

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

**ІВАНКОВА ОКСАНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 618.19–006.6–033.2–085

**ОПТИМІЗАЦІЯ НЕОАД'ЮВАНТНОГО ЛІКУВАННЯ  
ХВОРИХ НА МІСЦЕВО ПОШИРЕНИЙ  
ПЕРВИННО НЕОПЕРАБЕЛЬНИЙ РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ**

**14.01.07 – онкологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Київ – 2019**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник доктор медичних наук, професор  
**Смоланка Іван Іванович,**  
Національний інститут раку,  
завідувач науково-дослідного відділення  
пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор  
**Мясоєдов Станіслав Дмитрович,**  
Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика,  
завідувач кафедри онкології

доктор медичних наук, професор  
**Баштан Володимир Петрович,**  
Українська медична стоматологічна академія,  
завідувач кафедри онкології та радіології  
з радіаційною медициною

Захист відбудеться «20» лютого 2019 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 «18» січня 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
канд. мед. наук

Г. В. Лаврик

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Рак грудної залози (РГЗ) – одна з найактуальніших проблем сучасної онкології, оскільки посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності серед жінок в більшості (140 з 184) країн світу. Рівень захворюваності на РГЗ невідомо зростає, за останнє десятиріччя приріст показника склав більше 20 %, а смертності – 14 %. За даними ВООЗ, у 2012 р. в світі зареєстровано 1,67 млн нових випадків РГЗ, що складає 25 % від усіх нових випадків раку в жінок (GLOBOCAN 2012). В Україні РГЗ посідає перше місце в структурі захворюваності і смертності – 20,3 та 20,2 % відповідно. На 2016 р. захворюваність на 100 тис. жіночого населення склала 74,4, а смертність – 30,2. Пік захворюваності на РГЗ припадає на вік 30–54 роки і складає 28,3 %, поступово знижується у віці 55–74 роки до 23,3 %, а понад 75 років – до 18,1 %. Незважаючи на те, що за період 2002–2017 рр. питома вага хворих з виявленою III стадією хвороби знизилась з 19,8 до 15,0 %, а з IV стадією – з 10,2 до 8,0 %, показник занедбаності високий, а відсоток жінок, які отримали спеціальне лікування, – 82,7 %, що вказує на проблеми надання висококваліфікованої спеціалізованої допомоги (З. П. Федоренко, О. О. Колеснік, 2018).

Передопераційна протипухлинна терапія на першому етапі лікування місцево поширеного (МП) РГЗ дозволяє створити умови для виконання радикального оперативного втручання. Проте, поширені форми РГЗ часто виявляються резистентними до стандартних методик лікування і потребують персоніфікованого підходу до терапії (І. І. Смоланка, С. Ю. Складар, 2013; В. П. Баштан, 2013; В. Ф. Семиглазов, 2017; С. Д. Мясоєдов, 2018).

Незважаючи на широке використання передопераційної хіміотерапії (ХТ), показники повної патоморфологічної відповіді, безрецидивної та загальної виживаності дотепер незадовільні. ХТ на основі антрациклінів є стандартною в першій лінії для пацієток з МП РГЗ, але майже 30 % з них виявляються нечутливими до лікування (D. F. Marie et al., 2007; F. Z. Hussen et al., 2010). Для пацієток з МП процесами, які залишаються неоперабельними після неoad'ювантної системної терапії, прийнятним є застосування променевої терапії (ПТ) для спроби врятувати ситуацію і досягти операбельності пухлини (ESTRO, DEGRO 2017; NCCN 2018; ESMO 2018).

З метою підсилення променевого ушкодження пухлини та подолання резистентності злоякісних клітин грудної залози останнім часом привертають увагу модифікатори фізичної та хімічної природи. Хіміорадіомодифікатори підсилюють променеву деструкцію пухлинних клітин шляхом порушення механізмів репарації дезоксирибонуклеїнової кислоти, впливу на кінетичні процеси (синхронізація клітинного циклу), девіталізації резистентних до променевого впливу гіпоксичних клітин пухлини (В. С. Іванкова, 2000; С. Л. Дар'ялова, 2001). Використання неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (ХПТ) підсилює цитотоксичну дію шляхом суміщення загального й місцевого протипухлинних ефектів, особливо це стосується хіміорезистентних форм (В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, 2012; С. Д. Мясоєдов, 2014; Ю. А. Барсуков, 2015; В. П. Баштан, 2018).

Цей метод є стандартом лікування ряду злоякісних новоутворень, але при РГЗ тільки в деяких дрібних проспективних дослідженнях (V. Mandilaras, 2015) розглядали переваги сумісної хіміопроменевої терапії (ХПТ): L. Kosma et al., 1997 вивчали 5-фторурацил (5-ФУ); J. Kao et al., 2005 та M. A. Bollet et al., 2006 – 5-фторурацил та вінорельбін; K. A. Skinner et al., 2000; S. C. Formenti et al., 2003; W. C. Chen et al., 2010; S. Adams et al., 2010 – паклітаксел; M. F. Gauri et al., 2007; F. Z. Hussen et al., 2010 – капецитабін на тлі ПТ.

Рандомізовані дослідження з вивчення фармакокінетики 5-ФУ та його протипухлинної дії показали, що ефективність ПТ може бути значно підсилена дією 5-ФУ за допомогою пролонгованих інфузій препарату (C. Hidelerberg, 1958; T. Vietti, 1971; M. J. Weinberg, 1987). Сьогодні такі дії 5-ФУ замінили препарати фторпіримідинового ряду перорального прийому, фармакокінетичні властивості яких дозволяють підтримувати концентрації в плазмі, як при внутрішньовенних пролонгованих інфузіях 5-ФУ, а завдяки впливу тимідинфосфорилази, утворення активного метаболіту 5-ФУ відбувається в значно більших концентраціях саме в пухлинних клітинах, що зменшує їх токсичний вплив на організм у цілому (E. Andersen, 1987; M. Miwa, 1998). Крім цього, проведення ПТ посилює експресію тимідинфосфорилази в тканинах пухлини (N. Sawada, 1999; Ю. А. Барсуков, 2015).

З огляду на викладене й беручи до уваги взаємну потенціуючу дію фторпіримідинів та ПТ, їх успішне використання при метастатичному РГЗ після неефективності антрациклінів та/або таксанів, актуальним є питання розробки методики передопераційного лікування хворих, із застосуванням ПТ на тлі фторпіримідинів в якості радіомодифікаторів, та вивчення ефективності лікування з урахуванням безпосередніх та віддалених його результатів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити методи, спрямовані на підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак грудної залози» (ВН.14.01.07.70–01; держреєстрація 0109U000435; 2009–2011 рр.), «Розробити алгоритм комплексного лікування хворих на місцево поширений рак грудної залози» (ВН.14.01.07.138–12; держреєстрація 0112U000021; 2012–2014 рр.), «Розробити нові методики неoad'ювантної терапії хворих на рак грудної залози» (ВН.14.01.07.158–15; держреєстрація 0115U000814; 2015–2017 рр.).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність комплексного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози III стадії шляхом розробки та застосування методики проведення неoad'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікатора тегафуру з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини.

**Об'єкт дослідження:** місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози.

**Предмет дослідження:** неoad'ювантна променева терапія на тлі радіомодифікатора в комплексному лікуванні первинно неоперабельного раку грудної залози.

### **Завдання дослідження:**

1. Розробити методика комплексного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози із застосуванням неоад'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікації (з використанням радіомодифікатора фторпіримідинового ряду – тегафуру) та провести комплексне лікування хворих за розробленою методикою.

2. Вивчити безпосередні результати комплексного лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози із застосуванням розробленої методики за критеріями RECIST 1.1, дослідити частоту виконання радикальних операцій після проведеного лікування, провести аналіз лікувального патоморфозу, вивчити імуногістохімічний профіль та проаналізувати молекулярно-біологічні характеристики пухлини.

3. Оцінити токсичність хіміопроменевого лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози за розробленою методикою.

4. Оцінити віддалені результати комплексного лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози за розробленою методикою.

5. Провести імуногістохімічне дослідження зразків пухлинного матеріалу з визначенням рівня експресії ER, PR, Her2/neu, CD44, EGFR та індексу проліферації Ki-67. Оцінити прогностичне значення імуногістохімічних показників на ефективність комплексного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози.

6. Розробити алгоритм неоад'ювантного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози.

**Методи дослідження:** клінічні, радіологічні (мамографія, комп'ютерна томографія), ультрасонографічні, радіоізотопні (остеосцинтиграфія), магнітно-резонансна томографія, гістологічне та імуногістохімічне дослідження пухлин (матеріалу трепанобіопсій, післяопераційного матеріалу), статистична обробка результатів клінічних спостережень, математичне моделювання.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розроблена нова методика неоад'ювантного лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози із застосуванням променевої терапії на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду, оцінена її ефективність, вивчена гематологічна токсичність.

Вперше оцінена ефективність неоад'ювантної хіміопроменевої терапії при експресії CD44 та EGFR у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози, науково обґрунтована можливість прогнозувати безпосередні та віддалені результати комплексного лікування.

Вперше обґрунтована доцільність неоад'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікатора з урахуванням молекулярно-біологічної характеристики пухлини.

**Практичне значення отриманих результатів.** Покращено безпосередні та віддалені результати завдяки застосуванню розробленої методики лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози.

Використання неоад'ювантної ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду підсилює клінічну та патоморфологічну відповіді на лікування, сприяє подоланню резистентності, збільшенню відсотка виконання радикальних оперативних втручань, дозволяє досягти кращих показників локального контролю та виживаності, знизити матеріальні витрати.

Розроблено алгоритм неоад'ювантного лікування хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ на основі вивчення імуногістохімічних факторів.

**Впровадження результатів досліджень.** Розроблена методика неоад'ювантної ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ впроваджена в клінічну практику Національного інституту раку, кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (практичні заняття та лекційний курс), Закарпатського, Львівського, Одеського, Рівненського, Херсонського, Чернівецького обласних онкологічних диспансерів, що засвідчено актами впровадження; видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

**Особистий внесок здобувача.** Автор провела патентно-інформаційний пошук за темою, створила дизайн дослідження. Брала участь у розробці способу лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ з використанням неоад'ювантної ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду. У співпраці проведено дослідження імуногістохімічних маркерів пухлин у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ. Автор самостійно здійснювала добір та обстеження хворих, брала участь у їх комплексному лікуванні.

Провела статистичну обробку результатів та виконала клінічне трактування отриманих залежностей. Проаналізувала ефективність запропонованої методики неоад'ювантної ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду, підготувала публікації за результатами дослідження в профільних наукових виданнях.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); VII з'їзді Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) з міжнародною участю (Чернівці, 2017); III, IV, VI Міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 2014, 2015, 2017); IV (Київ, 2016), VI (Київ, 2018) Національних конгресах з міжнародною участю «Радіологія в Україні»; науково-практичній конференції молодих вчених «Сучасні методи діагностики та лікування злоякісних новоутворень» (Київ, 2013); науково-практичних конференціях «Сучасні досягнення профілактики та терапії раку грудної залози» (Київ, 2015), «Мультидисциплінарний підхід до лікування онкологічних захворювань» (Рига, 2017); науково-практичних конференціях Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) з міжнародною участю «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні» (Львів, 2015; Ужгород, 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 22 наукових роботи: 9 статей у провідних наукових виданнях (1 – в міжнародному); 10 – тези і матеріали конференцій; інформаційний лист та отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел, який містить 197 найменувань (98 кирилицею, 99 латиницею), додатків. Дисертація викладена на 210 сторінках машинопису, ілюстрована 11 таблицями та 45 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під час дослідження проводилося спостереження за 157 хворими на РГЗ від 27 до 82 років з ПІА–ПІС стадіями, у яких не зареєстровано позитивного ефекту після проведення до 6-ти курсів неоад'ювантної полі хіміотерапії (НПХТ) на основі антрациклінів та/або таксанів (АС, ФАС, АТ).

Основна група – 74 хворих, котрим проводили курс дистанційної ПТ за радикальною програмою в режимі класичного фракціонування на тлі щоденного прийому цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду. Використовували тегафур в дозі  $750 \text{ мг/м}^2$  на добу (два прийоми) щоденно впродовж всього курсу ПТ з метою радіомодифікації.

Група порівняння – 83 хворих, котрим була проведена лише дистанційна променева терапія в режимі класичного фракціонування.

Передпроменеву топометричну підготовку хворих до сеансу конформної ПТ проводили на комп'ютерному томографі, з вбудованим модулем віртуальної симуляції «Philips» (Brilliance), та плануючій системі «Eclipse» (Varian) (рис. 1).

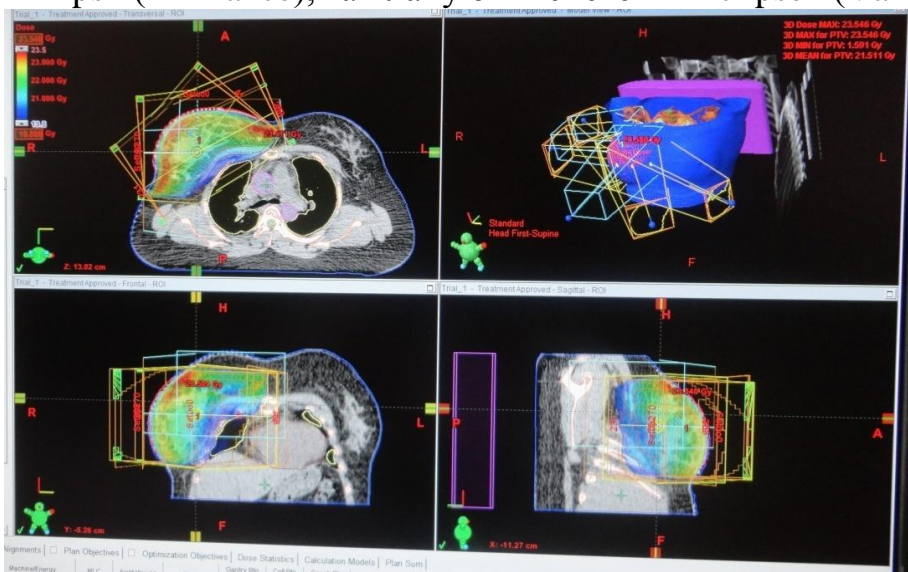


Рис. 1. Планування ПТ при топометричній підготовці хворих на місцево поширені форми РГЗ на комп'ютерному томографі з вбудованим модулем віртуальної симуляції «Philips» (Brilliance) та плануючій системі «Eclipse» (Varian)

3D конформну ПТ проводили на лінійному прискорювачі електронів моделі Clinac 2100 CD (Varian Medical Systems) з інтегрованими багатопелюстковими коліматорами діафрагм Millenium 120, вбудованими рентгенівськими системами портальної візуалізації. Променева дія на грудну залозу проводилась з використанням фотонного випромінювання енергією 6 МеВ. Хворим проводили курс дистанційної ПТ за радикальною програмою: грудна залоза, підпахвинні лімфатичні вузли, парастернальна та надключична ділянки (разова вогнищева доза – 2 Гр, сумарна вогнищева доза – до 60 Гр).

В усіх хворих, незалежно від групи лікування, контролювали показники загального аналізу крові на 7-й, 14-й, 21-й та 28-й дні циклу терапії. Ступінь токсичності оцінювали згідно з критеріями ВООЗ за шкалою токсичності Common Toxicity Criteria NCIC. Оцінку відповіді пухлини на терапію проводили за критеріями RECIST 1.1.

У патологоанатомічному відділенні Національного інституту раку усім хворим, включеним у дослідження, було виконане патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу. Патогістологічному дослідженню піддавали матеріал, отриманий у хворих при виконанні трепанобіопсії, та післяопераційний матеріал.

Патогістологічні заключення проведені за умов стандартної обробки матеріалу із застосуванням гістіопроектора Histos-5 (Milestone, Італія) відповідно до протоколу апаратної проводки матеріалу для гістологічних досліджень. Для виготовлення парафінових блоків використовували автоматичну станцію NESTION TEC-2800. З отриманих блоків за допомогою мікротома Microm HM325 (ThermoScientific, Німеччина) виготовляли гістологічні зрізи товщиною 4 мкм, які наносили на предметні скельця. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином за апаратною методикою на станції автоматичного фарбування Stain Mane. Після завершення фарбування скельця висушували, зрізи просвітлювали ксилолом і заключали в бальзам під покривне скельце, гістологічні й імуногістохімічні препарати вивчали, фотографували і робили розрахунки з допомогою мікроскопа OLYMPUS CX 41 з камерою і програмним забезпеченням Quick PHOTO MICRO 2.3 за стандартизованих умов. Вивчення мікропрепаратів здійснювали під малим і великим збільшенням (об'єктиви x10; x20; x40; окуляр x10).

Імуногістохімічну (ІГХ) реакцію проводили з моноклональними кролячими антитілами проти рецептора людини Estrogen Receptor (Clone ER1, Dako, Данія), з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини Progesteron Receptor (Clone PgR636, Dako, Данія), з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини Ki-67 Antigen (Clone MIB-1, Dako, Данія), з моноклональними кролячими антитілами проти рецептора людини c-erbB-2 Oncoprotein (Dako, Данія), з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини Epidermal Growth Factor Receptor (Clone E30, Dako, Данія), з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини CD44 (Clone 156-3C11, DBS, США) з використанням системи детекції En Vision TM FLEX (Dako, Данія) за інструкцією виробника.



Зрізи зафарбовували гематоксиліном Gill. Для позитивного контролю використовували тканинні зразки з визначеною позитивною реактивністю, для негативного – проводили процедуру без застосування первинних антитіл.

Експресію з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини Epidermal Growth Factor Receptor (Clone E30, Dako, Данія) із моноклональними кролячими антитілами проти рецептора людини c-erbB-2 Oncoprotein (Dako, Данія) оцінювали за ступенем вираженості мембранного забарвлення і відсотком позитивних пухлинних клітин з повним мембранним забарвленням: відсутнє забарвлення (-), слабо виражене неповне мембранне забарвлення до 1 % пухлинних клітин (1+); слабо виражене неповне мембранне забарвлення в 1–10 % пухлинних клітин – реакція невизначена (2+) і потребує молекулярно-генетичного дослідження; виражене повне мембранне забарвлення в 10 % і більше пухлинних клітин – реакція позитивна (3+). Експресію з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини CD44 (Clone 156-3C11, DBS, США) оцінювали за ступенем вираженості мембрано-цитоплазматичного забарвлення і відсотка позитивних пухлинних клітин: «-» реакція до 10 % пухлинних клітин; «-/+» реакція 10–50 % пухлинних клітин; «+/-» реакція 50–90 % пухлинних клітин; «+» реакція > 90 % пухлинних клітин. Експресію з моноклональними кролячими антитілами проти рецептора людини Estrogen Receptor (Clone ER1, Dako, Данія), з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини Progesteron Receptor (Clone PgR636, Dako, Данія) і з моноклональними мишиними антитілами проти рецептора людини Ki-67 Antigen (Clone MIB-1, Dako, Данія) оцінювали шляхом визначення відсоткової частки позитивних пухлинних клітин з ядерним забарвленням.

Визначали ступінь злоякісності пухлини за класифікацією Elliston Ellis (I ступінь – низький, відповідав пухлині з сумарним числом 3–5 балів; II ступінь – помірний, 6–7 балів; III ступінь – високий, 8–9 балів).

Для кількісної мікроскопічної оцінки ефективності передопераційної (неoad'ювантної) ХПТ хворих використовували класифікацію пухлинної відповіді по I. Miller і S. Payne (2003). У класифікації виділено п'ять ступенів пухлинної відповіді, але тільки при повній відсутності пухлинних клітин у первинній пухлині і в регіонарних лімфатичних вузлах визначають повну відповідь пухлини на проведені лікування:

- I ступінь – малопомітні зміни окремих пухлинних клітин 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 – на тлі вираженої (явної) регресії пухлини виявляються лише поодинокі невеликі гнізда пухлинних клітин;
- V ступінь – пухлинні клітини відсутні в первинній пухлині і в лімфатичних вузлах.

Математична обробка включала: розрахунок первинних статистичних показників; виявлення відмінностей між групами за статистичними ознаками; встановлення взаємозв'язку між змінними за допомогою параметричного та непараметричного кореляційного аналізу; вірогідний прогноз результатів за допомогою дискримінантного, Кокса та ROC аналізів.

Метод Каплана–Мейера використовували при дослідженні виживаності. Для порівняння в цілому двох кривих виживаності, крім наочного графічного аналізу, ми скористалися статистичними непараметричними критеріями: Гехана–Вілкоксона (Бреслау–Вілкоксона), Кокса–Мантеля, логарифмічно-ранговим (логранговий, лог-ранк).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі вікової структури хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ виявлено, що в обох групах переважали особи віком понад 50 років з піком у віковій категорії 50–59 та 60–69 років. Найменше в обох групах було пацієнтів молодших за 29 років. Таке співвідношення характерне для структури захворюваності РГЗ як в Україні, так і в усьому світі. В основній групі було більше хворих молодого та старечого віку – до 29-ти та понад 70 років, тобто з гіршими прогностичними факторами за віком, ніж у групі порівняння. Групи були однорідні за віком ( $\chi^2 = 2,32$ ;  $p = 0,80$ ).

За розподілом відповідно до стадії пухлинного процесу прогностично менш сприятливою була основна група, де відсоток хворих з ІІВ та ІІС стадіями був вищий, хворі були з більш поширеним пухлинним процесом, ніж у групі порівняння, а внаслідок цього й з гіршим прогнозом на виживаність. За допомогою таблиць спряженості проаналізований зв'язок між стадіями пухлинного процесу та досліджуваними групами, відмінностей не виявлено, групи однорідні за стадіями ( $\chi^2 = 0,50$ ;  $p = 0,78$ ).

В основній групі гістологічний діагноз інфільтруюча аденокарцинома грудної залози мали 72 хворих ( $97,30 \pm 1,89$ ) %, у групі порівняння – 82 пацієнтки ( $98,80 \pm 1,20$ ) %; слизова карцинома – у 2 хворих основної ( $2,70 \pm 1,89$ ) % та у 1 – з групи порівняння ( $1,20 \pm 1,20$ ) %. Значимих відмінностей за гістологічним типом пухлини між групами не виявлено ( $\chi^2 = 0,47$ ;  $p = 0,49$ ).

У більшості хворих спостерігався помірний ступінь злякисності G2: у 58 ( $78,38 \pm 4,79$ ) % в основній та у 64 ( $77,11 \pm 4,61$ ) % в групі порівняння. Аденокарциноми високого ступеня злякисності G3 в основній групі виявлені у 16 хворих ( $21,62 \pm 4,79$ ) % та у 19 ( $22,89 \pm 4,61$ ) % в групі порівняння. Пухлин низького ступеня злякисності в групах не зафіксовано ( $rS = 0,015$ ;  $p = 0,85$ ). Отже, відмінності за гістологічною структурою пухлин не є статистично значимими.

Обидві групи однорідні за ІГХ характеристикою пухлин: в обох групах переважали люмінальний В та агресивні Her2+ та тричі негативний підтипи.

За ІХХ методом також визначено експресію CD44 та EGFR у клітинах РГЗ хворих обох груп (рис. 2, 3).

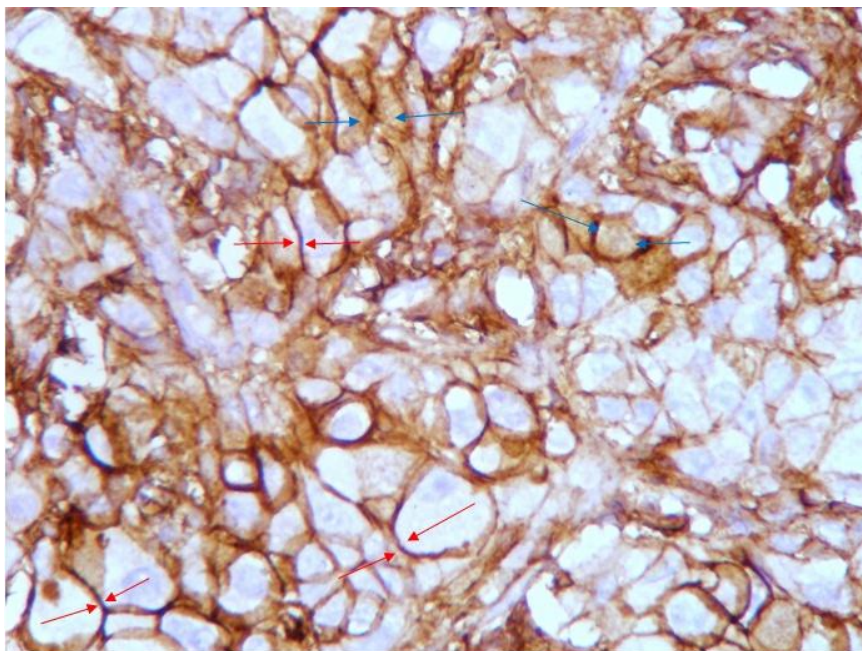


Рис. 2. CD44. Мембрано-цитоплазматичне забарвлення (між червоними стрілками – мембранна реакція, між синіми стрілками – цитоплазматична реакція), реакція > 90 % пухлинних клітин. Експресія +. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилін-еозином, об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$

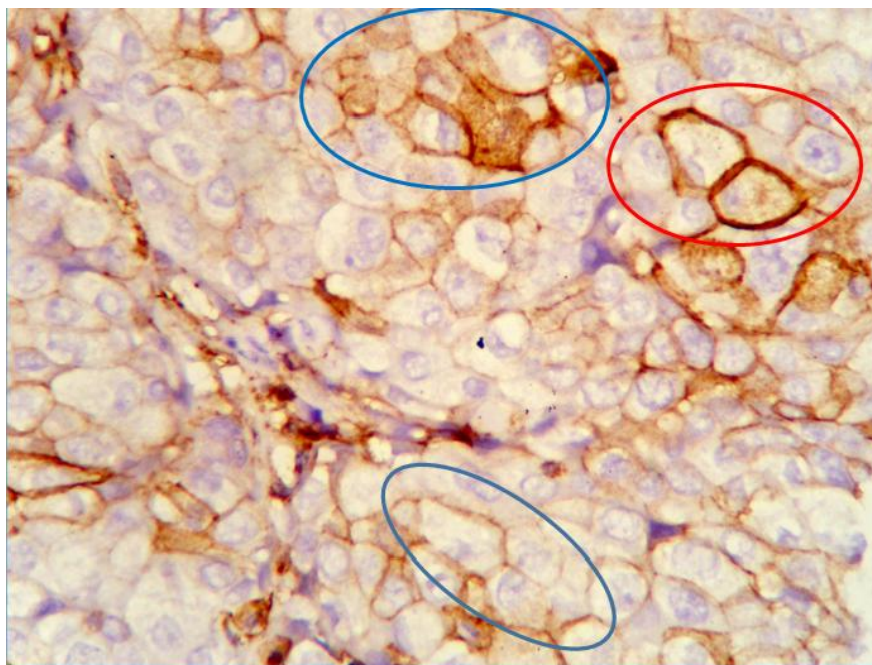


Рис. 3. Epidermal Growth Factor Receptor. Замкнута мембранна реакція до 1 % пухлинних клітин, експресія 1+ (червоне коло). Неповна мембранна реакція і цитоплазматична реакція (синє коло). Мікрофотографія. Забарвлення гематоксилін-еозином, об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$

Експресію CD44 оцінювали за ступенем вираженості мембрано-цитоплазматичного забарвлення і відсотком позитивних пухлинних клітин. В усіх вивчених випадках визначалась виражена експресія даного маркера. При аналізі досліджуваних груп виявлено, що значимих розбіжностей за наявністю пухлин з експресією CD44 немає ( $rS = -0,09$ ;  $p = 0,22$ ).

Експресію рецептора EGFR оцінювали за ступенем вираженості мембранного забарвлення і відсотком позитивних пухлинних клітин з повним мембранним забарвленням. В усіх виявлених випадках відзначалася замкнута мембранна реакція до 1 % пухлинних клітин (1+), неповна мембранна реакція і цитоплазматична реакція не враховувались.

Випадків експресії EGFR (2+) та EGFR (3+) зафіксовано не було. При аналізі досліджуваних груп виявлено, що значимих розбіжностей за наявністю пухлин з експресією EGFR немає, групи однорідні ( $rS = 0,02$ ;  $p = 0,81$ ).

Оцінку регресії пухлини після лікування проводили за критеріями RECIST 1.1. Ефект від цитостатичної терапії, згідно з даними моніторингових досліджень, був більш вираженим у хворих основної групи, котрі одержували ХПТ на фоні радіомодифікатора тегафуру.

Часткова регресія в основній групі була відмічена у  $(66,22 \pm 5,50)$  %, в групі порівняння – у  $(28,92 \pm 4,98)$  % випадків ( $p < 0,001$ ), повна регресія зафіксована у  $(4,05 \pm 2,29)$  %. У групі порівняння не було зафіксовано жодного випадку повної клінічної регресії.

Стабілізація за проведеного лікування відмічалась значно частіше в групі порівняння, а саме у  $(67,47 \pm 5,14)$  %, а в основній групі у  $(27,03 \pm 5,16)$  % випадків ( $p < 0,001$ ).

Серед хворих основної групи зафіксовано 2 випадки прогресування на фоні проведеного лікування  $(2,70 \pm 1,89)$  %, в групі порівняння – 3  $(3,61 \pm 2,05)$  %, втім різниця показників недостовірна (табл. 1).

*Таблиця 1*

### **Об'єктивна відповідь на лікування у хворих на РГЗ**

Ступінь регресії	Групи хворих, n (%)		p
	основна (n=74)	порівняння (n=83)	
Часткова регресія	49 ( $66,22 \pm 5,50$ )	24 ( $28,92 \pm 4,98$ )	< 0,001
Повна регресія	3 ( $4,05 \pm 2,29$ )	–	–
Стабілізація	20 ( $27,03 \pm 5,16$ )	56 ( $67,47 \pm 5,14$ )	< 0,001
Прогресування	2 ( $2,70 \pm 1,89$ )	3 ( $3,61 \pm 2,05$ )	0,74

Аналіз відповіді пухлини на лікування у хворих обох груп демонструє кращий контроль над пухлиною при включенні в схему комплексного лікування радіомодифікатора.

Аналізуючи відповідь на лікування за молекулярно-біологічним статусом пухлини, відзначено, що вірогідно менший ступінь регресії був характерний для Her2+ пухлин ( $r = -0,179$ ;  $p = 0,025$ ). Таким чином, пухлини з експресією Her2/neu виявились більш стійкими до проведеного лікування в обох групах.

При оцінці гематологічної токсичності проведеного лікування у хворих обох груп спостерігалось помірне зниження рівня гемоглобіну та короткочасне зниження кількості лейкоцитів у периферичній крові, що не перевищувало II ступеня токсичності. Випадків лейкопенії III та IV ступеня відзначено не було. При адекватному застосуванні терапії супроводу це не впливало на подальше лікування. Випадків нейтропенії та тромбоцитопенії не відзначено. Різниця в змінах показників гемопоезу серед хворих основної та групи порівняння не була вірогідною. Кореляційний аналіз токсичності у хворих обох груп не показав суттєвої різниці у частоті побічних дій ( $r = -0,04$ ;  $p = 0,62$ ).

Ступінь вираженості побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту був незначним у хворих обох груп. До закінчення протипухлинної терапії не відмічали суттєвих клінічно значущих відхилень, через які б припиняли подальше лікування. Порушень функції печінки та нирок не зареєстровано.

Порівняння частоти негативних явищ у хворих обох груп вказує на однакову адекватність обох режимів лікування за профілем токсичності.

При аналізі видів оперативного втручання у хворих обох груп достовірних відмінностей не виявлено, однак, аналізуючи досягнення радикально резектабельного стану загалом бачимо, що проведення неoad'ювантної ХПТ із застосуванням радіомодифікатора дозволило достовірно збільшити частоту виконання радикальних оперативних втручань на 11,31 % ( $p = 0,03$ ) ( $rS = -0,16$ ;  $p = 0,03$ ), ( $OR = 3,04$ ; 1,98–4,11;  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

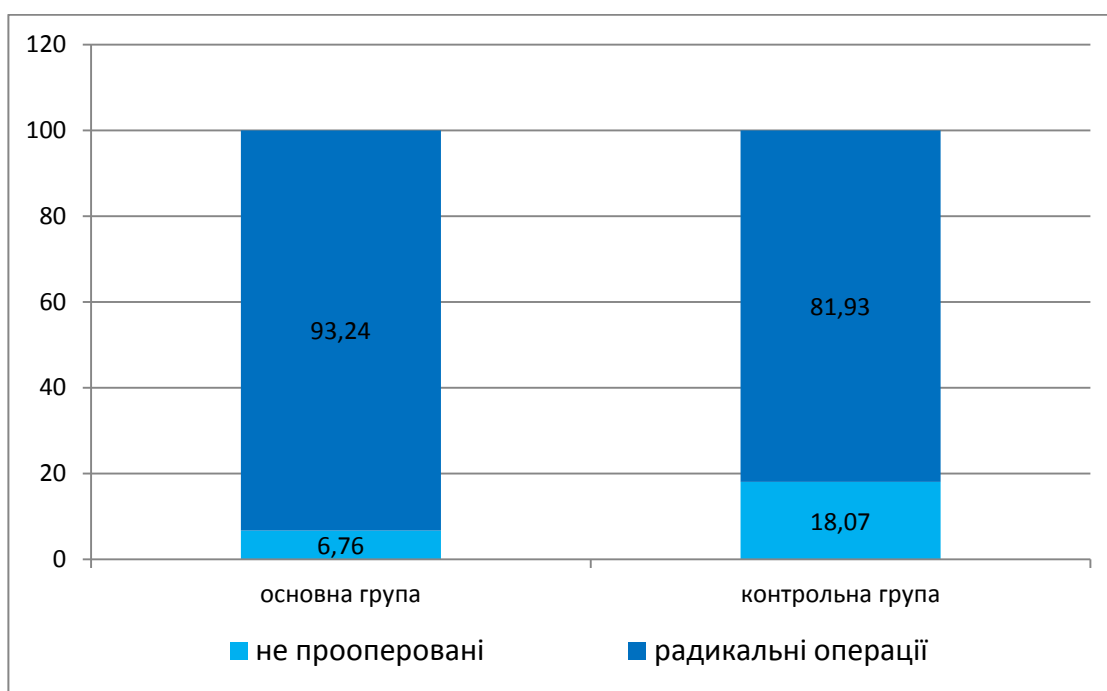


Рис. 4. Аналіз частоти проведених оперативних втручань у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ після неoad'ювантної ХПТ

Зв'язок між ПГХ статусом пухлини та резектабельністю достовірний в обох групах ( $\chi^2 < 0,001$ ). В цілому, серед прооперованих більше хворих з ER+ (rS = 0,17; p = 0,03), (OR = 2,76; 1,8–3,7; p < 0,05) та PR+ статусом пухлини (rS = 0,15; p = 0,05), (OR = 2,49; 1,54–3,45; p < 0,05), що підтверджує чутливість до проведеного лікування (а саме, ПТ) пухлин з позитивною експресією рецепторів стероїдних гормонів.

Найменший відсоток прооперованих хворих в основній групі з Her2+ статусом пухлини (42,86 %); пацієнти, які мали Lum A, Lum B (Her2+) та потрійний негативний статус, прооперовані в 100 % випадків; Lum B (Her-) – в 97,37 % випадків.

Привертає увагу відмінність у досягненні резектабельного стану між Her2+ та Lum B (Her2+) підтипами (t = 3,05; p = 0,008), що доводить позитивний вплив на відповідь пухлини на лікування наявності експресії стероїдних гормонів. В групі порівняння жодна пацієнтка з Her2+ статусом пухлини не досягла операбельного стану.

Проаналізовано ступінь лікувального патоморфозу у прооперованих хворих. Серед хворих основної групи I ступеня патоморфоз не зафіксовано, у групі порівняння було 2 таких пацієнтки (2,94 ± 2,05) %. Патоморфоз II ступеня частіше зустрічався у хворих групи порівняння (p = 0,004). Відмінностей у досягненні III ступеня патоморфозу у пацієнток обох груп не виявлено (p = 0,67). Патоморфоз IV та V ступенів (повна патоморфологічна регресія) вірогідно частіше фіксувався у хворих основної групи (p < 0,001 та p = 0,02 відповідно) (табл. 2). Підтверджена також вірогідна різниця в показниках патоморфозу між групами за критерієм Манна–Уїтні (z = 4,29; p < 0,001).

Таблиця 2

### Оцінка патоморфозу у хворих на РГЗ після неoad'ювантної ХПТ

Ступінь патоморфозу	Групи хворих, n (%)		p
	основна (n=69)	порівняння (n=68)	
I	–	2 (2,94 ± 2,05)	–
II	9 (13,04 ± 4,05)	23 (33,82 ± 5,74)	0,004
III	33 (47,83 ± 6,01)	35 (51,47 ± 6,06)	0,67
IV	29 (42,03 ± 5,94)	7 (10,29 ± 3,69)	< 0,001
V	8 (11,59 ± 3,85)	1 (1,47 ± 1,46)	0,02

Також відзначено, що в основній групі об'ємна частка життєздатної пухлинної тканини (ОЧЖПТ) в середньому була нижча, ніж у групі порівняння на 20,39 % (t = 4,64; p < 0,001) (рис. 5).

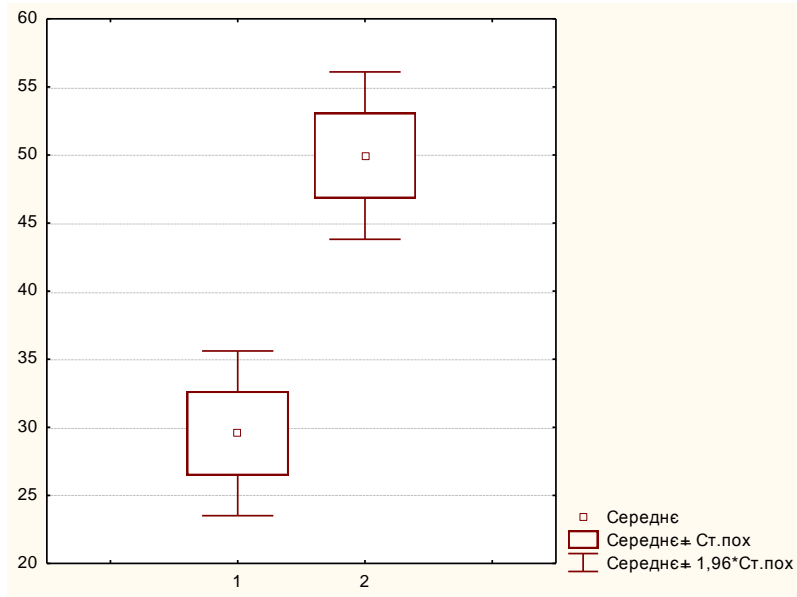


Рис. 5. Діаграма розмаху ОЧЖПТ у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ

Отже, вірогідно кращий ефект від проведеного лікування спостерігався у хворих основної групи, які отримали неoad'ювантну ПТ на тлі радіомодифікатора.

Аналізуючи зв'язок між патоморфозом та ІГХ характеристикою пухлин виявлено, що при наявності експресії ER+ лікувальний патоморфоз був більш виражений ( $\chi^2 = 11,14$ ;  $p = 0,02$ ), що в черговий раз доводить вищу чутливість естроген-позитивних пухлин до впливу іонізуючого випромінювання.

Аналізуючи показники загальної виживаності, виявлена тенденція до покращення її у хворих основної групи ( $p = 0,34$ ). Також в основній групі внаслідок лікування вдалося досягти покращення медіани загальної виживаності на 18 міс. (у групі порівняння – 78 міс., в основній – 96 міс.) (рис. 6).

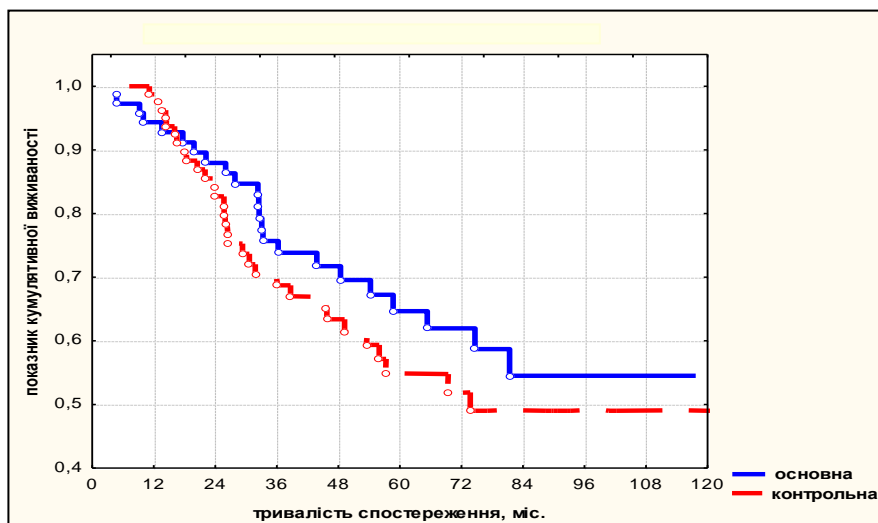


Рис. 6. Загальна виживаність хворих на РГЗ. Логранговий критерій,  $p = 0,34$

Проаналізувавши показники виживаності без прогресії за той самий період спостереження, виявлено їх достовірне підвищення у хворих основної групи порівняно з групою порівняння: 5-річна виживаність без прогресії в основній групі склала  $(62,16 \pm 5,64) \%$ , у групі порівняння –  $(46,99 \pm 5,48) \%$  ( $p < 0,05$ ). Медіана виживаності до прогресування була на 36 міс. кращою в основній групі – 78 міс., у групі порівняння – 42 міс. (рис. 7).

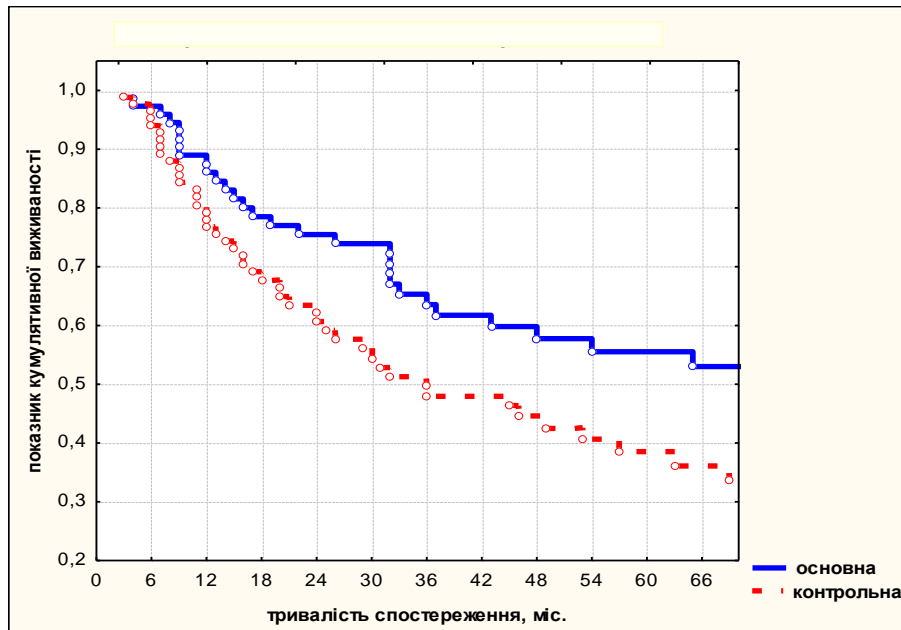


Рис. 7. Безпрогресійна виживаність хворих на РГЗ. Логранговий критерій,  $p < 0,05$

Крім того, ми проаналізували виживаність хворих залежно від рецепторного статусу пухлини. Порівнюючи загальну та безпрогресійну виживаність залежно від експресії ER у пухлинних клітинах, виявили вірогідну їх перевагу у хворих з позитивною експресією даного рецептора. Показник 5-річної загальної виживаності при позитивному естроген-рецепторному статусі пухлин становив  $68,68 \%$ , а при негативному статусі –  $46,1 \%$  ( $p = 0,01$ ). 5-річна виживаність без прогресії при позитивному статусі ER становила  $52,7 \%$ , при негативному –  $32,2 \%$  ( $p = 0,005$ ).

Експресія Her2/neu негативно позначилась на показниках загальної виживаності та виживаності без прогресії: при позитивній експресії Her2/neu загальна 5-річна виживаність становила  $41,46 \%$ , при негативній –  $68,97 \%$  ( $p = 0,011$ ); при позитивній експресії безпрогресійна 5-річна виживаність становила  $32,5 \%$ , при негативній –  $50,43 \%$  ( $p = 0,012$ ).

Окремо ми проаналізували вплив експресії CD44 на виживаність хворих. Було встановлено негативний вплив маркера на показники загальної та безпрогресійної виживаності: загальна 5-річна виживаність хворих з експресією маркера CD44 становила  $47,92 \%$ , при негативній експресії –  $83,61 \%$  ( $p < 0,0001$ ); 5-річна виживаність без прогресії хворих з експресією маркера CD44 становила  $30,21 \%$ , при негативній експресії –  $77,05 \%$  ( $p = 0,01$ ).



Враховуючи той факт, що пухлини з гіперекспресією Her2/neu більш стійкі до впливу іонізуючого випромінювання, ми порівняли показники ефективності проведеного лікування для цієї когорти хворих в обох групах.

Кореляційний аналіз показав, що Her2+ статус пухлини корелює зі стадією ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,04$ ), тобто у більш занедбаних стадіях частота виявлення пухлин з гіперекспресією Her2/neu вища. За допомогою таблиць спряженості підтверджено, що наявність гіперекспресії Her2+ негативно впливала на ступінь регресії пухлини у відповідь на проведене лікування ( $rS = -0,17$ ;  $p = 0,03$ ), а також на можливість досягнення операбельного стану у хворих як основної групи ( $rS = -0,35$ ;  $p = 0,002$ ), (OR = 15,71; 13,45–17,98;  $p < 0,05$ ), так і групи порівняння ( $rS = -0,34$ ;  $p = 0,002$ ), (OR = 5,79; 4,59–6,97;  $p < 0,05$ ). Крім того виявлено, що експресія Her2+ негативно позначилась на виживаності у хворих обох груп ( $rS = -0,22$ ;  $p = 0,006$ ), (OR = 2,76; 2,02–3,49;  $p < 0,05$ ). Таким чином, можна стверджувати, що у більш занедбаних стадіях частота виявлення пухлин з гіперекспресією Her2/neu вища, а їх відповідь на лікування гірша, ніж при пухлинах з негативною експресією даного маркера.

Проведення ПТ на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду дозволило покращити ефективність лікування хворих з експресією Her2/neu, а саме – досягти лікувального патоморфозу IV та V ступеня у ( $28,57 \pm 12,07$ ) %, покращити показник медіани виживаності до прогресування на 12 міс. Також відмічена тенденція до покращення клінічної відповіді пухлини на лікування та збільшення частоти виконання радикальних оперативних втручань. В результаті проведеного лікування вдалося збільшити кількість часткових регресій на 18,35 % ( $p = 0,22$ ) та підвищити кількість операбельних випадків на 18,11 % ( $p = 0,17$ ), однак вірогідності цих результатів ми не досягли через малу кількість хворих з гіперекспресією Her2/neu у нашому дослідженні.

Крім того, ми порівняли показники ефективності проведеного лікування у хворих обох груп, враховуючи експресію CD44. За допомогою таблиць спряженості виявлено, що наявність експресії CD44 негативно впливає на ступінь вираженості патоморфозу ( $rS = -0,21$ ;  $p = 0,01$ ), загальну виживаність хворих ( $rS = -0,4$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 8,79; 7,86–9,72;  $p < 0,05$ ) та виживаність без прогресії ( $r = -0,509$ ;  $p < 0,001$ ).

Отже, за результатами проведеного аналізу можна стверджувати, що наявність експресії CD44+ в пухлинних клітинах РГЗ має несприятливе прогностичне значення. Однак, при використанні ПТ на тлі радіомодифікатора у хворих з експресією CD44+ у нашому дослідженні вдалося досягти кращої відповіді на лікування, а саме: збільшити кількість часткових регресій на 41,64 % ( $p = 0,02$ ), операбельних випадків – на 17,28 % ( $p = 0,016$ ), покращити ступінь вираженості лікувального патоморфозу, у т. ч., збільшивши відсоток досягнення повної патоморфологічної відповіді на 4,08 % ( $p = 0,03$ ), покращити показник 5-річної загальної на 28,51 % ( $p = 0,01$ ) та безпрогресійної виживаності на 37,72 % ( $p < 0,001$ ).

Крім цього, ми проаналізували вплив експресії EGFR, а також сумісної експресії CD44+EGFR+ на безпосередні та віддалені результати лікування.

Наявність експресії маркерів EGFR та CD44+EGFR+ негативно впливала на ступінь вираженості патоморфозу ( $rS = -0,15$ ;  $p = 0,08$ ) та ( $rS = -0,16$ ;  $p = 0,05$ ) відповідно. Крім цього, експресія EGFR та сумісна експресія CD44+EGFR+ негативно впливала на виживаність хворих ( $rS = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 6,43; 5,34–7,53;  $p < 0,05$ ) та ( $rS = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 14,93; 13,39–16,47;  $p < 0,05$ ) відповідно. Враховуючи описані дані проведеного аналізу, можна стверджувати, що експресія EGFR+ та сумісна експресія CD44+EGFR+ є негативними прогностичними факторами.

За допомогою дискримінантного аналізу ми побудували адекватну модель для групувальної ознаки – виживаності хворого, а також визначили змінні, що найкраще передбачають вплив на цей показник ( $F = 14,422$  ( $p < 0,001$ )), а саме: ступінь регресії, ступінь вираженості лікувального патоморфозу, ОЧЖПТ, індекс проліферації Ki-67 до та після проведеного лікування, кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів у післяопераційному матеріалі. За допомогою моделі ми розрахували вірогідне значення прогнозу, склали класифікаційну матрицю з чутливістю 59,1 % та специфічністю 90,7 %. Загальна здатність прогностичної моделі 79,84 %.

Також ми використали метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик моделей (ROC-кривих, від Receiver operating characteristic), визначили вплив показників Ki-67 до і після лікування та величини ОЧЖПТ на виживаність хворих та отримали результати з високою чутливістю та специфічністю. Після отримання результатів, вихідні дані кількісних змінних ми привели у вигляд бінарних величин, використавши порогові значення, розраховані за допомогою ROC-аналізу. Величини менші за порогові, ми закодували як «0», більші за порогові значення – як «1». Після чого для цих даних були складені таблиці спряженості та розраховані ризики. В результаті підтверджений вірогідний негативний зв'язок між виживаністю та величиною ОЧЖПТ ( $rS = -0,25$ ;  $p = 0,003$ ), (OR = 3,04; 2,29–3,78;  $p < 0,05$ ), значенням Ki-67 (до лікування) ( $rS = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 21,26; 20,31–22,22;  $p < 0,05$ ) та Ki-67 (після лікування) ( $rS = -0,38$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 5,43; 4,64–6,22;  $p < 0,05$ ).

Також ми розрахували ризики при багатофакторному сумісному впливі на виживаність з оцінкою впливу незалежних змінних за допомогою аналізу Кокса (табл. 3).

Таблиця 3

### Змінні в рівнянні регресії Кокса

Значення	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
ОЧЖПТ	0,0176	0,0065	2,6872	1,0177	7,2208	0,0072
Ki-67 (до лікування)	0,0679	0,0112	6,0815	1,0702	36,9843	< 0,001
Ki-67 (після лікування)	0,0221	0,0130	1,7045	1,0223	2,9052	0,0883

Ми сконструювали формулу, за якою ризик настання негативної події (смерті) для об'єкта має такий вигляд:  $h(t, X) = h_0(t) \exp(0,0176 \times \text{ОЧЖПТ} + 0,0679 \times \text{Ki-67 (до лікування)} + 0,0221 \times \text{Ki-67 (після лікування)})$  ( $\chi^2 = 105,65$ ;  $p < 0,001$ ).

В результаті проведених аналізів та узагальнень визначили фактори впливу на виживаність хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ. Сприятливим для прогнозу слід вважати наявність експресії стероїдних гормонів у клітинах пухлини. Негативний вплив на прогноз захворювання має гіперекспресія Her2/neu, експресія CD44, EGFR та сумісна експресія CD44+EGFR+. Крім цього, на прогноз впливають ступінь вираженості клінічної регресії, лікувального патоморфозу, значення ОЧЖПТ, значення індексу проліферації до та після проведеного лікування, кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів після проведеного лікування.

На підставі проведеного аналізу безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих, оцінки впливу на ефективність терапії молекулярно-біологічних факторів пухлини, нами був розроблений алгоритм обстеження та лікування хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ III стадії, за яким усім хворим необхідно проводити обстеження, що включає загальноклінічне та патоморфологічне з ІГХ визначенням, крім загальноприйнятих ER, PR, Her2/neu та Ki-67, експресії CD44 та EGFR, що дозволить визначити групу хворих, яким призначення неoad'ювантної ПТ з використанням радіомодифікатора тегафуру з більшою вірогідністю приведе до вираженої клінічної відповіді на лікування, досягнення радикально резектабельного стану, повної патоморфологічної регресії та кращих показників виживаності (рис. 8).

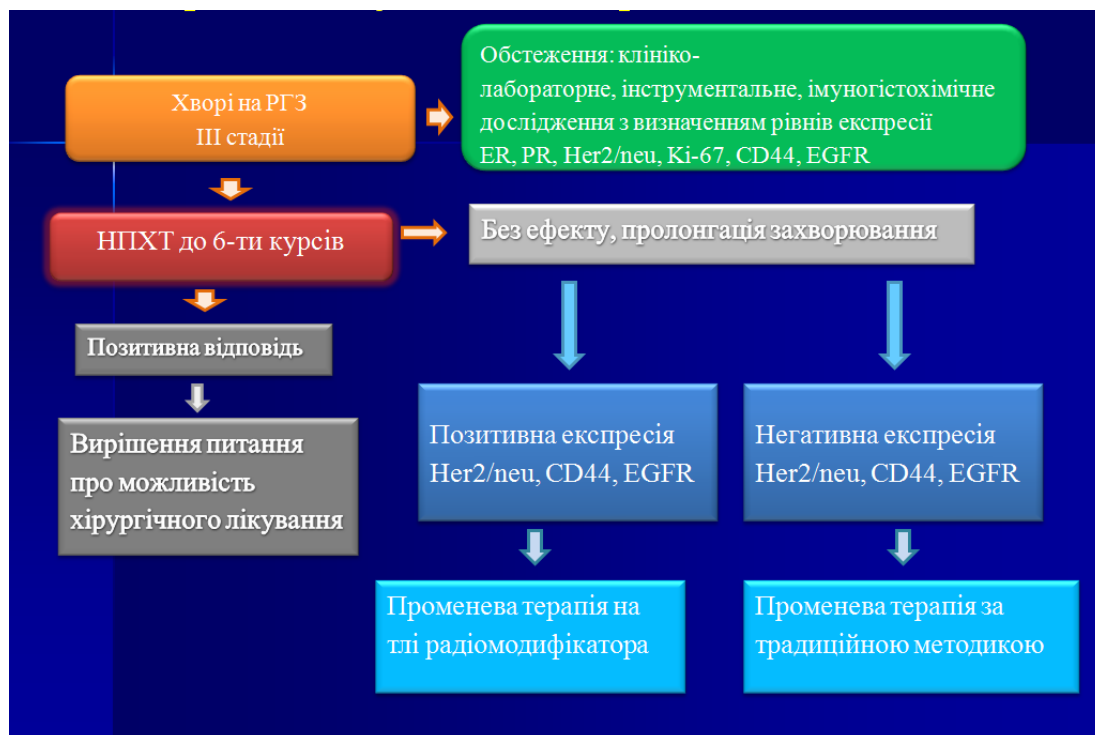


Рис. 8. Алгоритм обстеження та лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний РГЗ III стадії

## ВИСНОВКИ

В дисертації представлено теоретичне обґрунтування і нове наукове вирішення актуального завдання – покращання безпосередніх і віддалених результатів комплексного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози шляхом підвищення ефективності неoad'ювантної променевої терапії проведенням її на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини.

1. Розроблена методика комплексного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози із застосуванням неoad'ювантної променевої терапії на тлі препарату фторпіримідинового ряду тегафуру в дозі 750 мг/м<sup>2</sup> на добу щоденно впродовж всього курсу променевої терапії з метою радіомодифікації.

2. Доведено, що проведення неoad'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікатора у хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози покращує відповідь пухлини на проведене лікування, достовірно збільшуючи відсоток часткових (на 37,3 %) та повних (на 4,05 %) клінічних регресій пухлини ( $p < 0,001$ ).

3. Визначено, що застосування розробленої методики комплексного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози із застосуванням неoad'ювантної променевої терапії на тлі радіомодифікатора сприяє переведенню занедбаних форм раку грудної залози в радикально резектабельні, підвищуючи відсоток виконання радикальних оперативних втручань на 11,31 % ( $p = 0,03$ ) без збільшення частоти післяопераційних ускладнень. Встановлено, що проведення неoad'ювантної променевої терапії з використанням радіомодифікатора зменшує об'ємну частку життєздатних пухлинних клітин на 20,39 % ( $t = 4,64$ ;  $p < 0,001$ ), покращує ступінь вираженості лікувального патоморфозу та збільшує відсоток випадків повної патоморфологічної відповіді на 10,12 % ( $p = 0,02$ ).

4. Встановлено, що гематологічна токсичність хіміопроменевого лікування була помірною (I–II ступеня). Різниця в показниках рівня гемоглобіну та кількості лейкоцитів у хворих обох груп не була вірогідною ( $p > 0,05$ ); випадків нейтропенії та тромбоцитопенії не відзначено.

5. Розроблений метод лікування хворих достовірно подовжує період виживаності без прогресування захворювання на 15,17 % ( $p < 0,05$ ), має тенденцію до покращення показника загальної 5-річної виживаності на 10,48 % ( $p = 0,34$ ) та подовжує медіану загальної виживаності на 18 міс. (в групі порівняння – 78 міс., в основній – 96 міс.).

6. Проведення променевої терапії на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду дозволяє підвищити ефективність лікування у хворих з пухлинною експресією Her2/neu, а саме, досягти лікувального патоморфозу IV та V ступеня у  $(28,57 \pm 12,07)$  % випадків, покращити показник медіани виживаності до прогресування на 12 міс.

7. Рівень експресії CD44+ справляє несприятливий вплив на загальну ( $p < 0,001$ ) та безпрогресійну ( $p = 0,01$ ) виживаність хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози. При використанні променевої терапії на фоні радіомодифікатора збільшується відсоток часткових регресій на 41,64 % ( $p = 0,02$ ), радикально резектабельних випадків – на 17,28 % ( $p < 0,001$ ), відсоток досягнення повної патоморфологічної відповіді – на 4,08 % ( $p = 0,03$ ), покращується показник 5-річної загальної виживаності на 28,51 % ( $p = 0,01$ ) та виживаності без прогресії на 37,72 % ( $p < 0,001$ ). Виявлено негативний вплив на виживаність хворих експресії EGFR+ ( $rS = -0,29$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 6,43; 5,34–7,53;  $p < 0,05$ ) та сумісної експресії CD44+EGFR+ ( $rS = -0,34$ ;  $p < 0,001$ ), (OR = 14,93; 13,39–16,47;  $p < 0,05$ ).

8. Розроблений алгоритм неоад'ювантного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози, застосування якого покращує результати лікування, дає можливість персоніфікованого використання хіміопроменевої терапії з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини, надаючи найбільш суттєвих переваг хворим з пухлинною експресією Her2/neu, CD44 та EGFR.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Неоад'ювантна променева терапія на тлі радіомодифікатора фторпіримідинового ряду рекомендована:

- з метою підсилення клінічної та патоморфологічної відповіді на лікування;
- для переведення з первинно неоперабельного стану в операбельний з можливістю виконання радикального оперативного втручання;
- для покращення показників локального контролю та виживаності;
- при відсутності відповіді пухлини на лікування та пролонгації захворювання після 6-ти курсів системної неоад'ювантної поліхіміотерапії у хворих з виявленим позитивним статусом Her2/neu та експресією CD44 та EGFR необхідно проводити променеву терапію на тлі радіомодифікатора, при негативній експресії Her2/neu, CD44 та EGFR можливе проведення променевої терапії за традиційною методикою.

### **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии в комплексном лечении пациентов с первично-неоперабельным раком грудной железы / И. И. Смоланка, В. С. Иванкова, О. Н. Иванкова, А. А. Ляшенко, И. И. Смоланка (мл.) // Евразийский онкол. журн. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 587–599. *(Особистий внесок: збір клінічного матеріалу, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, написання та оформлення статті.)*

2. Можливості виконання органозберігаючих операцій при набрякових формах раку грудної залози / І. І. Смоланка, А. О. Ляшенко, Д. Є. Риспаєва, О. М. Іванкова // *Клин. онкологія*. – 2017. – № 2 (26). – С. 18–20. *(Особистий внесок: узагальнення отриманих даних, редагування статті.)*

3. Набряковий рак грудної залози: клініка, перебіг та лікування (огляд літератури та результати власних досліджень) / І. І. Смоланка, А. О. Ляшенко, І. В. Досенко, О. А. Супруненко, О. М. Іванкова, С. О. Молід // *Клин. онкологія*. – 2016. – № 1 (21). – С. 28–31. *(Особистий внесок: аналіз літератури, участь в лікуванні хворих, обробка отриманих даних, узагальнення результатів власних досліджень, редагування статті.)*

4. Набрякові форми раку грудної залози: особливості хірургічної тактики / І. І. Смоланка, А. О. Ляшенко, А. Д. Лобода, І. В. Досенко, О. А. Супруненко, О. Ф. Лигирда, О. М. Іванкова, С. О. Молід, О. І. Сидорчук // *Клин. онкологія*. – 2016. – № 3 (23). – С. 36–40. *(Особистий внесок: добір, обстеження, участь в лікуванні хворих, обробка отриманих даних, подання результатів власних досліджень, редагування матеріалу.)*

5. Вивчення ефективності хіміопроменевої терапії хворих на рак грудної залози під час застосування радіомодифікаторів / В. С. Іванкова, І. І. Смоланка, Л. М. Барановська, С. Ю. Скляр, О. М. Іванкова // *Укр. радіол. журн.* – 2014. – Т. 22, вип. 2. – С. 111–113. *(Особистий внесок: добір, обстеження та участь в лікуванні хворих, статистична обробка клінічного матеріалу, узагальнення даних, написання та оформлення статті.)*

6. Ефективність неoad'ювантної поліхіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Лікувальний патоморфоз / І. І. Смоланка, С. Ю. Скляр, О. М. Іванкова, О. І. Костриба, М. Ю. Кротевич, Л. В. Скорода // *Клин. онкологія*. – 2013. – № 2 (10). – С. 58–62. *(Особистий внесок: аналіз літератури, збір і статистична обробка клінічного матеріалу, узагальнення даних, написання та підготовка статті до друку.)*

7. Застосування радіомодифікаторів при комплексному лікуванні хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. С. Іванкова, С. Ю. Скляр, О. М. Іванкова, М. С. Кротевич // *Науковий вісник Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина»*. – 2013. – № 2 (47). – С. 90–95. *(Особистий внесок: добір, обстеження, лікування хворих, статистична обробка клінічного матеріалу, узагальнення даних, оформлення статті.)*

8. Застосування модифікаторів – шлях до підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. С. Іванкова, С. Ю. Скляр, О. М. Іванкова // *Клин. онкологія*. – 2012. – № 6 (2). – С. 38–43. *(Особистий внесок: добір, обстеження та участь в лікуванні хворих, збір і статистична обробка клінічного матеріалу, підготовка статті до друку.)*

9. Застосування полірадіомодифікації у комплексному лікуванні хворих на місцевопоширені форми раку молочної залози / В. С. Іванкова, І. І. Смоланка, В. Е. Орел, О. М. Іванкова, Л. М. Барановська, М. Ю. Кліманов // *Променева діагностика, променева терапія*. – 2008. – №1. – С.72–75.

*(Особистий внесок: аналіз літератури, збір і статистична обробка клінічного матеріалу, узагальнення результатів.)*

10. Пат. 63089 Україна, МПК7 А 61 Р 35/00 А 61 N 5/00. Спосіб лікування хворих на місцевопоширений рак молочної залози / Смоланка І. І., Іванкова В. С., Скляр С. Ю., Іванкова О. М. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку. – № u201102788 ; заявл. 10.03.2011 ; опубл. 26.09.2011. – Бюл. 18.

11. Пат. 112530 Україна, МПК7 А 61 N 5/10 (206.01). Спосіб лікування хворих похилого віку на первинно неоперабельний рак молочної залози / Смоланка І. І., Іванкова В. С., Іванкова О. М., Лигирда О. Ф., Досенко І. В., Черниш В. О., Костриба О. І., Ляшенко А. О.; заявник та патентовласник Національний інститут раку. – № u201605197 ; заявл. 13.05.2016; опубл. 26.12.2016. – Бюл. 24.

12. Підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози : інформ. лист / І. І. Смоланка, В. С. Іванкова, С. Ю. Скляр, О. М. Іванкова. – Київ, 2015. – 4 с.

13. Іванкова О. М. Оцінка результатів неоад'ювантної хіміопроменевої терапії в комплексному лікуванні хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / О. М. Іванкова // Радіологія в Україні : матеріали 6-го Націон. конгресу з міжнар. участю, м. Київ, 28–30 березня 2018 р. – Радіологічний вісник. – 2018. – № 1–2 (66–67). – С. 61–62.

14. Іванкова О. М. Хіміопроменева терапія в неоад'ювантному лікуванні хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози / О. М. Іванкова // Сучасні досягнення ядерної медицини : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Кропивницький, 14–15 вересня 2017 р. – Радіологічний вісник. – 2017. – № 3–4 (64–65). – С. 80–81.

15. Іванкова О. М. Хіміопроменева терапія у хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / О. М. Іванкова // VII з'їзд Українського товариства радіаційних онкологів (УТРО) за участі міжнародних фахівців : (матеріали з'їзду) 28 – 30 червня 2017 р., м. Чернівці. – Укр. радіол. журн. – 2017. – Додаток 3. – С. 63–64.

16. Шляхи підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / О. М. Іванкова, В. С. Іванкова, І. І. Смоланка, О. Ю. Столярова // Радіологія в Україні : матеріали IV Націон. конгресу з міжнар. участю, 23–25 березня 2016 р., Київ. – Радіологічний вісник. – 2016. – № 1–2 (58–59). – С. 58.

17. Іванкова О. М. Оптимізація неоад'ювантного лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / О. М. Іванкова // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду) 26–28 травня 2016 р., Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 53.

18. Фторпиримидины в неоадьювантном лечении больных первично неоперабельным раком грудной железы / И. И. Смоланка, В. С. Иванкова, О. Н. Иванкова, С. Ю. Скляр // Невский радиологический форум – 2015 : сб. науч. работ. – СПб., 2015. – С. 640–641.

19. Підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. С. Іванкова, О. М. Іванкова, С. Ю. Скляр, І. В. Досенко, О. Ф. Лігірда // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : IV Міжнар. мед. конгрес, 15–17 квітня 2015 р., м. Київ. – Київ, 2015. – С. 26.

20. Підвищення ефективності неoad'ювантної хіміорадіотерапії у хворих похилого віку на первинно-неоперабельний рак грудної залози / О. М. Іванкова, В. С. Іванкова, І. І. Смоланка, О. Ф. Лігірда, О. І. Костриба // Актуальні питання радіаційної онкології в Україні : матеріали наук.-практ. конф. Українського товариства радіаційних онкологів за участю міжнар. фахівців, 24–25 червня 2015 р., Львів. – Укр. радіол. журн. – 2015. – Т. 23, вип. 2. – С. 114–116.

21. Смоланка І. І. Підвищення ефективності неoad'ювантного лікування хворих похилого віку на первинно неоперабельний рак грудної залози / І. І. Смоланка, В. С. Іванкова, О. М. Іванкова // Персоніфікація лікування гормонозалежних пухлин : наук.-практ конф., 15–16 жовтня 2015 р., Яремче. – Онкологія. – 2015. – Т. 17, № 3 (65). – С. 196.

22. Лікування первинно неоперабельних форм раку грудної залози / І. І. Смоланка, В. С. Іванкова, С. Ю. Скляр, О. М. Іванкова, А. О. Ляшенко // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : III Міжнар. мед. конгрес, 14–16 жовтня 2014 р., м. Київ. – Київ, 2014. – С. 40.

## АНОТАЦІЯ

**Іванкова О. М. Оптимізація неoad'ювантного лікування хворих на місцево поширений первинно неоперабельний рак грудної залози.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія» (222 – Медицина). – Національний інститут раку, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – підвищенню ефективності комплексного лікування хворих на МП первинно неоперабельний РГЗ III стадії шляхом розробки та застосування методики неoad'ювантної ПТ з використанням радіомодифікатора тегафуру з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини.

Дослідження ґрунтується на вивченні результатів лікування 157 хворих на РГЗ віком 27–82 роки з IIIA–IIIC стадіями, у яких не досягнуто позитивного ефекту після проведення до 6-ти курсів НПХТ на основі антрациклінів та/або таксанів (АС, ФАС, АТ). Курс дистанційної ПТ проводили за радикальною програмою в режимі класичного фракціонування на тлі щоденного прийому цитостатичного препарату фторпіримідинового ряду (тегафур 750 мг/м<sup>2</sup> на добу щоденно впродовж всього курсу ПТ) (основна група – 74 пацієнтки), або лише дистанційну ПТ в режимі класичного фракціонування (група порівняння – 83 хворих).



Неoad'ювантна ХПТ із застосуванням радіомодифікатора загалом дозволила достовірно покращити клінічну відповідь пухлини на лікування ( $p < 0,001$ ), збільшити частоту виконання радикальних оперативних втручань на 11,31 % ( $p = 0,03$ ) ( $rS = -0,16$ ;  $p = 0,03$ ), ( $OR = 3,04$ ;  $1,98-4,11$ ;  $p < 0,05$ ), підвищити досягнення патоморфозу IV та V ступеня (повної патоморфологічної регресії) ( $p < 0,001$  та  $p = 0,02$  відповідно), покращити медіану загальної виживаності на 18 міс., а медіану виживаності до прогресування – на 36 міс. Виявлена тенденція до покращення загальної виживаності у хворих основної групи ( $p = 0,34$ ) та покращення показників виживаності без прогресії у цій групі ( $p < 0,05$ ).

Доведено несприятливий вплив експресії CD44+, EGFR+ та сумісної експресії CD44+EGFR+ на ефективність лікування.

**Ключові слова:** рак грудної залози, хіміопроменева терапія, CD44, EGFR, прогностичні фактори, загальна виживаність, виживаність без прогресії.

## АННОТАЦІЯ

**Иванкова О. Н. Оптимизация неoad'ювантного лечения больных местно распространенным первично неоперабельным раком грудной железы.** – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.07 «Онкология» (222 – Медицина). – Национальный институт рака, Киев, 2019.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – повышению эффективности комплексного лечения больных местно распространенным первично неоперабельным раком грудной железы III стадии путем разработки и применения методики неoad'ювантной лучевой терапии с использованием радиомодификатора тегафура с учетом молекулярно-биологических характеристик опухоли.

Исследование основывается на изучении результатов лечения 157 больных раком молочной железы в возрасте 27–82 года с III–IV стадиями с отсутствием положительного эффекта после проведения до 6-ти курсов неoad'ювантной полихимиотерапии на основе антрациклинов и/или таксанов (АС, FАС, АТ). Больным проводили курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе в режиме классического фракционирования на фоне ежедневного приема цитостатического препарата фторпиримидинового ряда (тегафур  $750 \text{ мг/м}^2$  в сутки ежедневно в течение всего курса лучевой терапии) (основная группа – 74 пациентки) или только дистанционную лучевую терапию в режиме классического фракционирования (группа сравнения – 83).

Неoad'ювантная химиолучевая терапия с применением радиомодификатора в целом позволила достоверно улучшить клинический ответ опухоли на лечение ( $p < 0,001$ ), увеличить частоту выполнения радикальных оперативных вмешательств на 11,31 % ( $p = 0,03$ ) ( $rS = -0,16$ ;

$p = 0,03$ ), (OR = 3,04; 1,98–4,11;  $p < 0,05$ ), достичь патоморфоза IV и V степени (полной патоморфологической регрессии) ( $p < 0,001$  и  $p = 0,02$  соответственно), добиться улучшения медианы общей выживаемости на 18 мес., а медианы выживаемости до прогрессирования – на 36 мес. Выявлена тенденция к улучшению общей выживаемости у больных основной группы ( $p = 0,34$ ) и улучшение показателей выживаемости без прогрессии в этой группе ( $p < 0,05$ ).

Доказано неблагоприятное влияние экспрессии CD44+, EGFR+ и совместной экспрессии CD44+ EGFR+ на эффективность лечения.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, химиолучевая терапия, CD44, EGFR, прогностические факторы, общая выживаемость, выживаемость без прогрессии.

## ABSTRACT

**Ivankova O. M. Optimization of neoadjuvant treatment in patients with locally advanced primary inoperable breast cancer.** – Qualification scientific work, as manuscript.

Thesis for the candidate of medical science (philosophy doctor) degree, speciality 14.01.07 «Oncology» (222 – Medicine). – National Cancer Institute, Kyiv, 2019.

The thesis paper concerns the relevant issue of modern oncology – increasing the complex treatment efficiency in patients with locally advanced primary inoperable breast cancer of III stage through developing and applying preoperative radiotherapy method using tegafur radiomodifier, taking into account molecular-biological characteristics of the tumor.

The study included 157 breast cancer patients aged from 27 to 82 years with IIIA–IIIC stages of the disease, who had no positive response to up to 6 courses of anthracyclines and/or taxanes-based neo-adjuvant chemotherapy (AC, FAC, AT).

Group I (main) included 74 patients who underwent a course of radiotherapy (RT) under radical program in traditional fractionation mode against the background of daily administration of the cytostatic fluoropyrimidine series drug. Tegafur was used at a dose of 750 mg/m<sup>2</sup> daily throughout the radiotherapy course (dividing the daily dose into two doses) for the purpose of radiomodification. Group II (control) included 83 patients, who underwent radiotherapy alone in traditional fractionation mode.

The effect of cytostatic therapy was better in the main group, where more cases of partial and complete tumor response were observed ( $p < 0,001$ ).

In general, neoadjuvant chemo radiotherapy (CRT) using radiomodifier allowed to increase significantly the frequency of radical surgical interventions by 11,31% ( $p = 0,03$ ) (rS = -0,16;  $p = 0,03$ ), (OR = 3,04; 1,98–4,11,  $p < 0,05$ ).

In analyzing therapeutic pathomorphism intensity in operated patients in the studied groups, it was found that the pathomorphosis of IV and V grades (complete pathomorphological response) was more likely to be reported in patients of the main study group ( $p < 0,001$  and  $p = 0,02$ , respectively). It was also noted that the fractional RPVTT (residual part of viable tumor tissue) in the main group was on average lower

vs control group by 20,39 % ( $t = 4,64$ ;  $p < 0,001$ ). Consequently, the probably superior treatment effect was observed in patients from the main study group who received neoadjuvant radiation therapy against the background of the radiomodifier.

Analyzing the survival rates of patients in both groups, it was found that treatment allowed achieving an improvement in the median overall survival by 18 months, while median survival rate to progression – by 36 months. The tendency towards improved overall survival in patients of the main study group vs control group ( $p = 0,34$ ) and improved survival rates without progression in this group ( $p < 0,05$ ).

When using RT in conjunction with radiomodifier, we managed to achieve a better response to treatment in our study patients with CD44+ expression, namely to increase the number of partial response by 41,64 % ( $p = 0,02$ ), resectable cases by 17,28 % ( $p = 0,016$ ), to improve the grade of therapeutic pathomorphosis intensity, including through increasing the percentage of reaching complete pathomorphological response by 4,08 % ( $p = 0,03$ ), improving the overall 5-year survival rate by 28,51 % ( $p = 0,01$ ) and recurrence-free survival rate by 37,72 % ( $p < 0,001$ ). The adverse effect of the expression of CD44, EGFR and co-expression of the CD44 EGFR on the efficacy of the treatment was also demonstrated.

**Key words:** breast cancer, chemoradiotherapy, fluoropyrimidine radioimodifier, CD44, EGFR, prognostic factors, tumor response, overall survival, recurrence-free survival.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

5-ФУ	–	5-фторурацил
АТ	–	схема поліхіміотерапії (доксорубіцин (епірубіцин), доцетаксел (паклітаксел))
АС	–	схема поліхіміотерапії (доксорубіцин (епірубіцин), циклофосфан)
CD44	–	трансмембранний глікопротеїн
ER	–	рецептор естрогену
FAC	–	схема поліхіміотерапії (фторурацил, доксорубіцин (епірубіцин), циклофосфан)
HER2, EGFR	–	рецептори родини епідермального фактора росту
PR	–	рецептор прогестерону
ІГХ	–	імуногістохімія
Ki-67	–	індекс проліферації
МП	–	місцево поширений
НПХТ	–	неoad'ювантна поліхіміотерапія
ОЧЖПТ	–	об'ємна частка життєздатної пухлинної тканини
ПТ	–	променева терапія
РГЗ	–	рак грудної залози
ХПТ	–	хіміопроменева терапія
ХТ	–	хіміотерапія