

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.05.2017. Revised: 23.05.2017. Accepted: 31.05.2017.

## **NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER**

**O. V. Bondar**

**University clinic of Odessa Medical University**

### **Abstract**

The problem of breast cancer (BC) becomes more urgent every year, which is characterized by an increase in the annual morbidity with this disease and rejuvenation of this pathology. BC is a leader in the structure of morbidity, so it is a very urgent task to develop new methods of treatment of this disease. Statistical data show a steady increase in the incidence of breast cancer in the past 20 years, with no tendency to stabilization [1, 2]. During the research for an adequate analysis of the results of treatment by the technique under consideration there were formed two groups of patients. The first investigated group included 221 patients, in whom 168 patients were diagnosed HER/2-neu positive tumors in immunohistochemical conclusion and 53 patients had basal-like biological subtype of the. The control group included 64 patients of whom 45 were identified to have HER/2-neu positive and 19 basal-like subtypes of breast cancer.

The control group included 58 patients, among which HER/2-neu positive subtype was found in 45 persons and basal like subtype – in 13 persons. The average life duration of patients in test group was  $3,43 \pm 0,18$  years, while in control group -  $1,8 \pm 0,4$  years that significantly exceeds the statistical data by national and foreign authors. The indices for total 3 years survival rate of patients in test group were  $59,9 \pm 4,5\%$  and 5 years survival rate -  $43,1 \pm 5,5$  months.

In the control group indicators of cumulative 3- and 5-year survival rates were significantly lower -  $37.8\% \pm 6.6$  and  $25.2 \pm 7.0\%$  months, respectively

The indices for total 3 years and 5 years survival rate of patients in control group were significantly lower -  $58,0 \pm 6,3\%$  and  $17,9 \pm 8,4\%$  months, accordingly.

**Keywords: locally-advanced breast cancer, complex treatment**

## **Введение**

Проблема рака молочной железы (РМЖ) с каждым годом становится актуальнее, что характеризуется ежегодным повышением заболеваемости и омоложением данной патологии. РМЖ занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости, поэтому весьма актуальной остается задача по разработке новых методов лечения данной патологии. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости РМЖ за последние 20 лет, без тенденции к стабилизации. Заболеваемость составляет 70,1 случаев на 100.000 женского населения в 2013 г., а смертности (32,0%). Методика селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВАПХТ) так, как и методика эндолимфатической полихимиотерапии (ЭЛПХТ), разработанные в Донецком областном противоопухолевом центре продемонстрировали свою достаточно высокую эффективность в отношении как первичных так и метастатических опухолевых очагов, что позволило в большом проценте наблюдений добиться полного либо частичного ответа опухоли [1].

Особое внимание уделяется разработке новых методов лечения больных РМЖ (местнораспространёнными формами заболевания) с неблагоприятными факторами прогноза опухолевого роста.

**Цель работы.** Улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространёнными формами РМЖ путем оптимизации способов введения химиотерапевтических препаратов, провести сравнительную характеристику способов доставки химиопрепаратов к опухолевому очагу.

**Материалы и методы.** В основу настоящего исследования были положены данные о 343 больных с местнораспространёнными формами РМЖ HER/2-neu положительными и базально подобными биологическими подтипами, со стадиями T4N0-2M0, лечение которым было проведено в Донецком областном противоопухолевом центре в 2000-2014 гг.

В ходе проведения исследования для адекватного анализа результатов лечения по рассматриваемым методикам были сформированы две группы больных. В первую

исследуемую группу вошла 221 пациентка, из которых у 168 больных при иммуногистохимическом заключении диагностированы HER/2-позитивные опухоли и у 53 пациенток с базально подобным биологическим подтипом опухоли. Программа комплексного лечения больных этой группы включала катетеризацию внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную (патент Украины № 29318 от 01.07.2000; патент Российской Федерации № 2169014 от 20.06.2001), проведение двух-трех циклов СВАПХТ в сочетании с внутривенной с интервалом в 21 день, оценку эффекта, лучевую терапию (ЛТ) на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока в статическом режиме РОД – 2-2,5 Гр, СОД – 40 Гр, интервал, оценку эффекта. Мастэктомия у больных исследуемой группы выполнялась только лишь при достижении полного или частичного ответа опухоли (136 операций в радикальном объеме). Курсы внутриартериальной ПХТ проводили в режиме непрерывной длительной инфузии (4 часа) по схеме CMF, CAF или CAMF. Учитывая вероятность развития локальных осложнений на фоне введения некоторых химиотерапевтических агентов (чаще всего – доксорубицина), половина дозы препарата вводилась внутривенно. Инфузия химиопрепаратов в режиме селективного внутриартериального введения по схеме CMF осуществлялась при помощи дозатора лекарственных веществ следующим образом [2, 3]. Циклофосфан: первый, четвертый, седьмой дни – 150 мг/ч (600мг), Метотрексат: второй, пятый – в/а по 10 мг/ч (40мг), восьмой день в/в – 40 мг;

Фторурацил: третий день – 200 мг/ч (800мг), шестой, девятый дни – 150 мг/ч (600мг).

Протокол применения схемы CAF в режиме селективной внутриартериальной полихимиотерапии:

Циклофосфан: первый, четвертый, седьмой дни – 150 мг/ч (600мг), Доксорубин: второй, пятый в/а – по 5 мг/ч, восьмой день в/в – 40 мг.

Фторурацил: третий день – 200 мг/ч (800мг), шестой, девятый дни – 150 мг/ч (600мг).

Протокол применения схемы CAMF в режиме селективной внутриартериальной полихимиотерапии:

Циклофосфан: первый, четвертый, седьмой дни – 150 мг/ч (600мг), Метотрексат: второй, пятый, восьмой день в/а – 10 мг/ч;

Доксорубин: девятый день в/в – 80 мг;

Фторурацил: третий день – 200 мг/ч (800мг), шестой, девятый дни – 150 мг/ч (600мг).

Суммарные курсовые дозы химиопрепаратов соответствовали расчетным по критериям BSA.

Количество циклов химиотерапии определяли, исходя из оценки эффективности лечения по шкале RESIST, общего состояния пациенток, наличия и степени выраженности местных и системных осложнений. В среднем пациентки получили 2-3 цикла CMF для достижения эффекта в неоадьювантном режиме. При отсутствии эффекта в схему химиотерапии включали антрациклины. В ходе работы использована методика оценки эффективности терапии солидных опухолей по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Во всех наблюдениях опухоли оценены как измеряемые. Определялся наибольший размер всех очагов поражения, сумма размеров до лечения рассматривалась как базовый размер и сравнивается с таковой после лечения.

Критерии эффективности по шкале RECIST:

- Полный ответ – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4 недель;
- Частичный эффект – уменьшение очагов на 30% и более;
- Прогрессирование – увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированное за время наблюдения, или появление новых очагов;
- Стабилизация – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичного эффекта, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование.

При оценке лечебного эффекта учитывали динамику объективного состояния пациенток и результаты клинико-лабораторных обследований, выполнялась динамическая трепан-биопсия (оценка патоморфоза опухоли после проведения ПХТ).

Оценка отдаленных результатов проводимого лечения

Клиническое течение заболевания и отдаленные результаты лечения оценивались по следующим параметрам:

- продолжительность жизни без рецидивов и новых метастазов;
- частота лимфогенного и гематогенного метастазирования;
- скорректированная пятилетняя выживаемость.

Перечисленные показатели рассчитывали в целом по всему изученному контингенту больных и отдельно по контрольной и исследуемой группам, в зависимости от проведенного варианта паллиативного лечения.

Исчисление отдаленных результатов производили с момента начала лечения.

В первую контрольную группу вошли 64 пациентки из которых у 45 был выявлен HER/2-neu положительный и 19 базальноподобный подтипы РМЖ.

Программа комплексного лечения больных этой группы включала эндолимфатическую химиотерапию по способу, разработанному в Донецком областном противоопухолевом центре (Патент Украины № 33909 от 25.07.2008, Бюл. №14 «Способ проведения химиотерапии у больных злокачественными опухолями»), для чего проводили катетеризацию глубокого лимфатического сосуда бедра. В качестве основного метода введения химиопрепаратов в лимфатическую систему использовали инфузионное введение с помощью системы для внутривенного капельного введения, скорость инфузии составляла 0,3-0,5 мл/мин, что позволило исключить возможность экстравазации раствора химиопрепарата. Курсовая доза препаратов вводилась эндолимфатически в течение 5-7 дней. С интервалом в 21 день проводили два-три курса ЭЛПХТ в сочетании с внутривенным введением антрациклинов (по завершению каждого цикла катетер удалялся, при повторном цикле катетеризация выполнялась повторно). Затем проводили оценку эффективности лечения по критериям RECIST. Лучевую терапию (ЛТ) на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока проводили в статическом режиме РОД – 2-2,5 Гр, СОД – 40 Гр с последующей оценкой эффекта. Мастэктомия у больных контрольной группы выполнялась только лишь при достижении полного или частичного ответа опухоли (36 операций в радикальном объеме). Курсы эндолимфатической ПХТ проводили в режиме непрерывной длительной инфузии (до 8 часов) по схеме CMF, CAF или CAMF. Учитывая вероятность развития локальных осложнений на фоне введения некоторых химиотерапевтических агентов, интеркалятор доксорубицин вводился внутривенно, а антиметаболиты и алкилирующие агенты (метотрексат, 5-фторурацил и циклофосфан) во всех схемах вводились эндолимфатически.

Инфузия химиопрепаратов в режиме ЭЛПХТ по схеме CMF осуществлялась следующим образом:

Циклофосфан: со второго по четвертый дни – 400 мг/м<sup>2</sup>;

Метотрексат: первый и пятый – по 30 мг/м<sup>2</sup>;

5-фторурацил: со второго по четвертый дни – 500 мг/ м<sup>2</sup>.

Инфузия химиопрепаратов согласно протокола CAF в режиме ЭЛПХТ осуществлялась следующим образом:

Циклофосфан: со второго по четвертый дни – 400 мг/м<sup>2</sup>;

Фторурацил: со второго по четвертый дни – 500 мг/ м<sup>2</sup>;

Доксорубин: в первый день в/в – 50 мг/м<sup>2</sup>.

Протокол САМФ в режиме ЭЛПХТ осуществлялся следующим образом:

Циклофосфан: со второго по четвертый дни – 400 мг/м<sup>2</sup>;

Метотрексат: первый и пятый – по 30 мг/м<sup>2</sup>;

5-фторурацил: со второго по четвертый дни – 500 мг/ м<sup>2</sup>.

Доксорубин: в первый день в/в – 30 мг/м<sup>2</sup>.

Суммарные курсовые дозы химиопрепаратов для каждой схемы химиотерапии соответствовали стандартным, рассчитанным по критериям BSA.

Количество циклов химиотерапии определяли, исходя из оценки эффективности лечения, общего состояния пациенток, наличия и степени выраженности токсических осложнений. В среднем пациентки получили 2-3 цикла для достижения эффекта в неоадьювантном режиме. При отсутствии эффекта в схему ЭЛПХТ включали антрациклины (1-2 цикла).

Во вторую контрольную вошли 58 пациенток из которых у 45 был выявлен HER/2-неу положительный и 13 базальноподобный подтипы. На первом этапе лечения пациенткам этой группы проводилось 4-6 циклов системной ПХТ, по схемам CMF, CAF или САМФ (препараты вводились согласно известным схемам, системно), проведение предоперационного курса ТГТ мелкими фракциями на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока в статическом режиме РОД – 2-2,5 Гр, СОД – 40 Гр, затем выполнение мастэктомии. Далее больные осматривались консилиумом врачей для решения вопроса о проведении дальнейшего специального лечения.

Во время до обследования при первичном обращении пациенток во всех группах метастазов выявлено не было.

При гистологическом исследовании операционных материалов в исследуемой группе больных преобладали опухоли следующей морфологической структуры:

- инфильтрирующая карцинома 3 ст. злокачественности – 32 (23,53±2,8%);
- инфильтрирующая карцинома 2 ст. злокачественности – 23 (16,91±3,5%);
- потоковый инвазивный рак – 18 (13,24±2,3%) наблюдений.

У пациенток в пременопаузе с гормонзависимыми опухолями, одновременно с катетеризацией выполнялась двусторонняя тубовариэктомия либо применялись агонисты релизинг-гормонов. Больным в постменопаузе на основании иммуногистохимических данных назначена соответствующая консервативная гормонотерапия.

В первой контрольной группе больных при гистологическом исследовании операционного материала чаще всего опухоли были представлены следующими морфологическими вариантами:

- инфильтрирующая карцинома 3 ст. злокачественности – 11 ( $30,56 \pm 3,6\%$ );
- инфильтрирующая карцинома 2 ст. злокачественности – 4 ( $11,11 \pm 2,8\%$ );
- потоковый инвазивный рак – 1 ( $2,78 \pm 1,4\%$ ) наблюдений.

Во второй контрольной группе опухоли были представлены следующими морфологическими вариантами:

- инфильтрирующая карцинома 3 ст. злокачественности – 10 ( $27,03 \pm 3,8\%$ );
- инфильтрирующая карцинома 2 ст. злокачественности – 15 ( $40,54 \pm 4,5\%$ );
- протоковый инвазивный рак – 5 ( $13,51 \pm 2,4\%$ ) наблюдений.

Анализ возрастного состава, распространенности опухолевого процесса, наличия сопутствующей патологии больных показал, что состав контрольной и исследуемой групп был однородным [3, 12].

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

В соответствии с протоколом настоящего исследования, в схемы комплексного лечения всех пациенток была включена лучевая терапия, которую проводили в отделениях радиологического отдела Донецкого областного противоопухолевого центра. Облучение первичного очага и регионарных областей проводили на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат» в режимах классического фракционирования дозы.

Гормональное лечение проводили в соответствии с современными взглядами и подходами к этой проблеме. Хирургическую или медикаментозную абляцию выполняли пациенткам с сохраненной менструальной функцией и наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов, после чего назначали антиэстрогенные препараты в течение 2-3 лет, с последующим приемом ингибиторов ароматазы или продолжением антиэстрогенов до 5 лет. Антиэстрогены или ингибиторы ароматазы назначали всем пациенткам в постменопаузе, у которых не был изучен гормональный статус опухоли, либо гормональный статус опухоли был положительным. В случаях отсутствия в опухоли рецепторов стероидных гормонов гормональная терапия не проводилась [5, 6, 7].

## **Непосредственные результаты комплексного лечения больных**

Оценка эффекта проведенного лечения проводилась каждые 6 месяцев после окончания неoadьювантной полихимиотерапии.

Традиционно для оценки объективного эффекта химиотерапии использовались общеизвестные критерии комитета экспертов ВОЗ. При этом применялась оценка размеров опухоли и метастазов как производное двух наибольших перпендикулярных размеров. Следует отметить, что инструментальные исследования производились в одном лечебном учреждении (ДОПЦ), с соблюдением принципов преемственности (одной аппаратурой и одними и теми же специалистами). Для измерения линейных размеров опухолей молочной железы использовался медицинский штангенциркуль фирмы McGhan с ценой деления 0,1 мм [3, 9].

После проведения неoadьювантных курсов полихимиотерапии процент осложнений (лейкопения): в группе исследования составила  $3,62 \pm 1,0\%$ , в группе контроля  $3,13 \pm 0,8\%$ .

В исследуемой группе выполнено 130 операций из них: у 18 ( $13,24 \pm 3,5\%$ ) больных выявлен патоморфоз 1 ст, у 33 ( $24,26 \pm 4,9\%$ ) - патоморфоз 2 степени. В 41 ( $30,15 \pm 6,3\%$ ) случаях патоморфоз 3 ст. и у 39 ( $28,68 \pm 5,4\%$ ) патоморфоз 4 ст.

В контрольной группе 1 у 33 ( $91,67\%$ ) оперированных больных 1-ая степень патоморфоза выявлена у 4 ( $11,11 \pm 2,2\%$ ) больных. Патоморфоз 2 степени у 9 ( $25,0 \pm 5,1\%$ ) пациенток. В 10 ( $27,78 \pm 5,2\%$ ) случаях отмечался патоморфоз 3 ст. и у 4 ( $11,11 \pm 2,2\%$ ) - патоморфоз 0 ст.

В второй контрольной группе - прооперированно 37 больных. Патоморфоз 1 ст. диагностирован у 1 ( $16,67 \pm 2,9\%$ ), у 1 ( $16,67 \pm 2,9\%$ ) - патоморфоз 2 степени. В 3 ( $50,00 \pm 5,5\%$ ) случаях отмечался патоморфоз 3 ст. и у 1 ( $16,67 \pm 2,9\%$ ) - патоморфоз 4 ст.

## **Отдаленные результаты лечения больных**

В ходе наблюдения у больных исследуемой группы выявлены следующие варианты продолжения болезни после проведенного лечения: прогрессирование заболевания – в 35 ( $15,84 \pm 3,1\%$ ) наблюдениях, из них у 10 ( $4,52 \pm 1,8\%$ ) больных - метастатические поражения костей. Метастазы в легкие обнаружены у 7-и ( $3,17 \pm 1,1\%$ ) больных через 14,21 месяцев. Метастатическое поражение печени диагностировано при контрольном осмотре у 4-х ( $1,81 \pm 0,5\%$ ) больных спустя 13,41 месяцев. МТС плеврит – у 4-х ( $1,81 \pm 0,4\%$ ) больных через 12,64 месяца, поражение головного мозга - у 2 ( $0,90 \pm 1,2\%$ ) больных в среднем через 7,82 месяцев. Внутрикожные метастазы выявлены у 2-х больных, средний временной интервал составил 7,27 месяцев. Рецидив в

послеоперационный рубец обнаружен у 1 ( $0,45 \pm 1,4\%$ ) больного, при этом среднее значение временного интервала составило 19,5 месяцев. Метастатическое поражение надключичных лимфоузлов выявлено в 1 ( $0,9 \pm 0,2\%$ ) случае, через 3,22 месяцев. Метастазы в контрлатеральные подмышечные лимфатические узлы выявлены у 3 ( $1,36 \pm 1,1\%$ ) пациенток через 14,96 месяцев с момента завершения лечения. Метастаз в большую грудную мышцу – в 1 ( $0,9 \pm 0,2\%$ ) наблюдении спустя 11,74 месяцев после окончания химиолучевого и хирургического лечения.

У больных контрольной группы 1 в процессе динамического наблюдения получены следующие результаты: у 14 ( $21,54 \pm 3,6\%$ ) пациентов выявлено продолжение болезни. У 1 ( $1,54 \pm 1,2\%$ ) больных выявлен метастатический плеврит, при этом средний временной интервал составил 11,40 месяца. Метастазы в кости - у 7-х ( $10,77 \pm 3,3\%$ ) больных через 13,82 месяцев, Метастазы в легкие - у 4-ой ( $6,15 \pm 2,3\%$ ) больной, в среднем, через 10,64 месяца, внутрикожные метастазы - у 1 ( $1,54 \pm 1,2\%$ ) больных, при значении среднего временного интервала 14,2 месяцев. Рецидив в послеоперационный рубец обнаружен у 2 ( $3,45 \pm 1,3\%$ ) больных, в среднем, спустя 11,87 месяцев, метастазы в лимфатические узлы средостения - у 1 ( $1,54 \pm 1,1\%$ ) пациентки через 33,14 месяцев с момента завершения лечения.

У больных контрольной группы 2 в процессе динамического наблюдения получены следующие результаты: у 13 ( $22,41 \pm 3,5\%$ ) пациентов выявлено продолжение болезни. У 2 ( $3,45 \pm 1,5\%$ ) больных выявлен метастатический плеврит, при этом средний временной интервал составил 14,93 месяца. Метастазы в кости - у 4-х ( $6,9 \pm 2,3\%$ ) больных через 20,07 месяцев, Метастазы в печень - у 1-ой ( $1,72 \pm 1,3\%$ ) больной, в среднем, через 2 года, внутрикожные метастазы - у 3 ( $5,17 \pm 1,2\%$ ) больных, при значении среднего временного интервала 13,7 месяцев. Продолженный рост опухоли обнаружен у 2 ( $3,45 \pm 1,3\%$ ) больных, в среднем, спустя 11,87 месяцев, метастазы в головной мозг - у 1 ( $1,72 \pm 1,72\%$ ) пациентки через 16,34 месяцев с момента завершения лечения.

Все пациентки с диагностированным продолжением болезни получили паллиативное симптоматическое лечение.

Рассмотрение случаев продолжения заболевания в зоне послеоперационного рубца выявило следующие результаты: в контрольной группе средний срок метастазирования – 14,2 месяца; в контрольной группе 2 средний срок

метастазирования – 11,87 месяца; в то время как в исследуемой группе средний срок составил 19,5 месяцев.

Медианное значение выживаемости для больных исследуемой группы составило 14,7 месяцев, для больных контрольной группы 1 – 10,7 месяцев, а для больных контрольной группы 2 – 9,6 месяцев

**Обсуждение полученных результатов.** Установлено, что больные, у которых достигнут полный или частичный эффект лечения по шкале RECIST, проживают дольше после проведения селективной внутриартериальной полихимиотерапии. Полный или частичный эффект по шкале RECIST чаще зарегистрирован у больных в исследуемой группе, что позволило достичь у них лучших показателей выживаемости.

Все пациентки с выявленным продолжением болезни получали паллиативное химиолучевое и гормональное лечение.

Средняя продолжительность жизни больных исследуемой группы составила  $3,43 \pm 0,18$  года, в контрольной группе № 1 –  $2,82 \pm 0,3$ , в то время как в контрольной группе №2 –  $1,8 \pm 0,4$ , что значительно превосходит статистические данные отечественных и зарубежных авторов. Показатели общей 3-летней выживаемости больных исследуемой группы составили  $59,9 \pm 4,5\%$ , а 5-летней –  $43,1 \pm 5,5$  мес [10, 11].

В обеих контрольных группах показатели общей 3-х и 5-летней выживаемости были достоверно ниже. В первой  $37,8 \pm 6,6\%$  и  $25,2 \pm 7,0\%$  мес., во второй контрольной группе  $58,0 \pm 6,3\%$  и  $17,9 \pm 8,4\%$  мес., соответственно.

#### Список литературы:

1. Рак в Україні, 2010-2011. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Під редакцією С.О. Шалімова // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – Киев, 2012. – № 13. – 51 с.
2. Седаков І.Є. Морфологічні критерії діагностики, оцінка ефективності і прогноз при комбінованому лікуванні місцево-поширеного первинно-неоперабельного раку молочної залози / І.Є. Седаков // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т. 7, № 3. – С. 133 – 137.
3. Седаков І.Є. Селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія в комплексному лікуванні первинно-неоперабельного раку молочної залози: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д.мед.н.: спец. 14.01.07 „онкологія” / І.Є. Седаков. – Донецьк, 2004. – 42 с.

4. Hortobagyi G.N., Kaufmann M., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-9.
5. Haagensen C., Stout A. Carcinoma of the breast: criteria of operability. *Ann. Surg.*, 1943, 118, 1032–1052.
6. Kuerer H. M., Schwartz G.F., Lange A.K., Topham A.K. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIb and III). A surgical perspective. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1995, 4,4, 657–669.
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – Санкт-Петербург, 2006. – 350 с.
8. Fornasiero A., Ghiotto C., Daniele O., Favaretto A.G., D'Amanzo P., Ziade A. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma // *Tumori*. -2001. -Vol. 87, N 4. P. 223-228.
9. Therasse P. et al. (2003). Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24(24). – 3927-3932.\
10. Fourquet A., Campana F., Scholl S. et al. Primary chemotherapy or primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors // *International Congress of Radiation Oncology* 1993. June 21-25. Kyoto, 1993. -P. 112.
11. Haagensen C., Stout A.P. Carcinoma of the breast. I Results of treatment // *Ann. Surg.*- 1942.- Vol.116. -P. 801 - 815.
12. Сравнительная оценка двух режимов выведения противоопухолевых препаратов по схеме CMF при диссеминированном раке молочной железы / Д.Б. Корман, В.А. Снимщиков, Л.Б. Доброскок [и др.] // *Советская медицина*. – 1991. – № 3. – С. 14 – 15.

## References

1. Cancer in Ukraine, 2010-2011. *Zahvoryvanist, smertnist, pokozniki diialnosti oncologichnoi slyzbi / Pid redakcieu S.O. Shalimova // Buleten nacionalnogo cancer-reestr Ukraine*. – Kiev, 2012. – № 13. – 51 p.

2. Siedakov I.E. Morphologichni kriterii diagnostiki, oценка effektivnosti I prognoz pri kombinovanomy likyvanni miscevo-poshirenogo pervinno- neoperabelnogo raky molochnoi zalozi / Siedakov I.E.// Ukr. med. almanach. – 2004. – T. 7, № 3. – C. 133 – 137.
3. Siedakov I.E. Selektivna vnutrishn'oarterialna polihimioterapiya v kompleksnomu likuvanni pervinno-neoperabelnogoraku molochnoi zalozi: avtoref. dis. na zdobuttya nauk. stupenya d.med.n.: spec. 14.01.07 „onkologiya” / I.E. Siedakov– Doneck, 2004. – 42 s.
4. Hortobagyi G.N., Kaufmann M., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-9.
5. Haagensen C., Stout A. Carcinoma of the breast: criteria of operability. *Ann. Surg.*, 1943, 118, 1032–1052.
6. Kuerer H. M., Schwartz G.F., Lange A.K., Topham A.K. Breast conservation following induction chemotherapy for locally advanced carcinoma of the breast (stages IIB and III). A surgical perspective. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1995, 4,4, 657–669.
7. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Klecel A.E. Neinvazivnie I invazivnie opyholi molochnoi zelezi. – St. Petersburg, 2006. – 350 c.
8. Fornasiero A., Ghiotto C., Daniele O., Favaretto A.G., D'Amanzo P., Ziade A. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma // *Tumori*. -2001. -Vol. 87, N 4. P. 223-228.
9. Therasse P. et al. (2003). Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24(24). – 3927-3932.\
10. Fourquet A., Campana F., Scholl S. et al. Primary chemotherapy or primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors // *International Congress of Radiation Oncology 1993*. June 21-25. Kyoto, 1993. -P. 112.
11. Haagensen C., Stout A.P. Carcinoma of the breast. I Results of treatment // *Ann. Surg.*- 1942.- Vol.116. -P. 801 - 815.
12. Sravnitelnaia oценка dvyh rezimov vvvedenia protivoppyholevikh preparatov po sheme CMF pri dessiminirovanom rake molochnoi zelezi / D.B. Korman, V.A. Snimshikov, L.B. Dobroskok // *Soviet medicine*. – 1991. – № 3. – C. 14 – 15