

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

ЛЮБОТА РОМАН ВІКТОРОВИЧ

УДК 618.19-006.6-085.277.3:[616.12-008.331.1+616-056.52+616.379-008.64

**ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМНОГО ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Чешук Валерій Євгенович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
професор кафедри онкології

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

кандидат медичних наук
Пономарьова Ольга Володимирівна,
Інститут експериментальної патології, онкології
і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України,
науковий співробітник відділу моніторингу
пухлинного росту та дизайну терапії

Захист відбудеться «15» березня 2017 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

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

Автореферат розісланий «14» лютого 2017 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак молочної залози (РМЗ) – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань серед жінок. За даними GLOBOCAN (Ferlay J. et al., 2013), у 2012 р. захворюваність на РМЗ склала 43,1 на 100 тис. жіночого населення, зареєстровано більше 1,67 млн нових випадків та 522 тис. смертей, що відповідно складає 25 % та 14,3 % усіх злякисних новоутворень у жінок. Згідно з даними Національного канцерреєстру, у 2012 р. в Україні захворюваність (стандартизований показник, світовий стандарт) на РМЗ склала 42,6 на 100 тис., зареєстровано 17746 нових випадків захворювання та 7880 смертей, що відповідно складає 19,5 та 20,0 % серед злякисних новоутворень (Щепотін І. Б., Федоренко З. П. та співавт., 2014). Щорічна захворюваність (світовий стандарт) на РМЗ збільшилась з 37,8 випадків у 2000 р. (Шалімов С. О., Федоренко З. П. та співавт., 2002) до 42,8 випадків у 2013 р. Втім смертність (світовий стандарт) від РМЗ має певну тенденцію до зниження – з 17,9 у 2000 р. до 16,8 на 100 тис. жіночої популяції у 2013 р. (Колеснік О. О., Федоренко З. П. та співавт., 2015). Станом на 2012 р. в Україні на обліку з приводу РМЗ перебувало 157722 жінок. Незважаючи на успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні раку молочної залози, смертність від цієї патології залишається високою. Розробка нових та оптимізація існуючих методів діагностики та лікування є перспективним напрямом сучасної онкології.

У 2005 р. Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation, IDF) визнала метаболічний синдром (МС) однією з головних проблем сучасної медицини, оскільки він підвищує загальну смертність населення. Розповсюдження МС досягло масштабів пандемії (The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006). В економічно розвинених країнах МС діагностують у 25–35 % населення, цей показник збільшується з віком та складає 42–43,5 % серед населення віком понад 60 років (Hildrum B. et al., 2007; Stebbing J. et al., 2012).

Низкою епідеміологічних, експериментальних та клінічних досліджень доведено, що метаболічні порушення, які асоційовані з МС, підвищують ризик виникнення та погіршують клінічний перебіг РМЗ. Так, у хворих з МС зареєстровано зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, збільшення частоти післяопераційних ускладнень та зниження показників загальної та безрецидивної виживаності (Esposito K. et al., 2012, 2013; Stebbing J. et al., 2012). Крім того, деякі лікарські засоби, які використовують у системній протипухлинній терапії РМЗ, поглиблюють інсулінорезистентність – основну патогенетичну ланку МС. Зокрема, дексаметазон, який зазвичай використовують при хіміотерапії РМЗ, спричиняє гіперглікемію, а прийом тамоксифену у пацієток з надлишковою вагою в менопаузі призводить до зниження чутливості до інсуліну майже у 7 разів та збільшення частоти цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) порівняно з жінками, які його не приймають (Johansson H. et al., 2008; Lipscombe L. et al., 2012).

Таким чином, адекватна корекція МС взагалі і інсулінорезистентності, зокрема, у хворих на РМЗ з МС, може бути перспективним шляхом покращення прогнозу перебігу захворювання та підвищення ефективності лікування порівняно із стандартизованими підходами до лікування. Визначення тактики лікування хворих на РМЗ має теоретичне і практичне значення для індивідуалізації та персоналізації медикаментозної терапії хворих.

Вагомість проблеми обумовлена також високою питомою вагою осіб працездатного віку як серед хворих на РМЗ, так і серед померлих, що має важливе соціально-економічне значення для України. Означене спонукає до необхідності всебічного вивчення причинно-наслідкових механізмів впливу інсулінорезистентності на канцерогенез РМЗ та визначення тактики ефективного лікування хворих з МС з урахуванням даних механізмів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана за планом НДР кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Застосування мастектомій з одномоментним ендопротезуванням або реконструкцією в комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози» (державний реєстраційний номер 0108U000796, 2009–2011 рр.); «Аналіз результатів хірургічного лікування хворих на первинно-метастатичний рак молочної залози в складі паліативної терапії» (державний реєстраційний номер 0112U001415, 2012–2014 рр.), у яких автор виконував індивідуальне завдання «Розробити методики підвищення ефективності системної протипухлинної терапії хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом».

Мета дослідження. Покращення результатів неоад'ювантної системної протипухлинної терапії (НСПТ) хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом шляхом призначення метформіну для корекції інсулінорезистентності – його основної патогенетичної ланки.

Завдання дослідження:

1. Оцінити доцільність призначення бігуанідів (метформіну) у хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом, які отримують НСПТ.
2. Дослідити вплив метформіну на клінічну та морфологічну ефективність передопераційної системної терапії хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом.
3. Вивчити частоту виконання органозберігаючих (у тому числі онкопластичних) хірургічних втручань, як сурогатних показників ефективності передопераційної системної терапії хворих на рак молочної залози.
4. Обґрунтувати та розробити алгоритм оптимізації системного лікування хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом.
5. Визначити вплив комбінації неоад'ювантної системної протипухлинної терапії з метформіном на показники загальної та безрецидивної виживаності хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом.

Об'єкт дослідження: метаболічні порушення, асоційовані з метаболічним синдромом, у хворих на рак молочної залози.

Предмет дослідження: оцінка доцільності призначення бігуанідів у хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом для підвищення ефективності неoad'ювантної протипухлинної системної терапії.

Методи дослідження: клінічні, рентгенологічні, сонографічні, біохімічні, лабораторні, цитологічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна. Вперше на підставі комплексного аналізу результатів встановлено, що призначення метформіну у хворих на РМЗ з МС сприяє підвищенню клінічної та морфологічної ефективності неoad'ювантної системної протипухлинної терапії. Виявлено, що у хворих на РМЗ з МС, яким призначали метформін, достовірно частіше виконували органозберігаючі хірургічні втручання. Розроблено та науково обґрунтовано алгоритм діагностики та лікування РМЗ у пацієток з МС.

Проведено теоретичне узагальнення сучасних наукових даних про вплив метаболічних порушень, які характерні для метаболічного синдрому, на канцерогенез РМЗ. Розроблена комплексна (інтегральна) схема механізмів впливу молекулярних порушень, асоційованих з метаболічним синдромом, на канцерогенез РМЗ. Визначено, що провідну роль у канцерогенезі відіграють: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія, дисліпідемія та хронічне субклінічне запалення. Канцерогенна дія цих факторів реалізується завдяки здатності жирової тканини молочних залоз підвищувати локальну концентрацію естрогенів шляхом периферичної ароматизації андрогенів, мітогенному впливу інсуліну та інсуліноподібних факторів росту (IGF) на епітелій молочних залоз, а також виконувати ауто-, пара- і ендокринну регуляцію шляхом секреції великої кількості біологічно активних речовин.

Практичне значення. Наведені в роботі дані є основою для інтегральної оцінки та поглибленого розуміння негативного впливу метаболічних порушень, асоційованих з метаболічним синдромом, на канцерогенез і можуть бути критеріями агресивного перебігу РМЗ та факторами несприятливого прогнозу.

Корекція метаболічних порушень, спричинених МС, нівелює їх негативний вплив на канцерогенез РМЗ та прогноз перебігу захворювання, що дозволяє індивідуалізувати та персоналізувати тактику лікування хворих на РМЗ з МС і покращити його результати. Так, застосування неoad'ювантної системної протипухлинної терапії в комбінації з метформіном сприяє збільшенню кількості випадків об'єктивної клінічної (повна регресія+часткова регресія) та морфологічної (лікувальний патоморфоз IV та V ступеня) відповіді пухлини на проведену цитостатичну терапію РМЗ у хворих з МС та частоти виконання органозберігаючих хірургічних втручань.

Розроблені алгоритми допоможуть у виборі тактики діагностики та лікування з позицій персоналізації та індивідуалізації у хворих на рак молочної залози з МС. Матеріали можуть бути використані в роботі відділень онкомамології та хіміотерапії лікувально-профілактичних закладів, у навчальних програмах з онкології та ендокринології у вищих навчальних медичних закладах, курсах підвищення кваліфікації і тематичного удосконалення закладів післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом з науковим керівником здобувач визначив тему дисертаційної роботи. Особисто зібрав та проаналізував наукову літературу за темою; виконав патентно-інформаційний пошук. Запропонував, розробив, апробував та впроваджував у практику спосіб оптимізації передопераційної системної протипухлинної терапії хворих на РМЗ з МС. Сформував групи пацієнток, проводив їх клінічне обстеження, комплексне лікування та диспансерне спостереження; порівняв клінічні дані, проаналізував отримані результати та визначив ефективність лікування хворих на РМЗ з МС. Провів статистичну обробку і теоретичне узагальнення результатів клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних досліджень. Самостійно написав усі розділи дисертації та підготував до друку наукові праці, сформулював основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації.

У роботах, написаних у співавторстві, реалізовано наукові ідеї здобувача.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертації оприлюднені та обговорені на: міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (Київ, 2011), III науково-практичному семінарі студентів та молодих вчених, присвяченому Всесвітньому дню боротьби з раком (Київ, 2011), IV(66) Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2012), конференції молодих вчених «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень» (Київ, 2012), міжнародних конгресах: 5th IMPAKT Breast Cancer Conference (Brussels, 2013), 17th ECCO-38th ESMO–32ndESTRO European Cancer Congress (Amsterdam, 2013), науково-практичній конференції «Мінімальна залишкова хвороба при солідних пухлинах» (Київ, 2015), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), ESMO 2016 Congress (Copenhagen, 2016).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в практику хірургічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру; використовується в навчальному процесі НМУ імені О. О. Богомольця та курсах підвищення кваліфікації і тематичного удосконалення «Клінічна мамологія».

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових статей (8 – у провідних фахових журналах, рекомендованих ДАК України, 3 – в іноземних); 9 – тези з'їздів, конгресів та конференцій; підготовлено керівництво для лікарів; одержано патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 133 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 124 джерела (18 кирилицею та 106 латиницею); ілюстрована 38 таблицями, 36 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було залучено 72 пацієнтки віком 31–77 років, середній вік (58 ± 1) з РМЗ II–III стадії, які перебували на лікуванні в клініці кафедри онкології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця на базі Київського міського клінічного онкологічного центру у 2010–2014 рр. Усі хворі брали участь у дослідженні добровільно, що засвідчували підписанням інформованої згоди, схваленої на засіданні комісії з питань етики НМУ ім. О. О. Богомольця.

Розподіл пацієнтів по групах здійснено методом простої рандомізації на основі таблиці випадкових чисел, отриманих за програмою генерації випадкових чисел, вбудованої в пакет аналізу для програми MS Excel. У хворих на момент постановки діагнозу оцінювали вік, менструальну функцію, розмір, гістологічний тип, ступінь диференціювання, молекулярний підтип та проліферативну активність пухлини, а також наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (РЛВ).

Розмір пухлини оцінювали за мамограмами до початку системного протипухлинного лікування шляхом вимірювання її максимального діаметра, а розмір резидуальної пухлини – після завершення неoad'ювантної терапії. Відсутність менструацій у хворих протягом 1 року до встановлення діагнозу розцінювали як менопаузу. Гістологічний тип та ступінь диференціювання пухлини оцінювали згідно з національними стандартами, які узгоджуються з рекомендаціями провідних міжнародних організацій.

Клінічний ефект лікування оцінювали за критеріями RECIST v 1.1. Лікувальний патоморфоз визначали за критеріями Miller I. та Payne S. (2003): I ступінь – малопомітні зміни окремих пухлинних клітин, але без зменшення їх кількості; II ступінь – незначне ($< 30\%$) зменшення інвазивних пухлинних клітин, але в цілому їх кількість залишається високою; III ступінь – помірне зменшення кількості пухлинних клітин (до 90%); IV ступінь – виражене (суттєве) зникнення інвазивних клітин, а виявляються лише широко розсіяні невеликі «гнізда» клітин; V ступінь – немає інвазивних клітин у серійних гістологічних зрізах з ділянок, де раніше визначалась пухлина.

Для оцінки метастатичного ураження РЛВ до операції використовували цитологічний метод визначення клітин залозистого раку в отриманому під час пункційної тонкоголкової аспіраційної біопсії лімфатичних вузлів матеріалі, а після хірургічного втручання – з післяопераційного матеріалу макроскопічно відбирали 10 підозрілих на наявність метастазів лімфатичних вузлів, з яких готували патогістологічні препарати та оцінювали мікроскопічно. Інтерпретацію результатів імуногістохімічної реакції проводили з використанням якісної оцінки ядерної реакції: негативна «-», слабо позитивна «+», помірно позитивна «++», виражено позитивна «+++» та кількісної системи оцінки реакції (у відсотках) забарвлених пухлинних клітин.

При оцінці експресії HER2/neu відмічали вираженість забарвлення цитоплазматичної мембрани: реакція «-», «+» – відсутність гіперекспресії, реакція «+++» – гіперекспресія. Наявність гіперекспресії HER2/neu у випадках реакції «++» оцінювали за допомогою методу гібридизації *in situ* з використанням мітки FISH (флуоресцентна гібридизація *in situ*).

Проліферативну активність пухлини визначали як відсоток Ki-67 позитивних клітин від загальної кількості клітин: низька – при значенні Ki-67 ≤ 20 %, помірною – Ki-67 21–40 % та високою – Ki-67 ≥ 41 %. Для оцінки розповсюдження процесу проводили: рентгенографію органів грудної порожнини у 2 проекціях, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, а за наявності показань – комп'ютерну томографію, УЗД органів малого таза та заочеревинного простору, радіоізотопні обстеження. Стадію пухлинного процесу визначали за Міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 6-те вид., 2002 р.). Молекулярні підтипи РМЗ визначали за результатами імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів до естрогенів (ER), прогестеронів (PR), HER2/neu та Ki-67 клітинами пухлини із застосуванням відповідних моноклональних антитіл за рекомендаціями European Society of Medical Oncology (ESMO, 2010–2013 pp.).

Усім хворим, поряд з дослідженнями, регламентованими стандартами діагностики та лікування РМЗ, проводили дослідження, спрямовані на виявлення МС, згідно з критеріями IDF (2005 р.).

Після рандомізації хворим проводили НСПТ з призначенням 4 циклів антрациклінвісних програм. Частині пацієток у менопаузі з Luminal A та Luminal B молекулярними підтипами РМЗ призначали гормонотерапію інгібіторами ароматази третьої генерації (летрозол 2,5 мг/добу) протягом 16 тижнів. З метою корекції метаболічних порушень, спричинених МС, хворим з основної групи призначали метформін по 500 мг за 30 хв до їди тричі на добу. Пацієткам на ЦД 2 типу з основної групи проводили комбіновану терапію, яка обов'язково включала метформін. Хворим на ЦД 2 з контрольної групи для корекції гіперглікемії призначали інші (крім метформіну) гіпоглікемічні лікарські засоби. Усім хворим на ЦД 2 проводили контроль ефективності лікування за рівнем глікованого гемоглобіну.

Ефективність передопераційної системної терапії оцінювали за критеріями RECIST v 1.1. У разі виявлення клінічно повної регресії після 2-го чи 3-го курсу НСПТ хворим проводили рентгенологічний та сонографічний контроль ефективності лікування (мамографія і УЗД молочної залози та регіонарних лімфатичних вузлів). Після підтвердження відсутності усіх таргетних вимірювальних вогнищ та регресії усіх лімфатичних вузлів ≤ 10 мм, пацієткам виконували хірургічне лікування з подальшим морфологічним визначенням відповіді пухлини на системну передопераційну терапію.

Залежно від ефективності лікування хворим призначали подальше лікування згідно з розробленим алгоритмом. За повної або часткової регресії і відсутності протипоказань до органозберігаючої операції – проводили хірургічне втручання в обсязі ламп- або квадрантектомії.

Пацієнткам зі стабілізацією чи прогресуванням пухлинного процесу при резектабельних пухлинах, а також хворих з повною або частковою регресією за наявності протипоказань до органозберігаючої операції, виконували мастектомію. За умови стабілізації або прогресування пухлини у хворих з нерезектабельним РМЗ проводили повторну трепан-біопсію з подальшою корекцією системної протипухлинної терапії або призначали передопераційний курс променевої терапії за радикальною програмою (молочна залоза: разова вогнищева доза (РВД) – 2 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) 45–50 Гр; пахвинні лімфатичні вузли: РВД – 2 Гр, СВД – 40 Гр; парастернальна та надключична ділянки: РВД – 2 Гр, СВД – 45 Гр). У всіх випадках, окрім прогресування, хворим після консервативного лікування виконували хірургічне втручання. У разі прогресування захворювання після корекції лікування або за наявності протипоказань до подальшого спеціального лікування, хворим була показана паліативна та/або симптоматична терапія. Ад'ювантну терапію призначали згідно з національними стандартами діагностики та лікування РМЗ, враховуючи результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження післяопераційного матеріалу.

Статистичну достовірність відмінностей між досліджуваними показниками оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та аналізу таблиць спряженості типу 2xK. Відмінності вважали статистично достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Для оцінки показників загальної та безрецидивної виживаності хворих використовували метод аналізу кривих виживаності Каплана – Майєра. Одержані результати піддавали статистичній обробці з використанням пакета програм STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті рандомізації усіх хворих ($n=72$) на РМЗ з МС залежно від призначення метформіну під час проведення НСПТ розподілили на 2 групи: контрольну та основну. В контрольну групу включили пацієток ($n=36$) з МС, хворих на РМЗ, які не приймали метформін під час НСПТ, а в основну – хворих ($n=36$) на РМЗ з МС, які приймали метформін одночасно з НСПТ.

Розподіл хворих, з урахуванням клініко-біологічних характеристик та результатів однофакторного аналізу статистичної достовірності відмінностей між групами, наведено в таблиці 1. Середній вік хворих на момент виявлення РМЗ в контрольній групі складав ($58,3 \pm 1,2$) років (46–77 років) та медіаною і модою 57 і 51 рік відповідно; в основній групі – ($57,9 \pm 1,4$) років (31–74 років), медіана і мода – 57,5 та 57 років відповідно: в основній групі достовірно більше на 20 % ($p < 0,05$) хворих віком 51–60 років порівняно з контрольною групою (64 проти 84 %). За розміром пухлини, статусом менструальної функції та регіонарних лімфовузлів, стадією, ступенем диференціювання пухлини, молекулярним типом РМЗ і видом НСПТ при проведенні однофакторного аналізу статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про рівномірний розподіл хворих у групах за вказаними вище ознаками.

Таблиця 1

Розподіл хворих за клініко-біологічними характеристиками

Клініко-біологічні фактори	Група хворих			
	основна		контрольна	
	n	%	n	%
Вік на момент постановки діагнозу, років				
До 50	3	8,0	7	19,0
51–69	30*	84,0	23*	64,0
≥ 70	3	8,0	6	17,0
Статус менструальної функції				
Збережена	5	14,0	7	19,0
Менопауза	31	86,0	29	81,0
Розмір пухлини, см				
До 2	3	8,0	2	5,5
2–5	20	56,0	24	67,0
> 5	13	36,0	10	27,5
Статус регіонарних лімфовузлів				
Метастазів у ЛВ немає	5	14,0	4	11,0
Метастази в ЛВ	31	86,0	32	89,0
Стадія захворювання				
II стадія (T _{1s} N ₁ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀ , T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀)	16	44,0	19	53,0
III стадія (T _{1s} N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₂ M ₀ , T ₄ N ₀ M ₀ , T ₄ N ₁ M ₀ , T ₄ N ₂ M ₀)	20	56,0	17	47,0
Ступінь диференціювання				
G1	1	3,0	1	3,0
G2	29	80,0	32	89,0
G3,G4	6	17,0	3	8,0
Гістологічний тип				
Протоковий	31	86,0	34	94,0
Дольковий	5	14,0	1	3,0
Змішаний (дольково-протоковий)	0	0,0	1	3,0
Молекулярний тип				
Luminal A	4	11,0	3	8,0
Luminal B HER2-негативний	18	50,0	22	61,0
Luminal B HER2-позитивний	3	8,0	2	6,0
HER2+	2	6,0	4	11,0
Basal-like (Triple negative)	9	25,0	5	14,0
Розподіл хворих залежно від виду НСПТ				
Гормонотерапія	7	19,0	6	17,0
Поліхіміотерапія	29	81,0	30	83,0

Примітка. * – відмінності між групами статистично достовірні при $p < 0,05$.

Відмінності за наявністю супутньої патології, яка є компонентами метаболічного синдрому, між групами статистично не достовірні, що свідчить про рівномірний розподіл хворих у групах за даним критерієм (табл. 2).

Таблиця 2

Наявність окремих компонентів МС у хворих на рак молочної залози*

Група хворих	Супутні захворювання, n (%)					
	артеріальна гіпертензія	ожиріння, ступінь			дисліпідемія	ЦД 2
		I	II	III		
Основна	20 (55,6)	25 (69,5)	7 (19,5)	4 (11,0)	30 (83,0)	8 (22,0)
Контрольна	19 (52,7)	25 (69,5)	8 (22,0)	3 (8,5)	31 (86,0)	9 (25,0)

Примітка. * – відмінності між групами статистично не достовірні при $p < 0,05$.

У таблиці 3 наведено результати клінічного обстеження хворих до та після проведення НСПТ. Рівень артеріального тиску, зріст, маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) в обох групах до та після лікування суттєво не змінились.

Таблиця 3

Результати клінічного обстеження хворих

Клінічні показники	Група хворих			
	основна		контрольна	
	до лікування	після НСПТ	до лікування	після НСПТ
Рівень артеріального тиску (мм рт.ст.)				
Систолічний	148,0 ± 3,0	145,0 ± 4,0	145,0 ± 3,0	141,0 ± 2,0
Діастолічний	92,0 ± 1,0	90,0 ± 2,0	89,0 ± 2,0	88,0 ± 3,0
Антропометричні показники				
Зріст (см)	163,1 ± 1,0	163,1 ± 1,0	158,4 ± 1,2	158,4 ± 1,2
Маса тіла (кг)	86,9 ± 2,0	85,6 ± 2,7	81,4 ± 2,0	80,6 ± 2,2
Індекс маси тіла (кг/м ²)	32,8 ± 0,8	32,2 ± 1,5	31,9 ± 0,8	31,9 ± 0,7

Після проведення НСПТ в комбінації з метформіном у хворих спостерігали зниження глікемії натще ($5,6 \pm 0,3$) ммоль/л в середньому на 14,0 % від вихідного рівня ($6,5 \pm 0,5$), тоді як у хворих з контрольної групи цей показник склав лише 6,0 % – з ($6,3 \pm 0,3$) до ($5,9 \pm 0,4$) ммоль/л. Також у хворих з основної групи після лікування зафіксовано зменшення концентрації тригліцеридів у сироватці крові на 18,0 % – з ($1,78 \pm 0,14$) до ($1,46 \pm 0,18$) ммоль/л, а у хворих, які не отримували метформін, рівень тригліцеридів майже не змінився (знизився на 1,0 %). Концентрація холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в сироватці крові в групах до та після лікування не змінилась.

Вміст фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) в сироватці крові під впливом НСПТ збільшився на 27,0 % в контрольній та на 26,0 % – в основній групах, що свідчить про пригнічення цитостатиками фолікулярного апарату яєчників. Середні показники результатів лабораторних досліджень (концентрація глюкози, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ, ФСГ та ЛГ в сироватці крові) на момент встановлення діагнозу та після НСПТ наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Результати лабораторного обстеження хворих

Лабораторні показники	Група хворих			
	основна		контрольна	
	до лікування	після НСПТ	до лікування	після НСПТ
Глікемія натще (ммоль/л)	6,5 ± 0,5	5,6 ± 0,3	6,3 ± 0,3	5,9 ± 0,4
Тригліцериди (ммоль/л)	1,78 ± 0,14	1,46 ± 0,18	1,89 ± 0,21	1,87 ± 0,36
Холестерин ЛПВЩ (ммоль/л)	1,42 ± 0,1	1,48 ± 0,08	1,53 ± 0,11	1,53 ± 0,28
ФСГ (МОд/л)	45,5 ± 5,8	47,5 ± 8,0	41 ± 5,3	45 ± 3,4
ЛГ (МОд/л)	26,6 ± 3,1	24 ± 4,1	26,9 ± 3,4	28,7 ± 3,5

Після хірургічного втручання, через відсутність життєздатних клітин резидуальної пухлини, визначити ступінь диференціювання пухлини, гістологічний тип, індекс проліферації клітин пухлини та експресію ER, PR і Her2/neu пухлини не вдалося у 2 (6,0 %) пацієток з контрольної та у 9 (25,0 %) пацієнтів з основної групи. Також ці показники не визначали у 3 хворих з контрольної та у 2 з основної групи, які внаслідок прогресування захворювання отримували паліативну та симптоматичну терапію.

Відмінності за рівнем експресії ER в обох групах статистично не достовірні, що свідчить про рівнозначний розподіл хворих у групах за цією ознакою. Після проведення НСПТ у контрольній групі зменшилась кількість хворих з негативною або низькою (0–10 %) експресією ER з 31,0 до 13,0 % та в обох групах збільшилась кількість пацієток з вираженою експресією ER (67–100 %) з 53,0 до 68,0 % у контрольній групі та з 50,0 до 64,0 % – в основній.

В основній групі до початку лікування кількість хворих, у пухлинах яких експресія PR складала 67–100 %, достовірно менша порівняно з контрольною групою (19,5 проти 33,0 % відповідно). Після передопераційного лікування виявлено статистично значущі відмінності у пацієток обох груп в експресії PR клітинами пухлини на рівні 0–10 % та 11–33 %. Експресія PR на рівні 0–10 % у контрольній групі склала 32,0 проти 56,0 % та при рівні 11–33 % – 39,0 проти 12,0 % відповідно. Після НСПТ у контрольній групі зафіксовано збільшення кількості хворих з експресією PR клітинами пухлини на рівні 11–33 % з 5,5 до 39,0 % та зменшення кількості пацієток з пухлинами, клітини яких мали 0–10 % PR з 56,0 до 32,0 % випадків.

Розподіл хворих у групах залежно від кількісної оцінки експресії ER, PR, Her2/neu та індексу проліферації клітин пухлини наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

Розподіл хворих залежно від експресії ER, PR, Her2/neu та Ki-67

Рівень експресії	Група хворих, n (%)			
	основна		контрольна	
	до лікування	після НСПТ	до лікування	після НСПТ
Експресія рецепторів до естрогенів (ER)				
0–10	13 (36,0)	6 (24,0)	11 (31,0) ¹	4 (13,0) ¹
11–33	3 (8,0)	1 (4,0)	3 (8,0)	4 (13,0)
34–66	2 (6,0)	2 (8,0)	3 (8,0)	2 (6,0)
67–100	18 (50,0) ¹	16 (64,0) ¹	19 (53,0) ¹	21 (68,0) ¹
Експресія рецепторів до прогестерону (PR)				
0–10	21 (58,0)	14 (56,0) ²	20 (56,0) ¹	10 (32,0) ^{1,2}
11–33	3 (8,5)	3 (12,0) ²	2 (5,5) ¹	12 (39,0) ^{1,2}
34–66	5 (15,0)	5 (20,0)	2 (5,5)	2 (6,0)
67–100	7 (19,5) ²	3 (12,0)	12 (33,0) ²	7 (23,0)
Експресія Her2/neu ³				
Гіперекспресія	5 (14,0)	2 (8,0)	6 (17,0)	5 (16,0)
Відсутність гіперекспресії	31 (86,0)	23 (92,0)	30 (83,0)	26 (84,0)
Індекс проліферації клітин пухлини (Ki-67)				
≤ 20	12 (33,5) ¹	15 (60,0) ^{1,2}	10 (28,0) ¹	14 (45,0) ^{1,2}
21–39	13 (36,0) ²	6 (24,0) ²	18 (50,0) ²	14 (45,0) ²
≥ 40	11 (30,5) ¹	4 (16,0) ¹	8 (22,0)	3 (10,0)

Примітки:

1. відмінності всередині групи статистично достовірні при $p < 0,05$;
2. відмінності між групами статистично достовірні при $p < 0,05$;
3. відмінності між групами та всередині групи статистично не достовірні при $p < 0,05$.

При статистичному аналізі розподілу хворих за експресією Her2/neu клітинами пухлини, достовірних відмінностей між групами, а також в самих групах, не виявлено. Це свідчить, що передопераційна терапія (незалежно від призначення бігуанідів) не впливає на експресію Her2/neu клітинами РМЗ.

До початку лікування у 50,0 % хворих з контрольної групи індекс проліферації клітин пухлини (Ki-67) складав 21–39 % проти 36,0 % у пацієнток з основної групи. Таку закономірність рівня Ki-67 спостерігали і після передопераційної терапії – 45,0 % у контрольній проти 24,0 % в основній групі. За результатами статистичного аналізу виявлено, що описані вище відмінності між групами статистично достовірні.

Після проведеного лікування збільшилась кількість хворих, пухлини яких мали Ki-67 $\leq 20,0\%$, з 28,0 до 45,0 % у контрольній та з 33,5 до 60,0 % в основній групі. Внаслідок НСПТ спостерігали наступні статистично достовірні зміни мітотичної активності клітин пухлини: збільшилась кількість хворих з низьким індексом проліферації (Ki-67 $\leq 20,0\%$) на 17,0 % у контрольній (з 28,0 до 45,0 %) та на 26,5 % в основній групі (з 33,5 до 60,0 %); зменшилась на 14,5 % (з 30,5 до 16,0 %) кількість хворих на РМЗ з МС, які отримували метформін, у пухлинах яких виявлено Ki-67 на рівні $\geq 40,0\%$.

Розподіл хворих за молекулярним типом пухлини наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Розподіл хворих за молекулярним типом пухлини

Молекулярний тип пухлини	Група хворих, n (%)			
	основна		контрольна	
	до лікування	після НСПТ	до лікування	після НСПТ
Luminal A	4 (11,0)*	8 (32,0)*	3 (8,0)*	8 (26,0)*
Luminal B HER2-негативний	18 (50,0)*	9 (36,0)*	22 (61,0)	15 (48,0)
Luminal B HER2-позитивний	3 (8,0)	2 (8,0)	2 (6,0)	3 (10,0)
HER2+	2 (6,0)	1 (4,0)	4 (11,0)	2 (6,0)
Basal-like (Triple negative)	9 (25,0)	5 (20,0)	5 (14,0)	3 (10,0)

Примітка. * – відмінності всередині групи статистично достовірні при $p < 0,05$.

Статистично значущих відмінностей за молекулярним типом РМЗ між групами не виявлено, що свідчить про рівномірний розподіл пацієнток у групах за даним критерієм. У контрольній групі після НСПТ збільшилась кількість хворих з прогностично найбільш сприятливим Luminal A молекулярним типом РМЗ на 18,0 % (з 8,0 до 26,0 %), а в основній – на 21,0 % (з 11,0 до 32,0 %). В обох групах зменшилась кількість хворих з Luminal B HER2-негативним РМЗ на 13,0 % у контрольній (з 61,0 до 48,0 %) та на 14,0 % – в основній (з 50,0 до 36,0 %) групах порівняно з виявленими до початку лікування.

Ефективність проведеної НСПТ оцінювали за клініко-рентгенологічними (RECIST v. 1.1), морфологічними (Miller I. та Payne S.) та молекулярними змінами пухлини (табл. 7). У хворих з основної групи достовірно частіше спостерігали повну регресію пухлини порівняно з контрольною – 27,5 проти 6,0 % відповідно, а клінічно значущий ефект терапії (ЧР+ПР) досягнуто у 77,5 % пацієнток, які приймали метформін, проти 25,0 % у контрольній групі. У 53,0 % хворих, які не приймали метформін, спостерігали стабілізацію процесу, а у 22,0 % з контрольної та у 5,5 % хворих з основної групи виявлено прогресування захворювання на фоні індуктивної цитостатичної терапії.

Таблиця 7

Розподіл хворих залежно від ефективності проведеної НСПТ РМЗ

Ефект лікування	Група хворих			
	основна		контрольна	
	п	%	п	%
Клінічна ефективність (за RECIST критеріями)				
Повна регресія (ПР)	10*	27,5	2*	6,0
Часткова регресія (ЧР)	18*	50,0	7*	19,0
Стабілізація процесу (СП)	6*	17,0	19*	53,0
Прогресування захворювання (ПЗ)	2*	5,5	8*	22,0
Лікувальний патоморфоз (за Miller I. та Payne S., 2003), ступінь				
I	4	12,0	5	15,0
II	10*	29,0	18*	55,0
III	8	23,5	6	18,0
IV	3	9,0	2	6,0
V	9*	26,5	2*	6,0
Зміна індексу проліферації клітин резидуальної пухлини (Ki-67)				
Зменшення більш ніж на 50 %	8	32,0	10	33,0
Зменшення менш ніж на 50 %	8	32,0	12	38,0
Без змін або збільшення	9	36,0	9	29,0

Примітка. * – відмінності між групами статистично достовірні при $p < 0,05$.

Статистично значущими вважали відмінності за II та V ступеня лікувального (морфологічного) патоморфозу у хворих. У контрольній групі морфологічний патоморфоз II ступеня виявлено в 55,0 % хворих проти 29,0 % – в основній, а повна морфологічна регресія пухлини достовірно частіше виявлена у пацієток, які приймали метформін, – 26,5 проти 6,0 %.

Відмінності в динаміці Ki-67 внаслідок проведеного неoad'ювантного лікування РМЗ між групами хворих статистично не достовірні. Морфологічну ефективність НСПТ не вдалося визначити у 3 (8,0 %) хворих з контрольної та у 2 (11,0 %) пацієток з основної групи, у яких через прогресування РМЗ хірургічне лікування не проводили. Динаміку молекулярних характеристик клітин пухлини не оцінювали у 5 (14,0 %) пацієток з контрольної групи, тому що 3 (8,0 %) пацієткам не проводили хірургічне втручання через прогресування РМЗ, а у 2 (6,0 %) хворих визначити молекулярні характеристики було неможливо через відсутність резидуальних пухлин (лікувальний патоморфоз V ступеня).

Серед пацієток основної групи молекулярні показники РМЗ після індуктивної системної терапії не визначали в 11 (30,5 %): у 2 (5,5 %) через прогресування захворювання хірургічне втручання не проводили, а в 9 (25,0 %) – досягнуто лікувального патоморфозу V ступеня.

У таблиці 8 наведено розподіл хворих залежно від обсягу проведеного хірургічного втручання.

Таблиця 8

Розподіл хворих залежно від обсягу хірургічного втручання

Обсяг оперативного втручання	Група хворих, n (%)	
	основна	контрольна
Органозберігаюча операція (ламп- або квадрантектомія)	9 (26,5)*	4 (12,0)*
Мастектомія	20 (59,0)*	27 (82,0)*
Підшкірна мастектомія з одномоментною реконструкцією	5 (14,5)	2 (6,0)
Разом	34 (100,0)	33 (100,0)

Примітка. * – відмінності між групами статистично достовірні при $p < 0,05$.

Органозберігаючі операції виконано у 12,0 % пацієток з контрольної групи, тоді як в основній цей показник склав 26,5 %; мастектомію – у 82,0 % хворих на РМЗ контрольної групи проти 59,0 % в основній групі. Відмінності між групами при виконанні підшкірної мастектомії з одномоментною реконструкцією статистично не достовірні.

Враховуючи, що кількість виконаних органозберігаючих операцій слугує сурогатним показником оцінки ефективності передопераційного лікування, для підвищення об'єктивності даного показника проаналізовано обсяг хірургічного втручання за виключенням тих хворих, яким незалежно від ефекту НСПТ була протипоказана ламп- або квадрантектомія.

У контрольній групі 19 (52,5 %) хворих мали протипоказання до органозберігаючої операції, з них у 17 (47,0 %) – через розповсюдження пухлини на шкіру молочної залози (критерій T4 за класифікацією TNM), а у 2 (5,5 %) – діагностовано мультицентричний характер росту пухлини.

В основній групі 18 (50,0 %) хворим була протипоказана ламп- або квадрантектомія: 15 (42,0 %) пацієткам через розповсюдження пухлини на шкіру молочної залози, 3 (8,0 %) хворих мали мультицентричний рак молочної залози.

Розподіл хворих на РМЗ за обсягом хірургічного втручання, виключаючи хворих, які не були кандидатами для органозберігаючої операції, та незалежно від ефективності НСПТ, наведено в таблиці 9.

**Розподіл хворих за обсягом хірургічного втручання,
виключаючи тих, які мали протипоказання до органозберігаючої
операції, незалежно від ефекту НСПТ**

Обсяг оперативного втручання	Група хворих, n (%)	
	основна	контрольна
Органозберігаюча операція (лампа- або квадрантектomia)	9 (50,0)*	4 (23,5)*
Мастектомія	7 (38,0)*	13 (76,5)*
Підшкірна мастектомія з одномоментною реконструкцією	2 (11,0)	0 (0,0)
Разом	18 (100,0)	17 (100,0)

Примітка. * – відмінності між групами статистично достовірні при $p < 0,05$.

У контрольній групі кількість виконаних органозберігаючих операцій більш ніж у 2 рази менша, ніж в основній – 23,5 проти 50,0 % відповідно, а мастектомії достовірно частіше виконували у хворих, які не приймали метформін (76,5 %), порівняно з пацієнками з основної групи (38,0 %).

При аналізі виживаності хворих виявлено, що при медіані спостереження ($18,1 \pm 1,5$) міс. статистично значущих відмінностей у показниках загальної та безрецидивної виживаності між групами не виявлено. Загальна виживаність склала 81,0 % у контрольній групі та 79,0 % в основній, а безрецидивна – 79,0 проти 82,0 % у контрольній та основній групах відповідно (рис. 1, 2).

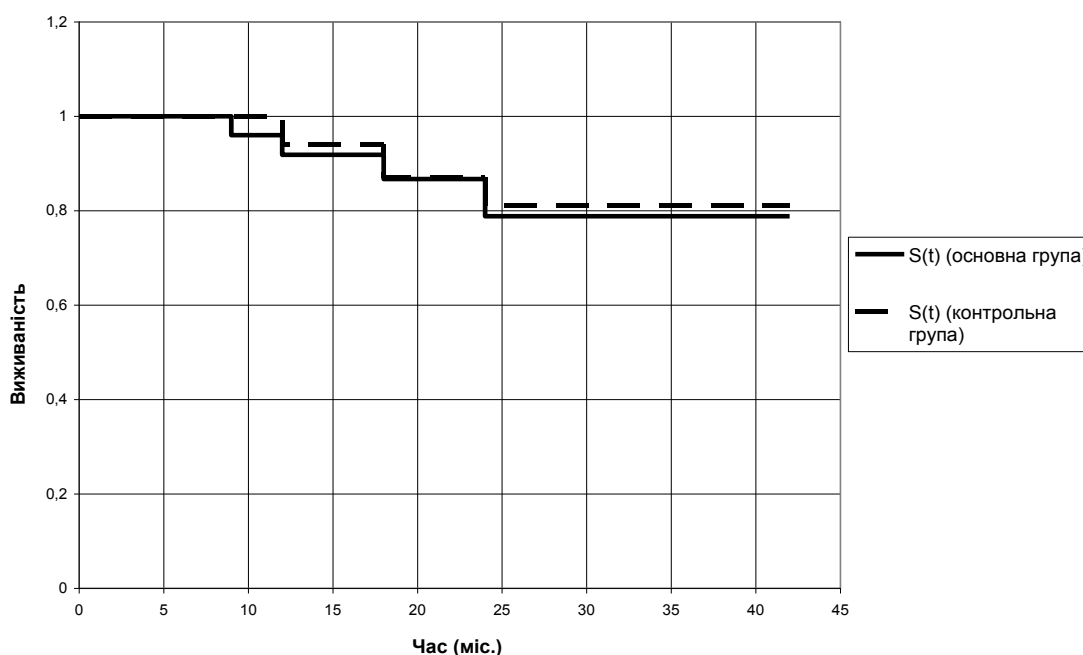


Рис. 1. Показники загальної виживаності хворих

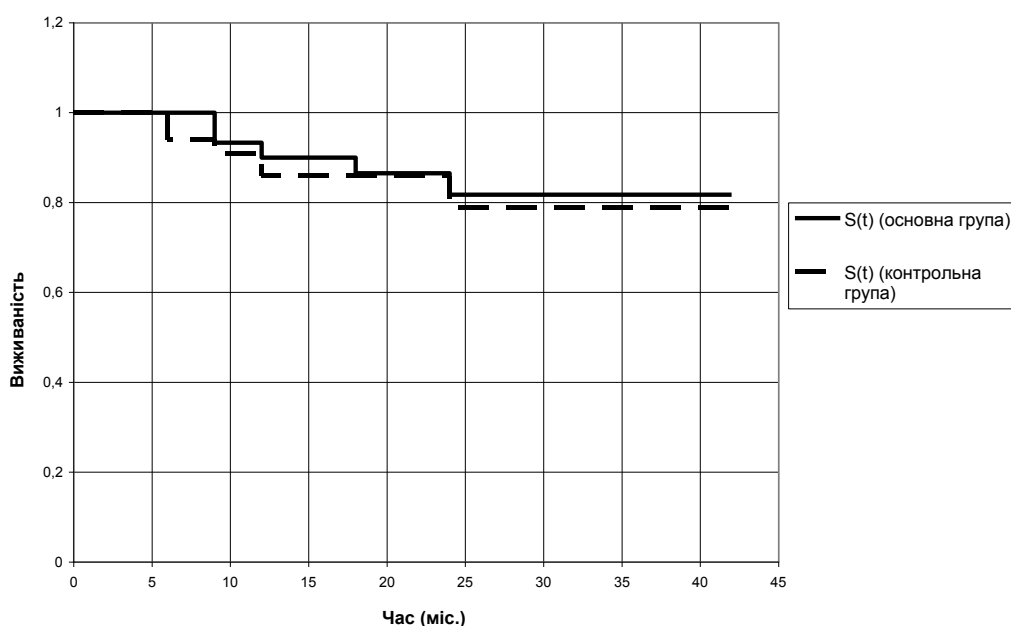


Рис. 2. Показники безрецидивної виживаності хворих

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення актуального наукового завдання онкомамології – підвищення ефективності неоа’дювантної системної протипухлинної терапії хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом.

1. Призначення метформіну хворим на РМЗ з МС під час проведення передопераційної системної протипухлинної терапії підвищує її ефективність порівняно з пацієнтками, які отримували стандартну неоа’дювантну системну протипухлинну терапію.

2. У хворих, які приймали метформін, спостерігали статистично достовірне збільшення кількості випадків клінічно повної регресії пухлини на 21,5 % (6,0 проти 27,5 %; $p < 0,05$) та часткової регресії на 31,0 % (19,0 проти 50,0 %; $p < 0,05$). Виявлено зменшення частоти прогресування РМЗ на фоні неоа’дювантної системної протипухлинної терапії у хворих з основної групи на 15,5 % порівняно з пацієнтками з контрольної групи (5,5 проти 22,0 %; $p < 0,05$).

3. Зростання кількості випадків клінічно значущих відповідей (ПР+ЧР) на проведене лікування на 52,5 % зареєстровано у хворих основної групи, яким призначали бігуаніди (77,5 проти 25,0 %; $p < 0,05$), порівняно з контрольною групою.

4. У групі пацієток, які приймали метформін, зареєстровано достовірне збільшення частоти виконання функціонально виправданих органозберігаючих операцій на 26,5 % порівняно з контрольною групою (50,0 проти 23,5 %; $p < 0,05$).

5. Прийом метформіну під час неoad'ювантної системної протипухлинної терапії сприяє збільшенню кількості випадків повної морфологічної регресії (V ступінь лікувального патоморфозу) на 20,5 % порівняно з хворими, які не приймали бігуаніди (26,5 проти 6,0 %; $p < 0,05$).

6. Неoad'ювантна системна протипухлинна терапія у хворих на РМЗ з МС не впливає на ступінь диференціювання і гістологічний тип пухлини та експресію Her2/neu ($p > 0,05$). Після неoad'ювантної системної протипухлинної терапії РМЗ, незалежно від призначення метформіну, в резидуальних пухлинах знижується індекс проліферації клітин (Ki-67) та збільшується частота виявлення Luminal A молекулярного типу раку молочної залози. Це може свідчити, що неoad'ювантна системна протипухлинна терапія приводить до загибелі найбільш агресивних клонів пухлини.

7. Призначення метформіну у хворих на РМЗ з МС, при медіані спостереження ($18,1 \pm 1,5$) міс., не впливає на показники загальної та безрецидивної виживаності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При плануванні тактики лікування хворих на РМЗ доцільно враховувати наявність симптомів та захворювань, які притаманні МС.

2. Наявність ожиріння та артеріальної гіпертензії у хворих на РМЗ є показанням до проведення додаткових обстежень, спрямованих на виявлення МС, з метою індивідуалізації та персоналізації тактики системної протипухлинної терапії.

3. Розроблені алгоритми діагностики та лікування можуть бути використані в клінічній практиці онкологічних стаціонарів для підвищення ефективності лікування хворих на РМЗ з МС.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Любота Р. В. Применение метформина в лечении рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом / Р. В. Любота // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 4. – С. 18–24.

2. Ефективність застосування метформіну у хворих на рак грудної залози з метаболічним синдромом / Р. В. Любота, В. Є. Чешук, Р. І. Верещако, О. С. Зотов, М. Ф. Анікусько, І. І. Любота // Клін. онкологія. – 2016. – № 2 (22). – С. 26–30. *(Особистий внесок: лікування хворих, збір та аналіз клінічного матеріалу, узагальнення результатів лікування.)*

3. Роль метформіну в лікуванні злоякісних новоутворень / Р. В. Любота, О. С. Зотов, Р. І. Верещако, В. Є. Чешук, І. І. Любота // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2015. – № 3 (51). – С. 36–43. *(Особистий внесок: лікування хворих, узагальнення отриманих результатів.)*

4. Влияние индекса массы тела на клинические и морфологические характеристики трижды негативного рака молочной железы / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Р. В. Любота, Н. Ф. Аникусько, И. И. Любота // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 1. – С. 15–20. *(Особистий внесок: збір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів.)*

5. Основные механизмы влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Р. В. Любота, Н. Ф. Аникусько, И. И. Любота // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1–2. – С. 45–51. *(Особистий внесок: аналіз джерел літератури з проблеми, обробка та узагальнення результатів власних досліджень.)*

6. Молекулярні механізми негативного впливу метаболічного синдрому на ризик виникнення та прогноз перебігу раку молочної залози у жінок у постменопаузі / І. Б. Щепотін, О. С. Зотов, Р. В. Любот, І. І. Любота // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2012. – № 40. – С. 9–17. *(Особистий внесок: проведено аналіз наукової літератури з проблеми, узагальнено результати власних досліджень, сформульовано висновки та практичні рекомендації.)*

7. Вплив метаболічного синдрому на перебіг раку молочної залози / І. Б. Щепотін, О. С. Зотов, І. І. Любота, Р. В. Любота // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011. – № 1 (34). – С. 22–27. *(Особистий внесок: обстеження та лікування хворих, збір клінічного матеріалу, аналіз, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів.)*

8. Передопераційна гормональна терапія місцево поширеного раку молочної залози / І. Б. Щепотін, О. С. Зотов, М. Ф. Анікусько, І. І. Любота, Р. В. Любота // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011. – № 4 (37). – С. 3–10. *(Особистий внесок: добір хворих, обстеження та лікування, аналіз результатів лікування, підготовка статті до друку.)*

9. Любота Р. В. Клініко-морфологічні характеристики та прогноз перебігу різних молекулярних підтипів раку молочної залози / Р. В. Любота, І. І. Любота // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. – 2011. – № 2. – С. 105–109. *(Особистий внесок: лікування пацієнтів, збір та узагальнення клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.)*

10. Неоадьювантная гормонотерапия местно-распространенного рака грудной железы / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Н. Ф. Аникусько, И. И. Любота, Р. В. Любота // Клин. онкология. – 2011. – № 3 (3). – С. 36–39. *(Особистий внесок: обстеження та лікування хворих, математична обробка й аналіз результатів, підготовлена стаття до друку.)*

11. Особенности течения инвазивного рака грудной железы у больных с метаболическим синдромом / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, И. И. Любота, Р. В. Любота. // Клин. онкология. – 2011. – № 1 (1). – С. 50–54. *(Особистий внесок здобувача: обстеження та лікування хворих, статистична обробка й аналіз результатів, підготовлена стаття до друку.)*

12. Клінічні та лабораторні показники синдрому інсулінорезистентності як фактори прогнозу перебігу раку молочної залози / І. Б. Щепотін, О. С. Зотов, Р. В. Любота, І. І. Любота // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 2–3 (23–24). – С. 168–173. *(Особистий внесок: збір клінічного матеріалу, аналіз, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів.)*

13. Метаболический синдром и рак молочной железы : руководство для врачей / Р. В. Любота, А. С. Зотов, Р. И. Верещако, И. И. Любота. – Киев : Издатель Заславский А. Ю., 2016. – 64 с. *(Особистий внесок: добір, обстеження та лікування хворих, узагальнення результатів досліджень, формулювання основних положень, висновків та практичних рекомендацій, підготовка керівництва до видання.)*

14. Пат. на корисну модель 51084 Україна. Спосіб радикальної мастектомії у хворих на рак молочної залози з надмірною масою тіла / Щепотін І. Б., Зотов О. С., Олійніченко Г. П., Дроздов В. М., Катеринич О. О., Нейман А. М., Любота Р. В. ; власник Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. – u201002379 ; заявл. 03.03.2010 ; опубл. 25.06.2010. – Бюл. 12.

15. Клинико-биологические особенности трижды негативного рака молочной железы у больных с избыточной массой тела или ожирением / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Р. В. Любота, И. И. Любота, Н. Ф. Аникусько, Л. М. Захарцева, Ю. И. Зайвелева // XII з'їзд онкологів України : (матеріали з'їзду) 20–22 вересня 2011 р. Судак, АР Крим // Клин. онкология. – 2011. – Спец. вып. II. – С. 83.

16. Любота Р. В. Роль метаболического синдрома в прогнозировании течения рака грудной железы / Р. В. Любота, И. И. Любота // Актуальні питання діагностики та лікування злоякісних новоутворень : конф. молодих вчених, 24–25 березня 2011 р., Київ. – Клин. онкология. – 2012. – № 5 (1). – С. 176.

17. Клинико-морфологические характеристики трижды негативного рака грудной железы у больных с различным индексом массы тела / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Р. В. Любота, Н. Ф. Аникусько, И. И. Любота // Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних пухлин (для молодих вчених) : тези наук.-практ. конф., 28 березня 2013 р. – Клин. онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 173.

18. Relation between BMI and morphological characteristics triple-negative breast cancer / R. Liubota, I. Lyubota, A. Zotov, I. Shchepotin // 5th IMPAKT Breast Cancer Conference : abstr., 2–4 May 2013, Brussels, Belgium. – Ann. Oncology. – 2013. – Vol. 24 (suppl. 3). – P. 38.

19. Clinical and morphological characteristics of triple-negative breast cancer in patients with different BMI / R. Liubota, I. Lyubota, O. Zotov, I. Shchepotin, M. Anikusko // European Cancer Congress : abstr., 27 Sep. – 01 Oct. 2013., Amsterdam, Netherlands. – Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49 (suppl. 2). – S. 424.

20. Синдром инсулинорезистентности как фактор прогноза течения рака молочной железы / Р. В. Любота, И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, И. И. Любота // Материалы мультидисциплинарного форума по лечению рака молочной железы, 24–25 октября 2013 г., Санкт-Петербург. – СПб., 2013. – С. 28.

21. Любота Р. В. Ефективність метформіну в неoad'ювантній терапії раку молочної залози у хворих з метаболічним синдромом / Р. В. Любота // Мінімальна залишкова хвороба при солідних пухлинах : тези наук.-практ. конф., 22–23 жовтня 2015 р., Київ. – Онкологія. – 2015. – Т. 17, № 3 (65). – С. 215.

22. Применение метформина в неoadъювантной терапии рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом / Р. В. Любота, В. Е. Чешук, Р. И. Верещако, А. С. Зотов, Н. Ф. Аникусько, И. И. Любота // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ // Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 57.

23. Metformin in neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients with metabolic syndrome / R. Liubota, A. Zotov, R. Verashchako, V. Chesuk, N. Anikusko, I. Liubota // ESMO 2016 Congress : abstr., 07–11 Oct. 2016., Copenhagen, Denmark. – Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27 (suppl. 6). – P. 302.

АНОТАЦІЯ

Любота Р. В. Оптимізація системного протипухлинного лікування хворих на рак молочної залози з метаболічним синдромом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2017.

Дисертація присвячена актуальній проблемі онкології – підвищенню ефективності НСПТ хворих на РМЗ з МС шляхом призначення метформіну для корекції інсулінорезистентності – основної патогенетичної ланки МС. Дослідження ґрунтується на вивченні результатів лікування 72 хворих на РМЗ з МС, яким проводили стандартну НСПТ (контрольна група, n=36) або стандартну НСПТ з призначенням метформіну (основна група, n=36) у 2010–2014 рр.

Встановлено, що призначення метформіну хворим на РМЗ з МС, одночасно з проведенням передопераційної системної протипухлинної терапії, порівняно з пацієнтами з МС, які отримували стандартне неoad'ювантне медикаментозне лікування, сприяє збільшенню частоти випадків клінічно повної регресії пухлини на 21,5 % ($p<0,05$) і часткової регресії на 31,0 % ($p<0,05$) та кількості пацієток з повною морфологічною регресією пухлини (V ступінь лікувального патоморфозу) на 20,5 % ($p<0,05$).

Обґрунтовано, що прийом бігуанідів під час проведення НСПТ приводить до зменшення частоти прогресування РМЗ на фоні цитостатичного лікування на 15,5 % ($p<0,05$) та до зростання кількості клінічно значущих відповідей на

лікування (повна регресія + часткова регресія) на 52,5 % ($p < 0,05$) і, як наслідок, до збільшення частоти виконання функціонально виправданих органозберігаючих операцій на 26,5 % ($p < 0,05$) у хворих з основної групи.

Призначення метформіну в неоад'ювантному режимі хворим на РМЗ з МС, при медіані спостереження ($18,1 \pm 1,5$) міс., не впливає на показники загальної та безрецидивної виживаності ($p > 0,05$).

Ключові слова: рак молочної залози, метаболічний синдром, неоад'ювантна системна протипухлинна терапія, метформін.

АННОТАЦІЯ

Любота Р. В. Оптимизация системного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы с метаболическим синдромом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2017.

Диссертация посвящена актуальной проблеме онкологии – повышению эффективности неоадьювантной системной противоопухолевой терапии больных раком молочной железы с метаболическим синдромом путем назначения метформина для коррекции инсулинорезистентности – основного патогенетического звена метаболического синдрома. Материалы исследования основываются на изучении результатов лечения 72 больных раком молочной железы с метаболическим синдромом, которым проводили стандартную неоадьювантную системную противоопухолевую терапию (контрольная группа, $n=36$) или стандартную неоадьювантную системную противоопухолевую терапию с назначением метформина (основная группа, $n=36$) в 2010–2014 гг.

В результате исследований установлено, что назначение метформина больным раком молочной железы с метаболическим синдромом, одновременно с проведением предоперационной системной противоопухолевой терапии, по сравнению с пациентами с метаболическим синдромом, которые получали стандартную неоадьювантную медикаментозную терапию, приводит к увеличению количества случаев клинически полной регрессии опухоли на 21,5 % ($p < 0,05$) и частичной регрессии на 31,0 % ($p < 0,05$), а также к увеличению количества пациенток с полной морфологической регрессией опухоли (V степень лечебного патоморфоза) на 20,5 % ($p < 0,05$).

Доказано, что прием бигуанидов во время неоадьювантной системной противоопухолевой терапии приводит к снижению частоты прогрессирования рака молочной железы на фоне цитостатической терапии на 15,5 % ($p < 0,05$) и к росту количества клинически значимых ответов на лечение (полная регрессия+частичная регрессия) на 52,5 % ($p < 0,05$) и к увеличению частоты выполнения функционально оправданных органосохраняющих операций на 26,5 % ($p < 0,05$) у больных из основной группы.

Назначение метформина в неoadъювантном режиме больным раком молочной железы с метаболическим синдромом при медиане наблюдения ($18,1 \pm 1,5$) мес., не влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости ($p > 0,05$).

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболический синдром, неoadъювантная системная противоопухолевая терапия, метформин.

ANNOTATION

Liubota R. V. Optimization of systemic anticancer treatment in breast cancer patients with metabolic syndrome. – Manuscript.

Thesis for the candidate of medical sciences degree, speciality 14.01.07 – Oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2017.

Dissertation is devoted to actual problem of oncology - improving the efficiency neoadjuvant systemic anticancer therapy in breast cancer patients with metabolic syndrome by assigning metformin for correction insulin resistance as a primary pathogenetic link of metabolic syndrome. The research is based on studying of treatment results 72 breast cancer patients with metabolic syndrome who underwent a standard neoadjuvant systemic anticancer therapy (control group, $n=36$) or standard neoadjuvant systemic antitumor therapy with prescription of metformin (trial group, $n=36$) from 2010 to 2014.

As a result of the conducted researches it is established that the appointment of metformin for patients with breast cancer with metabolic syndrome simultaneously with the preoperative systemic anticancer therapy, compared to patients with MS who received standard neoadjuvant drug treatment, leads to an increase in the number of cases of clinically complete tumor regression by 21,5 % ($p<0,05$) and partial regression in 31,0 % ($p<0,05$), and increase the number of patients with pathologic complete response (V degree of morphological pathomorphosis) 20,5 % ($p<0,05$).

Found that taking biguanides during neoadjuvant systemic anticancer therapy leads to reducing the frequency of progression of breast cancer for cytostatic treatment by 15,5 % ($p<0,05$) and an increase in the number of significant clinically tumor responses (complete regression+partial regression) on the treatment by 52,5 % ($p<0,05$) and as a result found an increase in the frequency of functionally viable breast-conserving surgery by 26,5 % ($p<0,05$) in patients from the experimental group.

However, the appointment of metformin in breast cancer patients with metabolic syndrome no effect on overall and disease-free survival ($p>0,05$) with median follow-up of ($18,1 \pm 1,5$) months.

Keywords: breast cancer, metabolic syndrome, neoadjuvant systemic anticancer therapy, metformin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ER	–	рецептори до естрогенів
HER2, ErbB-2	–	рецептор родини епідермального фактора росту
IDF	–	International Diabetes Federation
IGF	–	інсуліноподібний фактор росту
RECIST	–	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
PR	–	рецептори до прогестеронів
АТ	–	артеріальний тиск
ІМТ	–	індекс маси тіла
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
МС	–	метаболічний синдром
НСПТ	–	неoad'ювантна системна протипухлинна терапія
РВД	–	разова вогнищева доза
РЛВ	–	регіонарні лімфатичні вузли
РМЗ	–	рак молочної залози
СВД	–	сумарна вогнищева доза
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ЦД 2	–	цукровий діабет 2-го типу
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон