sousa R. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current role and future perspectives / R. Barroso-Sousa et al. // *Ecancermedicalscience*. – 2016. – Vol. 7 (10). – P. 609.

139. Bartlett J.M. Predictive markers of anthracycline benefit: a prospectively planned analysis of the UK National Epirubicin Adjuvant Trial (NEAT/BR9601) / J.M. Bartlett et al. // *Lancet Oncol*. - 2010. - Vol. 11.- P. 266-274

140. Baselga J. et al. Phase II Trial of Pertuzumab and Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy. // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol.28. N7(March 1). P.1138-1144.

141. Bertucci F., Tarpin C., Charafe-Jauffret E. et al. Multivariate analysis of survival in inflammatory breast cancer: impact of intensity of chemotherapy in multimodality treatment// *Bone Marrow Transplant*.- 2004.- V.33(9).- P.913-920

142. Bonev V. Long-term follow-up of breast-conserving therapy in patients with inflammatory breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy / V. Bonev, M. Evangelista, J. Chen et al. // *Am. Surg*. - 2014. - Vol. 80, № 10. - P. 940-943.

143. Bonnefoi H., Diebold-Berger S., Therasse P. et al. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? // *Ann. Oncol*. - 2003. - Vol. 14. - P. 406-13.;

144. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
145. Brinton L.A, Gaudet M.M., Gierach G.L. Breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention.* 4th ed. New York; Oxford University Press. 2018:861-888
146. Brown L. Once-daily radiation therapy for inflammatory breast cancer / L. Brown, W. Harmsen, M. Blanchard et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2014. - Vol. 89, №5.-P. 997-1003.
147. Bruno E., Roveda E., Vitale J. et al. Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(2)
148. Buijs M., Kamel I.R., Vossen J.A, Georgiades C.S, Hong K, Geschwind J.F. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *J VascIntervRadiol.* 2007;18(8)
149. Christian Jakeš, Antonio Lombard Kussak. Modern possibilities of treatment of widespread hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women. *Modern oncology.* 2014; 16 (3): 16–20.
150. Cocciolone V. Prognostic significance of clinicopathological factors in early breast cancer: 20 years of follow-up in a single-center analysis / V. Cocciolone et al. // *Oncotarget.* - 2017. - Vol. 16. - P 72031-72043.
151. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M., et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Longterm results. *Am. J. Clin. Oncol.* 2016, 19, 1, 10– 17.
152. Combination treatment of trans-arterial chemo-embolisation, radiotherapy and hyperthermia (CERT) for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: Interim analysis of prospective phase II trial / *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – V. 32, № 3. – P. 331–338.

153. Comparative efficacy evaluation of catheter intraperitoneal chemotherapy, normothermic and hyperthermic chemoperfusion in a rat model of ascitic ovarian cancer / V. G. Bepalov, I. K. Alvovsky, G. V. Tochilnikov [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2018. – V. 34, № 5. – P. 545–550.

154. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial / J. van der Zee, D. González, G. C. van Rhooon [et al.] // *The Lancet*. – 2000. – V. 355, №. 9210. – P. 1119–1125.

155. Conte P. F. Management of Metastatic breast cancer / P. F. Conte // 18th International Congress on Anti Cancer Treatment (6–9 february 2007, Paris). – Paris, 2007. – P. 179–191.

156. Corts J. et al. Pertuzumab monotherapy following trastuzumabbased treatment: Activity and tolerability in patients with advanced HER2\_ positive breast cancer. // *ASCO*. 2009. P.1022.

157. Criscitiello C, Esposito A, Trapani D et al. Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 50:205-7

158. Curto S. Design of a compact antenna with flared groundplane for a wearable breast hyperthermia system / S. Curto, P. Prakash // *Int. J. Hyperthermia*. – 2015. – V. 31, № 7. – P. 726–736.

159. Dang T.O., Ogunniyi A., Barbee M.Sж., Drilon A. Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(1):13-20

160. De Iuliis F., Salerno G, Taglieri L, Scarpa S. Are pharmacogenomic biomarkers an effective tool to predict taxane toxicity and outcome in breast cancer patients? Literature review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(4):679-690.

161. DeLena M., Zucali R., Viganotti G., et al. Combined chemotherapy radiotherapy approach in locally advanced (T3b–T4) breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1978, 1, 53.

162. DeNardo D.G. Leukocyte complexity in breast cancer predicts overall survival and functionally regulates response to chemotherapy / D.G.DeNardo, D.J. Brennan, E.Rexhepaj et al. // *Cancer Discovery*. - 2011. - No. 1. - P. 54 - 67.

163. DeSantis C.E, Bray F, Ferlay J., et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2015. - Vol.24, N10. -P.1495-1506

164. Design and characterisation of a phased antenna array for intact breast hyperthermia / S. Curto, A. Garcia-Miquel, M. Suh [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2018. – V. 34, № 3. – P. 250–260.

165. Ding XW, Yan F, Liang H, et al. [Mechanism study on intestinal motility of reconstruction procedures after total gastrectomy. (In Chinese)]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2013;16(2):173–178.

166. Dirix L.Y, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinakos P, Arkenau H.T, Forero-Torres A, Hamilton E.P, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase IB Javelin Solid Tumor Trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;67(3):671-686.

167. Donker M. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial / M. Donker et al. // *Lancet Oncol*. – 2014. –Vol. 15. – P. 1303–1310.

168. Doughty J.C., Mccarter D.H.A., Kane E., Reid A.W., Cooke T.G., McArdle C.S.. Anatomical basis of intra-arterial chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer. *Br J Surg*. 1996;83(8):1128-30.

169. Dragun, A.E. One decade later: trends and disparities in the application of post–mastectomy radiotherapy since the release of the American society of clinical oncology clinical practice guidelines / Dragun A.E. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83 (5). – P. 591–596.

170. Durney C.H. / Antennas and other electromagnetic applicators in biology and medicine / C.H. Durney // *Proceedings of the IEEE*. – 1992. – V. 80, issue 1. – P. 194–199. \

171. Ekstrand V. Therapeutic applications of acoustic and electromagnetic energy / V. Ekstrand. – Stockholm: Karolinska University Press, 2005. – 59 p.

172. Electro-hyperthermia up-regulates tumour suppressor Septin 4 to induce apoptotic cell death in hepatocellular carcinoma / T.-W. Jeon, H. Yang, C. G. Lee [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 6. – P. 648–656.

173. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) / F. Cardoso, A. Costa,

174. L. Norton [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2014. – V. 25, issue 10. – P.1871–1888.

175. Esposito, E. Experience with intraoperative radiotherapy for breast cancer: the Geneva University Hospital's experience / E. Esposito, M. Douek // *Chin J. Cancer Res.* – 2016. – Vol. 28 (4). – P. 463–466.

176. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women / P. Muti, H. L. Bradlow, A. Micheli [et al.] // *Epidemiology*. – 2000. – V. 11, № 6. – P. 635–640

177. Falk M. H. Hyperthermia in oncology / M. H. Falk, R. D. Issels // *Int. J. Hyperthermia*. – 2001. – V. 17, № 1. – P. 1–18.

178. Fayers P.M., Bjordal K., Aaronson N. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Research Gate; 2001 Available from

179. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R et al. // *Int. J. Cancer*. - 2015. - Vol.136, N5. - E359-E386.

180. First results of triple-modality treatment combining radiotherapy, chemotherapy, and hyperthermia for the treatment of patients with stage IIB, III, and IVA cervical carcinoma / A.M. Westermann, E.L. Jones, B.C. Schem [et al.] // *Cancer*. – 2005. – V. 104, № 4. – P. 763–770.

181. Fridman W.H. The ultimate goal of curative anti-cancer therapies: inducing an adaptive anti-tumor immune response / W.H. Fridman, J.L. Teillaud, C. Sautès-Fridman et al. // *Front. Immunol.* - 2011. - No. 2. P. 66.



182. Fujitani K., Ando M., Sakamaki K. et al. Multicentre observational study of quality of life after surgical palliation of malignant gastric outlet obstruction for gastric cancer. *BJS Open*. 2018;1(6):165– 174.

183. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, doubleblind, phase 3 randomised controlled trial / M. Cristofanilli, N. C. Turner, I. Bondarenko [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2016. – V. 17, № 4. – P. 425–439.

184. Garg P.K. Current definition of locally advanced breast cancer / P.K. Garg, G. Prakash // *Curr. Oncol*. - 2015. - Vol. 22 (5). - P. 409-410.

185. Gas P. Essential Facts on the History of Hyperthermia and their Connections with Electromedicine / *Przegląd Elektrotechniczny*. – 2011. – V. 87, № 12. – P. 37–40.

186. Geisler J., Ekse D., Helle H., et al. Letrozole suppresses tissue and plasma estradiol, estrone and estrone sulfate more effectively compared to anastrozole. // *Breast Cancer Res Treat*. 2006. V.100 (Suppl. 1). P.23

187. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016; 17: e542-51.

188. Gibson J. Anti-PD-L1 for metastatic triple-negative breast cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):e264.

189. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends / A. Jemal [et al.] // *Cancer Epid. Biomarkers Prev*. – 2010. – V. 19, № 8. – P. 1893–1907

190. Goble S. Emerging role of taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer: the potential and the questions / S.Goble, H.D.Bear // *Surg. Clin. North Am*. - 2003. - No. 83(4). - P. 943 - 971.

191. Goldhirsch, A. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 / A. Goldhirsch et al. // *Ann. Oncol*. - 2011. - Vol. 22 (8). -P. 1736-1747.

192. Goldhirsh A., Wood W.C., Gelber R.D., et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. //Ann Oncol. 2007. V.18. P.1133–1144.
193. Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B.T., Broglio K. et al. Trends for Inflammatory Breast Cancer: Is Survival Improving? // The Oncologist. - 2007. - Vol. 12(8). - P. 904-12.;
194. Gorich I., Rilinger N., Sokiranski R., et al. CT-guided Intraarterial Chemotherapy in Locally Advanced Tumor. Radiology. 1996; 199: 567-570.
195. Haagensen C. Diseases of the breast. 1965.
196. Haagensen C., Stout A. Carcinoma of the breast: criteria of operability. Ann. Surg., 1943, 118, 1032–1052.
197. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation / D.Hanahan, R.A.Weinberg // Cell. - 2011. - No. 144 (5). - P. 646 - 674.
198. Hatwar R. Inverse method for quantitative characterisation of breast tumours from surface temperature data / R. Hatwar, C. Herman // Int. J. Hyperthermia. – 2017. – V. 33, № 7. – P. 741–757
199. Heat shock induces centrosomal dysfunction, and causes non-apoptotic mitotic catastrophe in human tumour cells /Nakahata K, Miyakoda M, Suzuki K [et al.] // Int. J. Hyperthermia. – 2002. – V. 18, № 4. – P. 332–343
200. Hebbard P, Soybel DI, Chen W. Partial gastrectomy and gastrointestinal reconstruction. UpToDate, Inc.; 2019
201. He J., Wang X., Guan H. et al. Clinical efficacy of local targeted chemotherapy for triple-negative breast cancer. Radiol. Oncol. 2011; 45 (2): 123-128.\
202. HER-2 expresion and response to tamoxifen in estrogene receptor-positive breast cancer: South-West oncology group study / R. M. Elledge, S. Green, D. Ciocca [et al.] // Clin. Res. – 1998. – V. 4, № 1. – P. 7–12.
203. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A. et al. Predictive correlates of response to the antiPD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014;515(7528):563-567.

204. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata: results of the HIFU-F trial / M. C. L. Peek, M. Ahmed, J. Scudder [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 8. – P. 881–888.

205. Hirao M., Takiguchi S., Imamura H. et al. Comparison of Billroth I and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: one-year postoperative effects assessed by a multi-institutional RCT. *Ann Surg Oncol*.2013;20(5):1591–1597.

206. Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer / D. Sethi, R. Sen, S. Parshad [et al.] // *Indian. J. Cancer*. – 2013. – V. 50, № 1. – P. 58–64.

207. Hornova, J. Locally advanced breast cancer in elderly patients / J. Hornova et al. // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* - 2017. - Vol. 161 (2). - P. 217-222.

208. Horsman M. R. Realistic biological approaches for improving thermoradiotherapy / M. R. Horsman // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 1. – P. 14–22.

209. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., McNeese M.D. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: “Diseases of the breast.” Phil. – N.Y., 1996, 585–599.

210. Houssen, M.E. Serum atrial natriuretic peptide: a suspected biomarker of breast cancer / M.E. Houssen et al. // *Contemp Oncol (Pozn)*. - 2017. - Vol. 21 (1). -P. 54-59.

211. Huang B., Omoto Y., Iwase H. et al. Differential expression of estrogen receptor  $\alpha$ ,  $\beta 1$  and  $\beta 2$  in lobular and ductal breast cancer. *Proc Nat Acad Sci USA* 2014;111(5):1933-8.

212. Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis / N. R. Datta, S. Rogers, S. G. Ordóñez [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 1. – P. 31–40.

213. Hyperthermia induced by microwave diathermy in the management of muscle and tendon injuries / A. Giombini, V. Giovannini, A. Di Cesare [et al.] // *Br. Med. Bulletin.* – 2007. – V. 83. – P. 379–396.

214. Hyperthermia treatment planning for cervical cancer patients based on electrical conductivity tissue properties acquired in vivo with EPT at 3 T MRI / E. Balidemaj, H. P. Kok, G. Schooneveldt [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – V. 32, № 5. – P. 558–568.

215. Hyperthermia-driven aberrations of secreted microRNAs in breast cancer in vitro / T. Erbes, M. Hirschfeld, S. Waldeck [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – V. 32, № 6. – P. 630–642.

216. Is hyperthermia combined with radiotherapy adequate in elderly patients with muscle-invasive bladder cancers? Thermo-radiobiological implications from an audit of initial results / N. R. Datta, B. Eberle, E. Puric [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – V. 32, № 4. – P. 390–397.

217. J. Status and advancement of microwave ablation in China / J. Yu, P. Liang // *Int. J. Hyperthermia.* – 2017. – V. 33, № 3. – P. 278–287.

218. Jain R. K. Transport of molecules, particles, and cells in solid tumors. *Annu / R. K. Jain // Rev. Biomed. Eng.* – 1999. – № 1. – P. 241–263.

219. Kadoya T. Role of maximum standardized uptake value in fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography predicts malignancy grade and prognosis of operable breast cancer: a multi-institute study / T. Kadoya, K. Aogi, S. Kiyoto et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2013. - Vol. 141, № 2. - P. 269-275.

220. Kaufmann, M. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer / M.Kaufmann, G. von Minckwitz, E.P.Mamounas et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2012. - Vol. 19 (5). - P. 1508 - 1516.

221. Kim B., Kim K., Im K.H., Kim J.H., Lee J.H., Jeon P., et al. Multiparametric MR imaging of tumor response to intraarterial chemotherapy in

orthotopic xenograft models of human metastatic brain tumor. *J Neurooncol.* 2016;127(2):243-51.

222. Kitagava K, Yamakado K, Nakatsuka A, Tanaka N, Matsumura K, Takeda K, et al. Preoperative transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer (stage IIIb) for down-staging and increase of respectability. *Eur J Radiol.* 2002;43(1):31-36.

223. Kitagawa K., Yamakado K., Nakatsuka A. et al. Preoperative transcatheter arterial infusion chemotherapy for locally advanced breast cancer (stage IIIb) for down-staging and increase of respectability. *Europ. J. Radiol.* 2002; 43: 31-36.

224. Klier C., van Golen K.L., Braun T., Merajver S.D. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer // *Mod. Pathol.* - 2001. - Vol. 14. - P. 458-64.;

225. Kok H. P. A comparison of the heating characteristics of capacitive and radiative superficial hyperthermia / H. P. Kok, J. Crezee // *Int. J. Hyperthermia.* – 2017. – V. 33, № 4. – P. 378–386.

226. Kok M, Horlings HM, van de Vijver K, Wiersma T, Russell N, Voorwerk, et al. LBA14 Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl.5):mdx440.006.

227. Koyama H., Wada T., Takahashi Y, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy as preoperative treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer (Philad.)*. 1975; 36: 1603-1612.

228. Krop I.E., Mita M., Burris H.A., et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab DM1 (TDM1) in patients with advanced HER2+ breast cancer. //31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008. San Antonio, TX. Abstract 3136.

229. Lee JH, Hyung WJ, Kim HI, et al. Method of reconstruction governs iron metabolism after gastrectomy for patients with gastric cancer. *Ann Surg.* 2013;258(6):964–969.

230. Lee YT. Breast carcinoma pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol.* 1983;23(3):175-80. PMID: 6345937.

231. Lewis W. G., Walker V. A., Ali H. H., Sainsbury J. R. C. Intraarterial chemotherapy in patients with breast cancer: A feasibility study. *Brit. J. Cancer.* 1995; 71: 605-609.

232. Li B. Trimodal therapy for inflammatory breast cancer: a surgeon's perspective / B. Li, M. Sicard, F. Ampil et al. // *Oncology.* - 2010. - Vol. 79, № 1-2. -P. 3-12.

233. Li Z, Shan F, Ying X, et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for elderly local advanced gastric cancer patients: study protocol of a phase II randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1118. doi: 10.1186/s12885-018-5041-y.

234. Liu, S.V. Neoadjuvant therapy for breast cancer / S.V. Liu et al. // *J. Surg. Oncol.* - 2010. - Vol. 101, № 4. - P. 283-291.

235. Livi, L. Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment / L. Livi et al. // *Minerva Chir.* - 2010. - Vol. 65 (5). - P. 527-536.

236. Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37 (7): 559-69.

237. 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. – V. 72. – P. 233–243.

238. Luftner, D. Advances in breast cancer – looking back over the year / D. Luftner et al // *Geburtsh Frauenheilk.* – 2012. – Vol. 72 (12). – P. 1117–1129.

239. Lutsiak, M.E. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide / M.E. Lutsiak, R.T.Semnani, R. De Pascalis et al. // *Blood.* - 2005. - Vol. 105 (7). - P. 2862 - 2868.

240. Magnetic fluid hyperthermia: Advances, challenges, and opportunity / B. Kozissnik, A. C. Bohorquez, J. Dobson, C. Rinaldi // *Int. J. Hyperthermia.* – 2013. – V. 29, № 8. – P. 706–714.

241. Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma: a review of the therapy's history, efficacy and application in humans / K. Mahmoudi, A. Bouras, D. Bozec [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2018. – V. 34, № 8. – P. 1316–1328.

242. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med* 2019; 17 (1): 90

243. McCarter D. H. A., Doughty J. C., McArdle C. S., et al. Angiographic embolization of the distal internal mammary artery as an adjunct to regional chemotherapy in inoperable breast carcinoma. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1995; 6: 249-251.

244. Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review and meta-analysis / M. C. L. Peek, M. Ahmed, A. Napoli [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – V. 33, № 2. – P. 191–202.

245. Mitigation of eddy current heating during magnetic nanoparticle hyperthermia therapy / R. V. Stigliano, F. Shubitidze, J. D. Petryk [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 7. – P. 735–748.

246. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res* 2015; 17:124.

247. Mladenovic, J. Tumor response and patient outcome after preoperative radiotherapy in locally advanced non-inflammatory breast cancer patients / J. Mladenovic et al. // *J. BUON*. - 2017. - Vol. 22 (2). - P. 325-333

248. Morrell L.E., Lee Y.J., Hurley J., et al. Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in the treatment of locally advanced breast cancer (LABC). *Proc. ASCO*, 1997, v.16, 643 (abstract)

249. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Risk Reduction [Электронный ресурс]. – Режим доступа :

250. Ni S, Liu L, Shu Y. Sequential transcatheter arterial chemoembolization, three-dimensional conformal radiotherapy, and high-intensity focused ultrasound treatment for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *J Biomed Res*. 2012;26(4):260-67.

251. Notter M. Hypofractionated re-irradiation of large-sized recurrent breast cancer with thermography-controlled, contact-free water-filtered infra-red-A hyperthermia: a retrospective study of 73 patients / M. Notter, H. Piazena, P. Vaupel // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – V. 33, № 2. – P. 227–236

252. Oleksenko V.V., Efetov S.V., Zakharov V.A. et al. [Functional results of digestive tract reconstruction after gastrectomy. (In Russ).] *Khirurgiia (Mosk)*. 2017;(1):36–41 doi: 10.17116/hirurgia2017136-41.

253. Oncologic and Cosmetic Outcomes of Oncoplastic Breast Surgery in Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy, Experience from a Developing Country / M.M.G. Youssef, A. Namour, O.Z. Youssef, A. Morsi // *Indian J. Surg. Oncol*. – 2018. – V. 9, № 3. – P. 300–306.

254. 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 // *INTECH*. – 2010. – P. 285–308

255. Osborne M.P., Borgen P.I. Role of mastectomy in breast cancer. *Surg. Clinics North Am*. 1990, 70, 5, 1023 – 1046

256. Pacetti P., Mambrini A., Paolucci R., et al. Intra-arterial chemotherapy: A safe treatment for elderly patients with locally advanced breast cancer. *In Vivo*. 2006; 20: 761-764.

257. Palti Y. Management of Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme with Low-intensity, Medium-frequency Alternating Electric Fields. *Touch briefings 2007* / Y. Palti // *Eur. Oncological Dis*. – 2007. – P. 88–89.

258. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14:847-56.

259. Place, A.E. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment / A.E. Place, S.J.Huh, K.Polyak // *Breast Cancer Res.*- 2011. - Vol. 13 (6). - P. 227. doi: 10.1186/bcr2912.



260. Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments / H. P. Kok, A. N. T. J. Kotte, J. Crezee // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – V. 33, № 6. – P. 593–607.

261. Polyak K. Progress in breast cancer research / K.Polyak, P.K.Vogt // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2012. - Vol. 109 (8). - P. 2715 – 2717.

262. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24(suppl 2):S26-35.

263. Prat A. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer / A. Prat, B. Adamo, M.C. Cheang [et al.] // *Oncologist*. 2018(2):123-33.

264. Quality assurance guidelines for superficial hyperthermia clinical trials: I. Clinical requirements / H. D. Trefná, H. Crezee, M. Schmidt [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – V. 33, № 4. – P. 471–482.

265. Real-time infrared thermography detection of magnetic nanoparticle hyperthermia in a murine model under a non-uniform field configuration / H. F. Rodrigues, F. M. Mello, L. C. Branquinho [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2013. – V. 29, № 8. – P. 752–767.

266. Recht, A. Postmastectomy radiotherapy: an American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology focused guideline update / A. Recht et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2016. - Vol. 34 (36). -P. 4431-4442.

267. Reemtsma K., Ryan R.F., Kremens E.T., Creech O. Treatment of selected adenocarcinomas by perfusion technique. *Arch. Surg.*, 1959, 78, 5, 724–728.

268. Regional hyperthermia combined with chemotherapy in paediatric, adolescent and young adult patients: current and future perspectives / G. Seifert, V. Budach, U. Keilholz [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2016. – V. 11. – P. 65

269. Reis, I. Breast cancer local recurrence under the form of inflammatory carcinoma, treated with concurrent radiation and chemotherapy, a case report / I. Reis et al. // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 65–68.

270. Review Paper Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications Author links open overlay panel / A. Chicheł, J. Skowronek, M. Kubaszewska, M. Kanikowski // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2007. – V. 12, issue 5. – P. 267–275.

271. RosOncoWeb. Интернет-портал Российского общества клинической онкологии. [RosOncoWeb. Internet-portal Rossiyskogo obshchestva klinicheskoy Onkologii. (In Russ).]

272. Roussakow S. The History of Hyperthermia Rise and Decline / S. Roussakow // *Conference Papers in Medicine.* – 2013. – V. 2013. – 40 p.

273. Ryan T. P. Interstitial microwave treatment for cancer: historical basis and current techniques in antenna design and performance / T. P. Ryan, C. L. Brace // *Int. J. Hyperthermia.* – 2017. – V. 33, № 1. – P. 3–14.

274. Sanchez, A.M. New challenges in multimodal workout of locally advanced breast cancer / A.M. Sanchez et al. // *Surgeon.* - 2017. - Vol. 15. - P. 372-378.

275. Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, Loi S. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(4):228-241.

276. Schmidt P, Cruz C, Braiteh F.S. Patients with triple-negative breast cancer who responded to atezolizumab had long-term survival benefit. In: Presented at: 2017 American Association for Cancer Research (AACR): Annual Meeting. 4/4/2017. abstr.2986.

277. Schmidt, M.E. Resistance exercise and inflammation in breast cancer patients undergoing adjuvant radiation therapy: mediation analysis from a randomized, controlled intervention trial / M.E. Schmidt et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 94 (2). – P. 329–337.

278. Schwartzberg L., Birch R., Weaver C., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without paclitaxel and high-dose chemotherapy (HDC) with peripheral blood progenitor cell (PBPC) support for locally advanced breast cancer (LABC). *Proc. ASCO*, 1996, v.15, 160 (abstract).

279. Sekiguchi, K. Controversies in the role of postmastectomy radiotherapy in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes and safety of integrating radiotherapy and breast reconstruction / K. Sekiguchi // *Breast Cancer*. – 2017. – Vol. 24 (4). – P. 493–495.

280. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triplenegative breast cancer. // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol.28(7). P.1145-1153.

281. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning / M. M. Paulides, P. R. Stauffer, E. Neufeld [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2013. – V. 29, № 4. – P. 346–357.

282. Smyth E.C., Verheij M., Allum W. et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;

283. Snider J. W. Hyperthermia and radiotherapy in bladder cancer / J. W. Snider, N. R. Datta, Z. Vujaskovic // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 4. – P. 398–406.

284. Soliman N. A. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype // N. A. Soliman, S. M. Yussif // *Cancer Biol. Med.* – 2016. – V. 13, № 4. – P. 496–504

285. Specht J., Gralow J.R. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer // *Semin Radiat Oncol.* - 2009. - No. 19(4). - P. 222 - 228.

286. Staruch R. M. Hyperthermia-mediated doxorubicin release from thermosensitive liposomes using MR-HIFU: Therapeutic effect in rabbit Vx2 tumours / R. M. Staruch, K. Hynynen, R. Chopra // *Int. J. Hyperthermia*. – 2015. – V. 31, № 2. – P. 118–133.

287. Syn NL, Wee I, Shabbir A, et al. Pouch versus no pouch following total gastrectomy: meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Ann Surg.* 2019;269(6):1041–1053.

288. Systemic anti-tumour effects of local thermally sensitive liposome therapy / B. L. Viglianti, M. W. Dewhirst, R. J. Boruta [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2014. – V. 30, № 6. – P. 385–392.

289. Takatsuka Y., Yoyoi E., Kobayasji T., et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy in locally advanced breast cancer: Aprospective randomized study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1994; 24: 20-25.

290. Takizawa K., Shimamoto H., Ogawa Y, et al. Development of a new subclavian arterial infusion chemotherapy method for locally or recurrent advanced breast cancer using an implanted catheter-port system after redistribution of arterial tumor supply. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2009; 32: 1059-1066

291. The efficacy and hyperthermic release of doxorubicin from liposomal doxorubicin hydrochloride in rabbit VX2 tumours / P. Xiong, A. Ding, Z. Su [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2015. – V. 31, № 8. – P. 900–908.

292. The impact of locoregional treatment on survival of patients with primary metastatic breast cancer / R. Liubota, V Cheshuk, R Vereshchako [et al.] // *Exp. Oncol.* – 2017. – V. 39, № 1. – P. 75–77

293. Thermal therapy, part 1: An introduction to thermal therapy / R. W. Y. Habash, R. Bansal, D. Krewski [et al.] // *Biomedical Engineering.* – 2006. – V. 34, № 6. – C. 459–489

294. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009 / A. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2009. – V. 20. – P. 1319–1329.

295. Tookman L., Roylance R. New drugs for breast cancer. *Brit Med Bull* 2010;96:111-29.

296. Toraya-Brown S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer / S. Toraya-Brown, S. Fiering // *Int. J. Hyperthermia.* – 2014. – V. 30, № 8. – P. 531–539.

297. Tumeh P.C., Harview C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L, Chmielowski B et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-571.

298. Turpin E., Bieche I., Bertheau P. et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer // *Oncogene.* - 2002. - Vol. 21. - P. 7593-7.

299. Two phase I dose-escalation/pharmacokinetics studies of low temperature liposomal doxorubicin (LTLTD) and mild local hyperthermia in heavily pretreated patients with local regionally recurrent breast cancer / T. M. Zagar, Z. Vujaskovic, S. Formenti [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2014. – V. 30, № 5. – P. 285–294

300. Ultrasound-guided microwave ablation: a promising tool in management of benign breast tumours / W. Zhou, R. Wang, X. Liu [et al.] // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – V. 33, № 3. – P. 263–270.

301. Vaidya, J.S. Pride, prejudice, or science: attitudes towards the results of the target-A trial of targeted intraoperative radiation therapy for breast cancer / J.S. Vaidya et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 92. – P. 491–497.

302. Valagussa P., Zambetti M., Bonadonna G. et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy // *Breast Cancer Res. Treat.* - 1990. - Vol. 15 (3). - P. 137 – 147

303. van der Heijden A. G. Effects of hyperthermia in neutralising mechanisms of drug resistance in non-muscle-invasive bladder cancer / A. G. van der Heijden, M. W. Dewhurst // *Int. J. Hyperthermia*. – 2016. – V. 32, № 4. – P. 434–445.

304. van der Zee J. Regional hyperthermia for rectal cancer / J. van der Zee, D. González // *The Lancet*. – 2000. – V. 356, № 9231. – P. 772.

305. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9472):1727-41.

306. Vinh-Hung V., Verschraegen C., Promish D.I., Cserni G., Van de Steene J., Tai P. et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6): R680-88. DOI: 10.1186/bcr934.

307. Von Minckwitz, D. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes / D. Von Minckwitz, M. Untch, J.U. Blohmer et al. // *J. Clin. Oncol.* -2012. - Vol. 30 (15). - P. 1796 - 1804.

308. Walker, G.V. Pretreatment staging positron emission tomography/computed tomography in patients with inflammatory breast cancer

influences radiation treatment field designs / G.V. Walker et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83 (5). – P. 1381–1386.

309. Wang, E.H. Association between access to accelerated partial breast irradiation and use of adjuvant radiotherapy / E.H. Wang et al. // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123 (3). – P. 502–511.

310. Wang, Y. Ubiquitin-dependent proteasomal degradation of human liver cytochrome P450 2E1: identification of sites targeted for phosphorylation and ubiquitination / Y. Wang, S. Guan, P. Acharya [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry.* 2011;286:9443-9456.

311. Wong J, Soybel DI, Chen W. Laparoscopic gastrectomy for cancer. UpToDate, Inc.; 2018

312. Wu, S.G. et al. The clinical value of adjuvant radiotherapy in patients with early stage breast cancer with 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy / S.G. Wu et al. // *Chin. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 29 (7). – P. 668–676.

313. Yanagawa, M. Luminal A and luminal B (HER2 negative) subtypes of breast cancer consist of a mixture of tumors with different genotype / M. Yanagawa, K. Ikemot, S. Kawauchi [et al.] // *BMC Res Notes.* 2012 Jul 25;5:376.

314. Yang W.T., Le-Petross H.T., Macapinlac H. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings // *Breast Cancer Res Treat.* 2007.

315. Yu W, Park KB, Chung HY, et al. Chronological changes of quality of life in long-term survivors after gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res Treat.* 2016;48(3):1030–1036.

316. Yuyama Y., Yagihashi A., Hirata K., et al. Neoadjuvantintraarterial infusion chemotherapy combined with hormonal therapy for locally advanced breast cancer. *Oncol. Rep.* 2000; 7: 797-801.

317. Zietman, A. Letters Regarding the TARGIT-A Trial: The Editor's Introduction / A. Zietman // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 92. – P. 951–952.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

**Рекомендуемые режимы неоадьювантной лекарственной терапии рака  
молочной железы**

HER2-отрицательный	
АС × 4 → D × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.
АС × 4 → P × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → P × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + карбо) × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно 12 введений + карбоплатин АUC - 6 в/в 1 раз в 3 нед., 4 цикла
HER2-положительный	
АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла

АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2мг/кг (нагрузочная доза 4мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
DCH × 6	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг, 6 циклов
DCH × 6	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2мг/кг (нагрузочная доза 4мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в еженедельно, 8 введений



## Продолжение приложения А

АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) в/в в 1-й день 1раз в 3 нед., + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
(DCH + пертузумаб) × 6	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин АUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов

## Рекомендуемые режимы адъювантной лекарственной терапии

## рака молочной железы

HER2-отрицательный	
АС × 4	Доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4	Доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → D × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед.
АС × 4 → P × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → P × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → P × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + карбо) × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 или 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно 12 введений

DC × 4	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
CMF	Циклофосфамид 100 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни + метотрексат 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед., 6 циклов
Капецитабин (монотерапия)	Капецитабин 2000–2500 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни каждые 3 нед. в течение 6 месяцев
HER2-положительный	
АС × 4 → (D + трастузумаб) × 4	АС (доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12	АС (доксорубин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений
(P + трастузумаб) × 12	Паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений
(DC + трастузумаб) × 4	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла; далее - трастузумаб до общей длительности 12 месяцев

DCH × 6	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 12	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 2 нед., 4 цикла → паклитаксел 80 мг/м <sup>2</sup> в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2мг/кг (нагрузочная доза 4мг/кг) в/в еженедельно, 12 введений
АС × 4 → (P + трастузумаб) × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) в/в в 1-й день 1раз в 3 нед., 4 цикла
АС × 4 → (D + трастузумаб + пертузумаб) × 4	АС (доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед., 4 цикла → доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8мг/кг) в/в в 1-й день 1раз в 3 нед., + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 4 цикла
(DCH + пертузумаб) × 6	Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., 6 циклов

**Рекомендуемые режимы гормонотерапии РМЖ в зависимости  
от функции яичников**

Пременопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно - 5 лет)	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена
Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года неблагоприятного прогноза	Для больных, достигших стойкой менопаузы к моменту окончания приема тамоксифена, при наличии по крайней мере одного фактора
Овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы 5 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Постменопауза	
Тамоксифен 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 5 лет	
Ингибиторы ароматазы 2–3 года, далее - тамоксифен 2–3 года	При использовании режимов переключения предпочтительно на первом этапе использовать ингибиторы ароматазы
Тамоксифен 2–3 года → ингибиторы ароматазы 2–3 года (суммарно – 5 лет)	
Ингибиторы ароматазы 7 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза

## Продолжение приложения В

Тамоксифен 10 лет	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза
Тамоксифен 5 лет → ингибиторы ароматазы 2 года	При наличии по крайней мере одного фактора неблагоприятного прогноза

## Примечание:

1. К факторам неблагоприятного прогноза относятся T<sub>3-4</sub>, N<sup>+</sup>, G<sub>3</sub>, гиперэкспрессия/амплификация HER2, высокий Ki-67, лимфоваскулярная инвазия.

2. Рекомендуемая продолжительность овариальной супрессии составляет 5 лет.

3. Овариальная супрессия необходима в течение всего срока приема ингибиторов ароматазы.

4. При промежуточном прогнозе (T<sub>2</sub>N<sub>0</sub> и G<sub>2</sub>) в случае назначения овариальной супрессии (в сочетании с тамоксифеном или ингибиторами ароматазы) возможен отказ от адъювантной ХТ.

## Заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы на аппарат для коротковолновой магнитотермии «Магнитерм»

 <b>МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ</b> <b>ДЕРЖАВНА САНИТАРНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СЛУЖБА</b>	
Міністерство охорони здоров'я України <small>(своєю установою)</small> м. Київ, вул. Грушевського, 7 <small>(своєю установою)</small> тел., факс: 253-94-84; 559-29-88	<b>ЗАТВЕРДЖУЮ</b> Заступник головногo державногo санітарногo лікаря України  <b>Л.М. Черненко</b>
 <b>Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи</b> від " 29 " 12 2012 р. № 05.03.02-04/130910	
Апарат для короткохвильової магнітотермії "Магнітерм" ТУ У 33.1-14309534-019:2010 зі сповіщенням ГРiС. 29-12 про зміну №2	
<small>(об'єкт експертизи, встановлений у відповідності до ДСТУ, ГОСТ)</small> Код ДКПН: 32.50.13-79.00 <small>(код за ДКПН, код за УКЗБД, артикул)</small>	
<small>медична практика, лікувально-профілактичні установи, фізіотерапевтичне об'єднання, реалізація через спеціалізовану торговельну мережу</small> <small>(сфера застосування та реалізації об'єкта експертизи)</small>	
Фірма «РАДМІР» ДП АТ НДПРВ, Україна, 61054, м. Харків, вул. Ак. Пашова, 271, тел: (057) 738-05-28; (057) 717-28-79 <small>(країна-виробник, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW, код ЄДРПОУ)</small>	
Фірма «РАДМІР» ДП АТ НДПРВ, Україна, 61054, м. Харків, вул. Ак. Пашова, 271, тел: (057) 738-05-28; (057) 717-28-79, код: 24487685 <small>(країна, адреса, місцезнаходження, телефон, факс, E-mail, WWW, код ЄДРПОУ)</small>	
Контракт відсутній. Продукція вітчизняного виробництва. <small>(дані про контракт на постачання об'єкта експертизи в Україні)</small>	
Об'єкт експертизи відповідає встановленим медичним критеріям безпеки / показникам, за результатами ідентифікації, оцінки ризику для здоров'я населення, а також результатами перевірки наданого заявником зразка об'єкта експертизи, а саме: за рівнями міграції токсичних елементів з робочих частин, які контактують з тілом людини (аплікатори), не >мг/л: формальдегід - 0,1, стирол - 0,01; шкіроподрознювач для - відсутність (відповідно до вимог «Сборника руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», М., 1987р.). Фізичні фактори: напруженість ЕМП 50 Гц за електрично складовою - не >0,5 кВ/м; еквівалентний рівень звуку - не >62 дБА (відповідно до вимог ДСТУ 3798-98 «Вироби медичні електричні. Частина 1. Загальні вимоги безпеки», ДСН 3.3.6.096-2002 «Державні санітарні норми і правила при роботі з джерелами електромагнітних полів»; ДСН № 239-96 «Державні санітарні норми і правила захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань»; СН № 3057-84 «Санітарні норми допустимого шуму, складового істотного медичнської техніки в приміщеннях лікувально-профілактичних установ»).	
Необхідними умовами використання / застосування, зберігання, транспортування, утилізації, знищення є: а) дотримання вимог, встановлених даним висновком за результатами випробувань наданих заявником зразків; б) забезпечення умов транспортування, зберігання та реалізації продукції, передбачених вимогами і рекомендаціями виробника.	
За результатами державної санітарно-епідеміологічної експертизи об'єкт експертизи "Апарат для короткохвильової магнітотермії "Магнітерм" ТУ У 33.1-14309534-019:2010 зі сповіщенням ГРiС.29-12 про зміну №2", за наданим заявником зразком відповідає вимогам діючого санітарного законодавства України і за	
умовами дотримання вимог цього висновку може бути використаний в заявленій сфері застосування.	
Термін придатності: гарантований виробником.	
Інформація щодо етикетки, інструкції, правила тощо: маркування здійснювати у відповідності з ДСТУ EN 980:2007 «Символи графічні для маркування медичних виробів».	
Даний висновок не може бути використаний для реклами споживчих якостей об'єкта експертизи.	
Висновок дійсний: протягом терміну дії нормативного документа ТУ У 33.1-14309534-019:2010 "Апарат для короткохвильової магнітотермії "Магнітерм" зі Сповідженням ГРiС.29-12 про зміну №2	
Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе заявник.	
При зміні рецептури, технології виготовлення, які можуть змінити властивості об'єкта експертизи або спричинити негативний вплив на здоров'я людей, сфері застосування, умов застосування об'єкта експертизи даний висновок втрачає силу.	
Показники безпеки, які підлягають контролю на кордоні; продукція вітчизняного виробництва.	
Показники безпеки, які підлягають контролю при митному оформленні; продукція вітчизняного виробництва.	
Поточний державний санітарний надгляд здійснюється згідно з вимогами цього висновку; вибірково, на відповідність встановленим медичним критеріям безпеки: напруженість ЕМП 50 Гц за електрично складовою - не >0,5 кВ/м; коректований рівень звукової потужності - не >62 дБА. Рівні міграції токсичних речовин з робочих частин, які контактують з тілом людини, не >мг/л: формальдегід - 0,1, стирол - 0,01; шкіроподрознювач для - відсутність (відповідно до вимог «Сборника руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническому исследованию полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», М., 1987р., ДСТУ 3798-98 «Вироби медичні електричні. Частина 1. Загальні вимоги безпеки», ДСН 3.3.6.096-2002, ДСН № 239-96, СН № 3057-84), та за виконанням умов використання	
Комісія з державної санітарно-епідеміологічної експертизи при головному державному санітарному лікарі України Інституту екології і токсикології ім. Л.І.Мелведа	м. Київ, вул. Героїв Оборони, 6 тел. 258-47-73 <small>(найменування, місцезнаходження, телефон, факс, e-mail, www)</small>
Протокол експертизи	№ 3/8-А-10146-12 від 28.12.2012 р. <small>(№ протоколу, дата його затвердження)</small>
Голова експертної комісії	 Бобильова О.О. <small>(прізвище, ім'я, по батькові)</small>

Рисунок Г.1. Заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы



  
УКРАЇНА  
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
**СВІДОЦТВО ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ**

**№ 7714/2008**

Медичний виріб  
**Апарат для короткохвильової магнітотермії "Магнітерм"**  
**ТУ У 33.1-14309534-019:2010**

назва медичного виробу, тип, вид, марка тощо  
**IIa**  
клас безпеки

**в Додатку до даного Свідоцтва**  
номер згідно з каталогом

Виробник  
**Фірма "РАДМІР" дочірнє підприємство АТ НДІРВ**  
**61054, м. Харків, вул. Ак. Павлова, 271, Україна**

найменування країни-виробника, місце знаходження виробництва

що відповідає реєстраційним матеріалам, згідно з наказом Державної служби України з лікарських засобів від 20.05.2013 № 692 внесений до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення і дозволений для застосування на території України.

Строк дії свідоцтва **необмежений**

**Перший заступник Голови**  **І.Б. Демченко**  
МП 

**MD** **№ 056140**

Рисунок Г.2 Свидетельство о государственной регистрации № 7714 / 2008 для серийного производства и применения аппарата «Магнітерм» в онкологии



### Клинико-патологическая классификация

#### Первичная опухоль (Т) – клиническая и патологическая классификация

Категория Т	Характеристика	
T <sub>x</sub>	Недостаточно данных для оценки опухоли	
T <sub>0</sub>	Нет признаков первичной опухоли	
T <sub>is</sub> (DCIS)	Протоковая карцинома in situ	
T <sub>is</sub> (Педжета)	Рак Педжета (соска), не ассоциированный с инвазивным раком и/или раком in situ (DCIS) подлежащей паренхимы молочной железы. Опухоль паренхимы молочной железы, ассоциированную с раком Педжета, следует классифицировать на основании ее размеров и характеристик; присутствие рака Педжета в этом случае обязательно должно быть зафиксировано	
T <sub>1</sub>	Опухоль ≤ 20 мм в наибольшем измерении	
	T <sub>1mic</sub>	Микроинвазия ≤ 1 мм в наибольшем измерении
	T <sub>1a</sub>	Опухоль > 1 мм, но ≤ 5 мм в наибольшем измерении
	T <sub>1b</sub>	Опухоль > 5 мм, но ≤ 10 мм в наибольшем измерении
	T <sub>1c</sub>	Опухоль > 10 мм, но ≤ 20 мм в наибольшем измерении
T <sub>2</sub>	Опухоль > 20 мм, но ≤ 50 мм в наибольшем измерении	
T <sub>3</sub>	Опухоль > 50 мм в наибольшем измерении	
T <sub>4</sub>	Опухоль любого размера с прямым распространением на грудную стенку и/или кожу (изъязвление или макроскопические узелки); изолированная инвазия дермы не классифицируется как T <sub>4</sub>	
	T <sub>4a</sub>	Распространение на грудную стенку; инвазия или тесное прилегание к грудным мышцам в отсутствие вовлечения в процесс элементов грудной стенки не классифицируется как T <sub>4a</sub>

	T <sub>4b</sub>	Изъязвление и/или ипсилатеральные макроскопические сателлитные узелки и/или отек кожи (включая положительный симптом «апельсиновой корочки»), который не соответствует критериям воспалительного рака
	T <sub>4c</sub>	Признаки T <sub>4a</sub> и T <sub>4b</sub>
	T <sub>4d</sub>	Воспалительный рак

### Регионарные лимфатические узлы (N)

#### Клиническая классификация (cN)

Категория cN	Характеристика	
cN <sub>x</sub>	Состояние регионарных лимфатических узлов не может быть оценено (удалены ранее)	
cN <sub>0</sub>	Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов по данным клинического осмотра и обследования	
cN <sub>1</sub>	Метастазы в смещаемых ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней	
cN <sub>2</sub>	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам, или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов	
	cN <sub>2a</sub>	Метастазы в ипсилатеральных подмышечных лимфатических узлах I, II уровней, спаянные между собой или фиксированные к близлежащим структурам

	cN <sub>2b</sub>	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах в отсутствие клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов
cN <sub>3</sub>		Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах в сочетании или без вовлечения подмышечных лимфатических узлов (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни) или метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов)
	cN <sub>3a</sub>	Метастазы в ипсилатеральных подключичных (III уровень) лимфатических узлах
	cN <sub>3b</sub>	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах и подмышечных лимфатических узлах (I, II уровни)
	cN <sub>3c</sub>	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах

### Патологическая классификация (pN)

Категория pN	Характеристика
pN <sub>x</sub>	Состояние лимфатических узлов не может быть оценено (не удалены для патологического исследования или удалены ранее)
pN <sub>0</sub>	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют или имеются только изолированные опухолевые клетки

	pN <sub>0(i+)</sub>	Только изолированные опухолевые клетки (скопления опухолевых клеток не более 0,2 мм в наибольшем измерении) в лимфатических узлах
	pN <sub>0(mol+)</sub>	Позитивный молекулярный ПЦР тест; изолированные опухолевые клетки не определяются
pN <sub>1</sub>		Микрометастазы или метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах и/или микро- или макрометастазы в клинически негативных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлах, выявленные с помощью БСЛУ
	pN <sub>1mi</sub>	Микрометастазы (скопления около 200 клеток более 0,2 мм, но менее 2,0 мм в наибольшем измерении)
	pN <sub>1a</sub>	Метастазы в 1–3 подмышечных лимфатических узлах, один из которых более 2,0 мм в наибольшем измерении
	pN <sub>1b</sub>	Метастазы в ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) сентинальных лимфоузлах, исключая изолированные опухолевые клетки
	pN <sub>1c</sub>	Признаки pN <sub>1a</sub> и pN <sub>1b</sub>
pN <sub>2</sub>		Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних маммарных (парастернальных) лимфатических узлов при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
	pN <sub>2a</sub>	Метастазы в 4–9 подмышечных лимфатических узлах (как минимум одно скопление опухолевых клеток ≥ 2 мм)

	pN <sub>2b</sub>	Клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних лимфатических узлов (± микроскопическое подтверждение) при отсутствии поражения подмышечных лимфатических узлов
pN <sub>3</sub>		Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах или клинически определяемое поражение ипсилатеральных внутренних лимфатических узлов (I, II уровни) или поражение 4 и более подмышечных лимфатических узлов в сочетании с микро- или макроскопическим поражением по данным БСЛУ ипсилатеральных клинически интактных внутренних лимфатических узлов (I, II уровни) или поражение ипсилатеральных надключичных лимфатических узлов
	pN <sub>3a</sub>	Метастазы в 10 и более подмышечных лимфоузлах или подключичных (III уровень) лимфатических узлах
	pN <sub>3b</sub>	pN <sub>1a</sub> или pN <sub>2a</sub> в сочетании с cN <sub>2b</sub> (клинически определяемым поражением внутренних лимфатических узлов) или pN <sub>2a</sub> в сочетании с pN <sub>1b</sub>
	pN <sub>3c</sub>	Метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфоузлах

**Отдаленные метастазы (M)**

Категория M	Характеристика
cM <sub>0</sub>	Нет клинических или радиологических признаков отдаленных метастазов
	Нет клинических или радиологических признаков отдаленных метастазов в сочетании с наличием опухолевых клеток или комплексов опухолевых клеток размером не более 0,2 мм, определяемых микроскопически или с помощью молекулярных технологий в крови, костном мозге или иных не регионарных тканях при отсутствии клинических симптомов или признаков метастазов
cM <sub>1</sub>	Есть отдаленные метастазы, определяемые клинически или с помощью методов визуализации
pM <sub>1</sub>	Есть отдаленные метастазы

**Клиническая (анатомическая) классификация**

Категория T	Категория N	Категория M	Стадия
T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	0
T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	IA
T <sub>0</sub>	N <sub>1mi</sub>	M <sub>0</sub>	IB
T <sub>1</sub>	N <sub>1mi</sub>	M <sub>0</sub>	
T <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	IIA
T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	
T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	IIB
T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
T <sub>0</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	IIIA

## Продолжение приложения Д

$T_1$	$N_2$	$M_0$	ША
$T_2$	$N_2$	$M_0$	
$T_3$	$N_1$	$M_0$	
$T_3$	$N_2$	$M_0$	
$T_4$	$N_0$	$M_0$	ШВ
$T_4$	$N_1$	$M_0$	
$T_4$	$N_2$	$M_0$	
Любая $T$	$N_3$	$M_0$	ШС
Любая $T$	Любая $N$	$M_1$	IV

**Патент Украины на полезную модель «Способ комплексного лечения  
местнораспространенного рака молочной железы»**



Рисунок Е.1. Патент Украины на полезную модель «Способ комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы»



**Опросник качества жизни онкологических больных EORTC QLQ-C30**  
**EORTC QLQ-C30 (version 3.0)**

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте самостоятельно на все вопросы, обведя кружком номер ответа, наиболее точно отражающего Вашу ситуацию. Здесь нет "верных" или "неверных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет сохранена в тайне. Пожалуйста, укажите:

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.):

Дату рождения (день, месяц, год):

Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):

	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>длительную</u> прогулку?	1	2	3	4
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4

## Продолжение приложения Ж

<u>В течение последней недели:</u>	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
6.Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7.Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8.Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9.Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10.Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11.Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12.Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13.Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4
14.Чувствовали ли Вы тошноту?	1	2	3	4
15.Была ли у Вас рвота?	1	2	3	4
16.Был ли у Вас запор?	1	2	3	4
17.Был ли у Вас понос?	1	2	3	4
18.Чувствовали ли Вы усталость?	1	2	3	4
19.Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	1	2	3	4
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	1	2	3	4

## Продолжение приложения Ж

<u>В течение последней недели:</u>	Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	1	2	3	4
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	1	2	3	4
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	1	2	3	4
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	1	2	3	4
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	1	2	3	4
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей <u>семейной</u> жизни?	1	2	3	4
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	1	2	3	4
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	1	2	3	4



**Дополнительный модуль опросник качества жизни для больных раком  
молочной железы EORTC QLQ-BR45**

**EORTC QLQ-BR45**

*(Европейская организация по исследованию и лечению рака, анкета для оценки качества жизни больных раком молочной железы)*

Пациенты иногда сообщают, что у них присутствуют следующие симптомы или трудности. Пожалуйста, укажите, в какой степени вы испытывали эти симптомы или трудности на протяжении последней недели – обведите номер, который вам больше всего подходит.

<b>За последнюю неделю:</b>	<b>Практически нет</b>	<b>Редко</b>	<b>Часто</b>	<b>Очень часто</b>
31.Вы испытывали сухость во рту?	1	2	3	4
32.Изменился ли вкус еды и напитков?	1	2	3	4
33.Ваши глаза болели, слезились или были раздражены?	1	2	3	4
34.Наблюдалось ли выпадение волос?	1	2	3	4
35.Отвечайте на этот вопрос только, если у вас выпадали волосы: вы расстроились из-за выпадения волос?	1	2	3	4
36.Вам нездоровилось или вы почувствовали себя больным?	1	2	3	4
37.У вас были приливы?	1	2	3	4
38.У вас были головные боли?	1	2	3	4
39.Почувствовали ли вы себя менее привлекательными внешне в результате вашей болезни или лечения?	1	2	3	4

40.Почувствовали ли вы себя менее женственными в результате вашей болезни или лечения?	1	2	3	4
41.Испытывали ли вы дискомфорт, когда смотрели на себя в обнаженном виде?	1	2	3	4
42.Испытывали ли вы чувство недовольства своим телом?	1	2	3	4
43.Переживали ли вы о своем здоровье в будущем?	1	2	3	4
<b>За последние <u>четыре</u> недели:</b>	<b>Практически нет</b>	<b>Редко</b>	<b>Часто</b>	<b>Очень часто</b>
44.Интересовались ли вы сексом?	1	2	3	4
45.Были ли вы сексуально активны (был половой акт или нет)?	1	2	3	4
46.Получили ли вы удовольствие от секса?	1	2	3	4
<b>За последнюю неделю:</b>	<b>Практически нет</b>	<b>Редко</b>	<b>Часто</b>	<b>Очень часто</b>
47.Испытывали ли вы боль в руке или плече?	1	2	3	4
48.Опухала (отекала) ли у вас рука или кисть?	1	2	3	4
49.Испытывали ли вы трудности при поднятии руки или отведении ее в сторону?	1	2	3	4

## Продолжение приложения 3

50.Ощущали ли вы боль в области поражения груди?	1	2	3	4
51.Опухала ли область поражения груди?	1	2	3	4
52.Наблюдалась ли повышенная чувствительность в области поражения груди?	1	2	3	4
53.Были ли проблемы с кожей в области поражения груди (например, зуд, сухость, шелушение)?	1	2	3	4
54.Наблюдалось ли повышенное потоотделение?	1	2	3	4
55.Наблюдались ли перепады настроения?	1	2	3	4
56.Кружилась ли у вас голова?	1	2	3	4
57.Были ли болезненные ощущения во рту?	1	2	3	4
58.Наблюдались ли покраснения в полости рта?	1	2	3	4
59.Испытывали ли вы чувство боли в кистях или стопах?	1	2	3	4
60.Наблюдались ли покраснения на кистях рук или стопах ног?	1	2	3	4
61.Испытывали ли вы чувство покалывания в пальцах рук или ног?	1	2	3	4
62.Немели ли у вас пальцы рук или ног?	1	2	3	4

63.Были ли у вас проблемы с суставами?	1	2	3	4
64.Испытывали ли вы скованность в суставах?	1	2	3	4
65.Были ли у вас боли в суставах?	1	2	3	4
66.Были ли у вас боли в костях?	1	2	3	4
67.Были ли у вас боли в мышцах?	1	2	3	4
68.Набрали ли вы вес?	1	2	3	4
69.Стал ли набор веса для вас проблемой?	1	2	3	4
<b>За последние <u>четыре</u> недели:</b>	<b>Практически нет</b>	<b>Редко</b>	<b>Часто</b>	<b>Очень часто</b>
70.Было ли у вас сухое влагалище?	1	2	3	4
71.Испытывали ли вы чувство дискомфорта в области влагалища?	1	2	3	4
<b>Отвечайте на следующие два вопроса, только если вы были сексуально активны:</b>	1	2	3	4
72.Испытывали ли вы чувство боли в области влагалища во время секса?	1	2	3	4
73.Были ли случаи, когда влагалище было сухим во время секса?	1	2	3	4
<b>За последнюю неделю:</b>	<b>Нет</b>	<b>Немного</b>	<b>Да</b>	<b>Очень</b>
74.Вы удовлетворены косметическим результатом операции?	1	2	3	4



## Продолжение приложения 3

75.Вы удовлетворены видом кожи в области поражения груди (грудная область)?	1	2	3	4
<b>Были ли у вас симптомы или трудности, которые не были упомянуты в этой анкете, но которые имели для вас значение за последнюю неделю?</b>	<b>Практически нет</b>	<b>Редко</b>	<b>Часто</b>	<b>Очень часто</b>
76. _____	1	2	3	4
77. _____	1	2	3	4
78. _____	1	2	3	4

**Рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международного  
Противоракового союза по уровню токсичности химиотерапии**

Показатель	Степень побочного действия/проявления				
	0	1	2	3	4
<b>Гематологические показатели</b>					
Гемоглобин, г/л	≥110	95-109	80-94	65-79	<65
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≥4,0	3,9-3,0	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≥2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	>100	75-99	50-74	25-49	<25
<b>Желудочно-кишечные показатели</b>					
Билирубин	≤1,25*N	1,26-2,5*N	2,6-5*N	5,1-10*N	>10*N
Аспаратаминтранс- фераза (АСТ)/ Аланинаминотранс- фераза (АЛТ)	≤1,25*N	1,26-2,5*N	2,6-5*N	5,1-10*N	>10*N
Щелочная фосфатаза	≤1,25*N	1,26-2,5*N	2,6-5*N	5,1-10*N	>10*N
Тошнота/рвота	нет	тошнота	периодическая рвота	рвота, которая нуждается в лечении	постоянная рвота
Диарея	нет	периодическая	умеренная	постоянная, которая требует лечения	дегидратация
Состояние слизистой рта	изменений нет	жжение, покраснение	эритема, язвочки	язвы, возможно употребление жидкой пищи	питание невозможно
<b>Почечные показатели</b>					
Мочевина/креатинин	≤1,25*N	1,26-2,5*N	2,6-5*N	5,1-10*N	>10*N

## Продолжение приложения И

Протеинурия, г/л	нет	<3	3-10	>10	нефротический синдром
Гематурия	нет	микроскопическая	макроскопическая	макроскопическая + сгустки	обструктивная уропатия
Общие					
Температура	N	<38°C	38-40°C	>40°C	коллапс
Аллергические	нет	дерматит или крапивница	бронхоспазм, который не требует лечения	бронхоспазм, который требует лечения	анафилактический шок
Кожные	нет	эритема	сухой дерматит, везикулы, зуд	влажный дерматит, язвы	некрозы
Волосы	без изменений	незначительное выпадение волос	умеренная гнездная алопеция	полная, но обратимая алопеция	полная, необратимая алопеция
Инфекция	нет	локальная	средней степени	тяжелой степени	сепсис
Сердечно-сосудистые показатели					
Нарушения ритма	нет	синусовая тахикардия	экстрасистолия	экстрасистолия, мерцательная аритмия	желудочковая тахиаритмия
Нарушения функций	нет	бессимптомное нарушение сердечной деятельности	периодическая симптоматическая дисфункция	симптоматическая дисфункция, которая требует лечения	симптоматическая дисфункция, которая не поддается лечению

## Продолжение приложения И

Перикардит	нет	бессимп- томное накопле- ние жидкости	симптома- тическое нарушение, не требующее лечения	тампонада, необходима пункция перикарда	тампонада, необходима операция
Сознание	настороже нность	периоди- ческая сонливость	сонливость, время бодрстования >50%	постоянная сонливость	кома

Пометка: N – как нормальный уровень показателя