

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

МАЙДАНЕВИЧ НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 618.19 – 006.6 – 033.2 – 085.28

**ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ПРОГНОЗУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА МЕТАСТАТИЧНИЙ 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
Сивак Любов Андріївна,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення
хіміотерапії солідних пухлин

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

доктор медичних наук, професор
Фецич Тарас Григорович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувач кафедри онкології і радіології ФПДО

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) посідає перше місце в структурі онкологічної захворюваності жіночого населення в світі (Howlander N., 2017; Bray F. et al., 2015; Parkin D.M., 2012) та в Україні (Колеснік О.О., Федоренко З.П., 2017). За даними Національного канцер-реєстру, у 2016 р. в Україні зареєстровано 14406 випадків РГЗ, показник захворюваності склав 63,7, а смертності – 24,4 на 100 тис. жіночого населення.

Хіміотерапія (ХТ) є одним з основних методів лікування хворих на метастатичний РГЗ, а завдяки використанню комбінованих радикальних програм та впровадженню в клінічну практику новітніх препаратів, істотно збільшує тривалість та покращує якість життя, а в деяких випадках дозволяє перевести рак в хронічне захворювання (Переводчикова Н.И., 2017; Perroud H.A. et al., 2016; McClelland S.I. et al., 2015).

Тенденцією сучасної ХТ метастатичного РГЗ є розробка індивідуалізованого вибору цитостатичних препаратів, спрямованого на підвищення ефективності та зниження токсичності лікування. Несвоєчасна корекція ускладнень ХТ може спричинити відміну спеціального лікування, погіршити якість життя хворих та прогноз захворювання (Roila A. et al., 2016; Simon V. et al., 2015; Williams F., 2015). Тому важливу роль відіграє своєчасно застосована та патогенетично обґрунтована терапія супроводу (Navari R.M. et al., 2018).

Фактори, що впливають на токсичність ХТ, наразі до кінця не вивчені. Майже 95% індивідуальних відмінностей ефективності та токсичності хіміопрепаратів можуть бути генетично обумовленими (Puri S. et al., 2018; Dranitsaris G. et al., 2017). У світі активно вивчають роль поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази (GSTP1) та метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) у виникненні РГЗ, прогнозуванні перебігу захворювання, розвитку токсичності ХТ чи формуванні резистентності (Ludovini V. et al., 2017; Кумыкова Д. Ф., 2016; Zárate R. et al., 2007). Дослідження поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR в комплексі з клініко-лабораторними методами дасть можливість виокремити пацієнтів групи високого ризику ускладнень ХТ, попередити розвиток тяжких ускладнень, підвищити ефективність лікування завдяки своєчасному проведенню ХТ в повному обсязі та покращити якість життя хворих.

За даними Shlomit S. et al., 2017; Klastersky J. et al., 2017; Nazareno J. et al., 2006, найчастішими видами токсичності ХТ є гастроінтестинальна (до 90 %) та гематологічна (80 %). Розвиток еметичного синдрому – частий побічний ефект ХТ, що істотно погіршує якість життя хворих, призводить до редукції доз препаратів, збільшення інтервалів між циклами, а іноді до припинення ХТ.

При плануванні ефективної профілактики ускладнень ХТ враховують еметогенний потенціал різних цитостатичних препаратів, згідно з класифікаціями Міжнародної асоціації з підтримуючої терапії в онкології (MASCC, 2016) і Європейської спільноти медичної онкології (ESMO, 2016).

Проте, застосування антиеметичної терапії не завжди дозволяє контролювати ускладнення ХТ. Незважаючи на наявність доказових антиеметичних рекомендацій, до 40 % хворих на рак, які отримують ХТ, не можуть досягти повного контролю над нудотою та блюванням.

Отже, розробка та впровадження в клінічну практику алгоритму прогнозування та профілактики ускладнень ХТ у хворих групи високого ризику токсичності ХТ дасть можливість покращити якість життя хворих на метастатичний РГЗ шляхом попередження розвитку тяжких ускладнень, зниження їх проявів, а також дозволить проводити хіміотерапевтичне лікування в повному обсязі, у визначені терміни та зменшити витрати на лікування.

Комплекс означених проблем і визначає актуальність даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку: «Розробити терапію супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на злоякісні пухлини грудної залози з урахуванням клініко-лабораторних факторів прогнозу токсичності» (номер державної реєстрації 0111U000377; шифр ВН. 14.01.07.131-11; 2011–2013 рр.); «Оптимізувати лікування хворих на «тричі негативний» метастатичний рак грудної залози» (номер державної реєстрації 0114U001063; шифр ВН.14.01.07.152-14; 2014–2016 рр.).

Мета дослідження: покращити якість життя за рахунок зменшення токсичних проявів хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози шляхом розробки та впровадження індивідуалізованої та патогенетично обґрунтованої терапії супроводу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту і спектр ускладнень хіміотерапії за схемою ТС (паклітаксел, карбоплатин) у хворих на метастатичний рак грудної залози з урахуванням розробленої терапії супроводу.
2. Дослідити взаємозв'язок між клінічними, лабораторними, інструментальними показниками та молекулярно-генетичними факторами (поліморфізм генів GSTP1, MTHFR) прогнозу токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози.
3. Оцінити якість життя та безпосередню ефективність хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози.
4. Розробити алгоритм прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози.
5. Провести порівняльний аналіз ефективності застосування алгоритму профілактики токсичності хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози.

Об'єкт дослідження: метастатичний рак грудної залози.

Предмет дослідження: діагностика, профілактика і лікування токсичності хіміотерапії.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, молекулярно-генетичні, статистичні, оцінка якості життя за опитувальником European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D).

Наукова новизна отриманих результатів. Отримано нові наукові дані щодо прогнозування і профілактики ризику гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ.

Вперше розроблено комплекс прогностичних клініко-лабораторних критеріїв та молекулярно-генетичних маркерів токсичності ХТ за схемою ТС та виокремлено хворих групи високого ризику розвитку ускладнень ХТ.

Вперше розроблено й застосовано алгоритм прогнозування і профілактики токсичності ХТ за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ групи високого ризику ускладнень, що дозволило мінімізувати ускладнення ХТ, покращити якість життя та безпосередні результати лікування хворих.

Отримано нові наукові дані стосовно доцільності визначення поліморфізму генів MTHFR та GSTP1 у прогнозуванні розвитку гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ за схемою ТС та індивідуалізації лікування у хворих на метастатичний РГЗ.

Практичне значення отриманих результатів. Впровадження в медичну практику розробленого алгоритму прогнозування і профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ дозволить попередити ускладнення протипухлинної терапії або зменшити їх прояви, провести лікування в повному обсязі й у визначені терміни та покращить якість життя хворих на метастатичний РГЗ.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати роботи впроваджено в практику хіміотерапевтичних відділень Закарпатського, Миколаївського, Черкаського обласних онкологічних диспансерів, ТОВ «Медичний центр «Добробут-стаціонар» м. Київ, відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку; видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником здобувач визначила тему дослідження і на підставі самостійно проведеного інформаційно-патентного пошуку та аналізу наукової літератури сформулювала мету і завдання. Здійснила аналіз анамнестичних даних, клінічне обстеження хворих, добір, вивчення та узагальнення клінічного матеріалу дослідження. Автором безпосередньо реалізовано протокол дослідження, контроль за його виконанням. Оцінено результати лікування та сформовано комп'ютерну базу даних, здійснено статистичну обробку, теоретичне узагальнення отриманих результатів, виявлені закономірності, сформульовані у висновках. У дисертаційній роботі здобувачем не використані наукові ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: II (Київ, 2013), III (Київ, 2014), VII (Київ, 2018) міжнародних медичних конгресах «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»; XII з'їзді онкологів України (Київ, 2011), XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016);

науково-практичних конференціях з міжнародною участю (для молодих вчених) «Іновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини (Київ, 2014), «Сучасна онкологія: діагностика та лікування» (Київ, 2015), «Онкологія сьогодні: від діагностики до лікування» (Київ, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, з них 9 статей у наукових фахових виданнях України (у т.ч. 2 – в міжнародних), 9 – у матеріалах і тезах конференцій та з'їздів, 1 інформаційний лист, отримано 3 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, який містить 152 найменувань (38 кирилицею, 114 латиницею), додатків. Дисертація викладена на 160 сторінках машинопису, ілюстрована 30 таблицями та 23 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В основу даного дослідження покладено результати лікування 101 хворої на метастатичний РГЗ, які отримали 6 курсів ХТ за схемою ТС (паклітаксел 175 мг/м² внутрішньовенно (в/в) в перший день циклу, карбоплатин АUC-5 в/в у перший день циклу, інтервал між циклами – 3 тижні). До початку лікування хворим застосовано діагностичний клініко-інструментально-лабораторний комплекс досліджень з метою визначення факторів ризику хіміотерапевтичних ускладнень та виділення хворих групи високого ризику токсичності ХТ.

Оцінку ступеня токсичності ХТ проводили за критеріями CTC-NCIC (V.4.03, 2010 р.), реєстрували частоту випадків та характер проявів ускладнень, включно до 6 курсу ХТ. Перед кожним циклом (на 7-й та 14-й день ХТ) визначали лабораторні показники: дослідження гемограми з визначенням лейкоцитарної формули та швидкості осідання еритроцитів; біохімічні показники периферичної крові: білірубіну, аланінамінотрансамінази (АЛТ), аспартатамінотрансамінази (АСТ), креатиніну, глюкози крові та аналіз сечі.

Усі хворі до проведення першого курсу ХТ надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і пройшли рандомізацію 1:1 за методом «конвертів» (самостійно обирали один з двох конвертів, у якому зазначалась група лікування). В дослідження залучено хворих, які мали не менше 2 факторів ризику розвитку токсичності ХТ. Програма дослідження була схвалена комісією з етики Національного інституту раку.

В основну групу (n = 51) залучено хворих на метастатичний РГЗ, які отримали ХТ за схемою ТС із застосуванням розробленої терапії супроводу (ондансетрон 24 мг/добу та дексаметазон 8 мг/добу упродовж чотирьох днів), у контрольну (n = 50) – пацієнтки, які отримали ХТ за такою самою схемою, але терапія супроводу призначалась за показами (рис. 1).

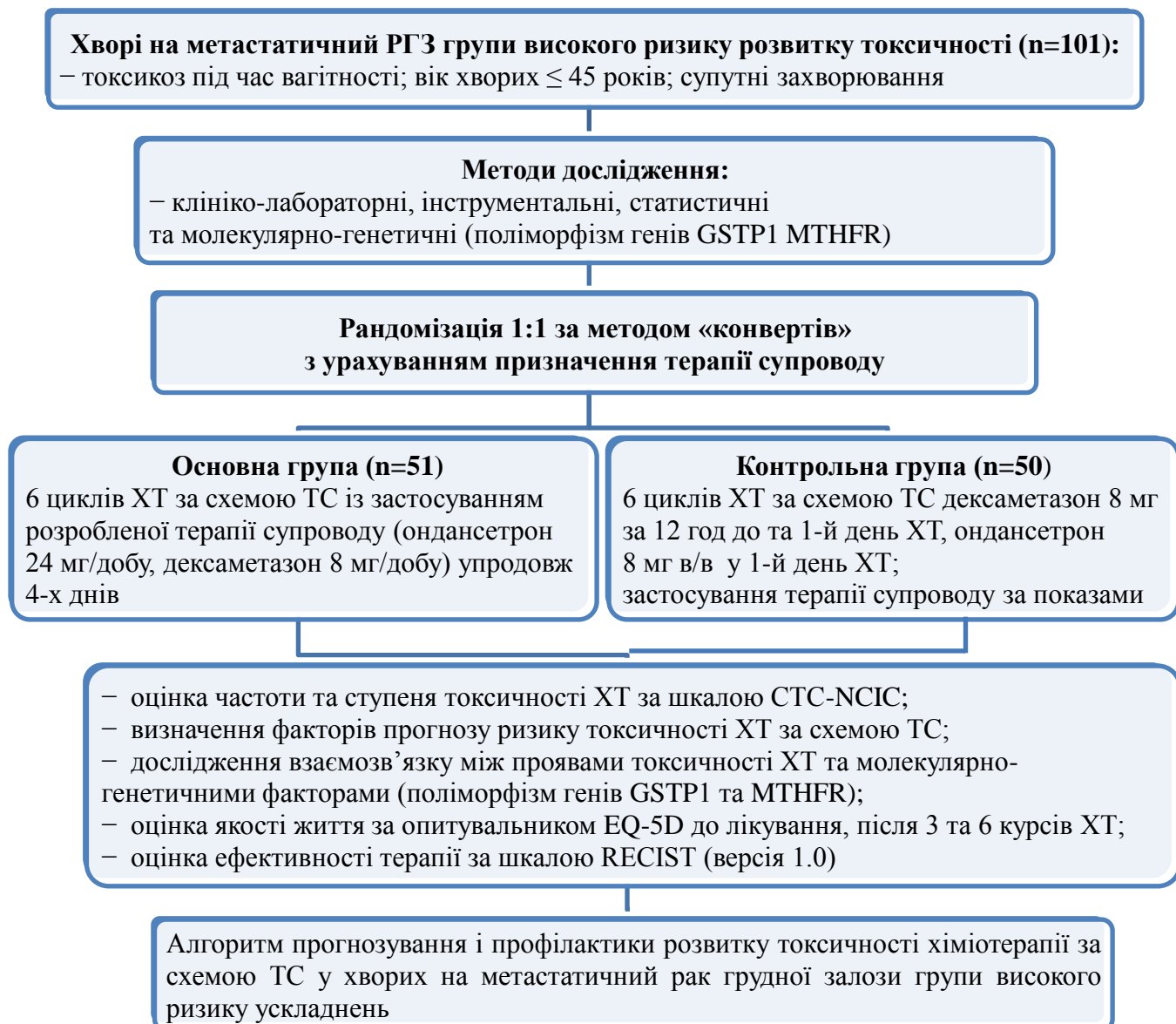


Рис. 1. Дизайн дослідження

Перед початком лікування у хворих на метастатичний РГЗ досліджували поліморфізм генів метилентетрагідрофолатредуктази і глутатіон-S-трансферази P1. Для цього використовували ДНК, яку виділяли з периферичної крові хворих (дослідження виконували в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології, завідувач – д-р біол. наук Храновська Н.М.).

Якість життя хворих оцінювали за опитувальником оцінки якості життя – EQ-5D. Анкетування проводили до початку лікування, після 3 та 6 курсів ХТ.

Безпосередній ефект оцінювали залежно від ступеня регресу пухлинних осередків за критеріями RECIST (версія 1.0) після 3 та 6 курсів ХТ.

Для прогнозування ризику токсичності ХТ використовували логістичний регресійний аналіз з розрахунком регресійних коефіцієнтів, статистики Вальда, χ^2 і співвідношення шансів з 95 % довірчим інтервалом (95 % ДІ), реалізованого в середовищі табличного процесора Excel. Статистичні розрахунки виконували за допомогою пакета програм Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Токсичність ХТ за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ. В обох групах пацієнтів було вивчено спектр, частоту та ступінь ускладнень ХТ за схемою ТС. Результати показали, що найчастішими ускладненнями ХТ у хворих на метастатичний РГЗ були гастроінтестинальна – у 96 хворих (95,1 %), гематологічна – у 68 (67,3 %) та нейротоксичність – у 54 (53,4 %) хворих (рис. 2).

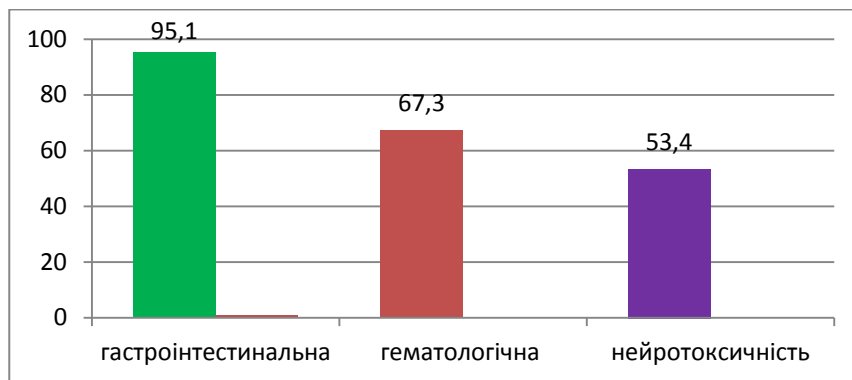


Рис. 2. Розподіл хворих на метастатичний РГЗ за видом токсичних проявів ХТ (за шкалою токсичності СТС-NCIC) (n = 101)

При розподілі епізодів нудоти та блювання за ступенем прояву на етапах ХТ в основній групі переважно реєстрували токсичність 1 ступеня – 41,1 проти 50,0 % у хворих контрольної групи ($p < 0,05$); 2 ступеня – на 14,4 % частіше у хворих контрольної групи – 30,0 проти 15,6 % основної групи ($p < 0,05$); 3 ступеня – у 16,0 % хворих лише контрольної групи ($p < 0,0001$).

Визначено, що застосування терапії супроводу у хворих основної групи дозволило знизити частоту та ступінь проявів еметичного синдрому: нудоти на 52,9 % (96,0 та 43,1 %), блювання на 36,2 % (42,0 та 5,8 %), ($p < 0,05$). Аналіз кореляційного зв'язку показав пряму залежність розвитку еметичного синдрому з проведенням більше трьох курсів ХТ за схемою ТС ($r = 0,37$; $p < 0,05$), тобто, збільшення випадків нудоти після 3 курсу ($p < 0,0003$) та наступних курсів ХТ ($p < 0,00005$).

Для визначення гематологічної токсичності проаналізовано 1212 загальноклінічних аналізів крові у 101 хворої, які отримали ХТ за схемою ТС. Виявлено, що найчастішим ускладненням з боку системи гемопоезу була анемія – у 68 (69,3 %) хворих; у 42 (43,2 %) хворих визначалась тромбоцитопенія, а лейкопенію різного ступеня зафіксовано – у 56 (57,3 %), у 21 (21,8 %) – фебрильну нейтропенію.

При розподілі токсичності визначено, що зниження рівня гемоглобіну нижче 100 г/л на 1 курсі ХТ реєстрували у 38,7 % хворих лише 1–2 ступеня. З 2 курсу кількість випадків анемії, передусім 2–3 ступеня, вірогідно збільшувалась з кожним наступним курсом ХТ ($p < 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалась при контролі кількості лейкоцитів – із збільшенням кількості курсів ХТ, зростало число зареєстрованих випадків лейкопенії. Для показника тромбоцитопенії характерна менша кількість випадків, ніж для анемії та лейкопенії. При цьому однаково виявлена тенденція до збільшення кількості хворих з тромбоцитопенією за збільшення курсів ХТ.

Виявлено кореляційний зв'язок розвитку гематологічної токсичності ХТ у хворих на метастатичний РГЗ в осіб вікової категорії ≤ 45 років ($r = 0,29$; $p < 0,01$), наявністю в анамнезі попереднього спеціального лікування ($r = 0,31$; $p < 0,05$), проведенням більше 3 курсів ХТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$).

Більш високий профіль гематологічної токсичності зареєстровано у хворих контрольної групи порівняно з основною групою: на 28,9 % лейкопенії (70,0 проти 41,1 %); на 14,3 % нейтропенії (28,0 проти 13,7 %); на 24,6 % тромбоцитопенії (54,0 проти 29,4 %) ($p < 0,005$). Фебрильна нейтропенія спостерігалась лише у 10,0 % хворих контрольної групи ($p < 0,005$). У хворих основної групи прояви токсичності були помірно вираженими та не перевищували 1–2 ступеня: лейкопенія – у 29,4 проти 54,0 %; анемія 1–2 ступеня – у 27,3 проти 50,0 %; тромбоцитопенія – у 5,8 проти 10,0 % ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи на 10,1 % (14,0 проти 3,9 %) частіше зустрічали лейкопенію 3 ступеня; лейкопенію 4 ступеня – у 4,0 % хворих лише контрольної групи ($p < 0,0001$).

Оцінка якості життя хворих на метастатичний РГЗ до лікування, після 3 та 6 курсів ХТ (за опитувальником EQ-5D) та безпосередні результати лікування (за критеріями RECIST 1:0). До початку лікування кількісна оцінка статусу здоров'я була однаковою в групах і складала ($83,6 \pm 1,1$) проти ($83,2 \pm 0,6$) % відповідно в основній та контрольній групі хворих (рис. 3).

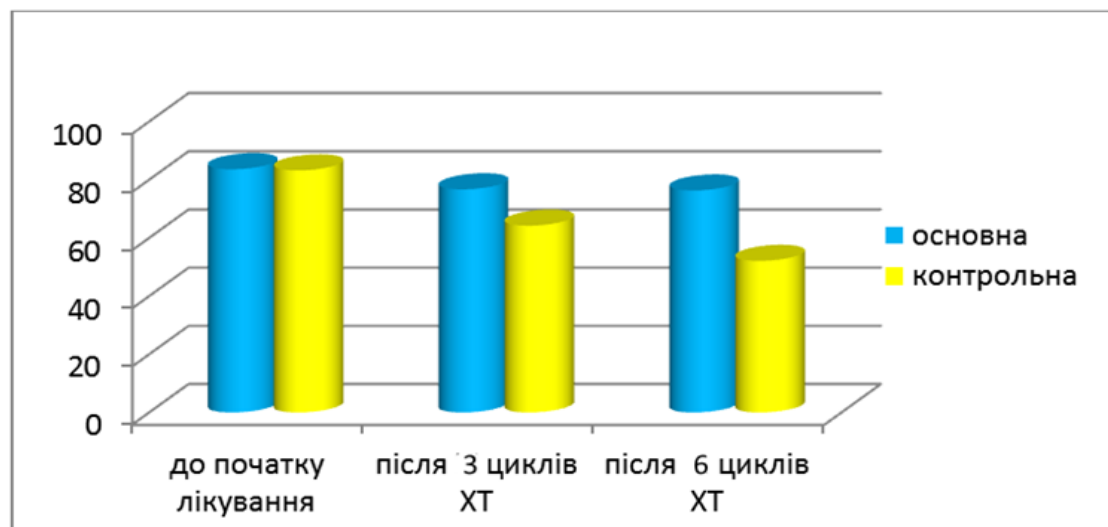


Рис. 3. Кількісна оцінка загального статусу здоров'я до лікування, через 3 та 6 курсів ХТ у хворих основної та контрольної груп

Показник якості життя хворих після 3 курсів ХТ знизився в основній групі на 6,9 % ($83,6 \pm 1,1$) % проти 19,0 % ($64,2 \pm 0,6$) % у контрольній групі; після 6 курсів ХТ на 7,3 % ($76,3 \pm 1,4$) % проти 31,1 % ($52,1 \pm 0,2$) % у контрольній групі ($p < 0,001$). Отже, кількісна оцінка статусу здоров'я була кращою у хворих на метастатичний РГЗ, які отримали ХТ із застосуванням терапії супроводу.

При аналізі спектра та частоти симптомів встановлено, що якість життя хворих в основній групі була вищою за рахунок менших проблем з рухливістю, повсякденною діяльністю та відсутністю болю і дискомфорту.

Безпосередні результати лікування оцінювали після 3 та 6 курсів ХТ. Встановлено, що у хворих основної групи після 3 курсів ХТ часткову регресію отримано у 33,3 % проти 18,0 % хворих контрольної групи; після 6 курсів ХТ – у 17,6 % проти 10,0 % хворих відповідно; повну регресію – у 9,8 % хворих лише основної групи після 6 курсів ХТ ($p < 0,05$). Стабілізацію процесу частіше відмічали у хворих контрольної групи – у 82,0 % проти 66,7 % після 3 курсів ХТ та після 6 курсів – у 90,0 % проти 72,5 % хворих основної групи.

Таким чином, безпосередні результати лікування після 3 та 6 курсів ХТ були достовірно кращими у хворих основної групи порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), за рахунок зменшення проявів гастроінтестинальної і гематологічної токсичності та проведення ХТ у заплановані терміни (табл. 1).

Таблиця 1

**Безпосередні результати лікування у хворих на метастатичний РГЗ
(за критеріями RECIST 1:0) після 3 та 6 курсів ХТ**

Відповідь пухлини на лікування (за критеріями RECIST 1:0)	Група хворих, n (%)				p
	основна, n = 51		контрольна, n = 50		
	після курсів ХТ				
	3-х	6-ти	3-х	6-ти	
Повна регресія	0	5 (9,8)	0	0	< 0,005
Часткова регресія	17 (33,3)	9 (17,6)	9 (18,0)	5 (10,0)	< 0,005
Стабілізація	34 (66,7)	37 (72,5)	41 (82,0)	45 (90,0)	< 0,005

Дослідження ролі поліморфізму генів GSTP1 і MTHFR у розвитку токсичності ХТ у хворих на метастатичний РГЗ. Зіставленням генетичних даних з параметрами токсичності ХТ виявлено асоціацію поліморфізму генів GSTP1 A313G та MTHFR C677T з токсичністю ХТ у хворих на метастатичний РГЗ.

Встановлено, що у хворих, які є гомозиготними носіями мутантного алеля гена GSTP1 (генотип G/G), достовірно вищий ризик (у 10 разів) розвитку ускладнень ХТ з боку шлунково-кишкового тракту ($OR = 10,00$; $95\% CI = 1,18-84,78$; $p < 0,04$) порівняно з гомо- чи гетерозиготними носіями диких алелей гена (генотипи A/A та A/G). Тобто, серед пацієнтів з генотипом G/G 88,9 % мали гастроінтестинальні ускладнення ХТ, тоді як серед пацієнтів з генотипом A/G – 41,9 %, з генотипом A/A – 46,9 %.

Водночас, не виявлено жодних асоціацій поліморфізму гена MTHFR з розвитком гастроінтестинальних ускладнень ХТ у хворих на метастатичний РГЗ (рис. 4).

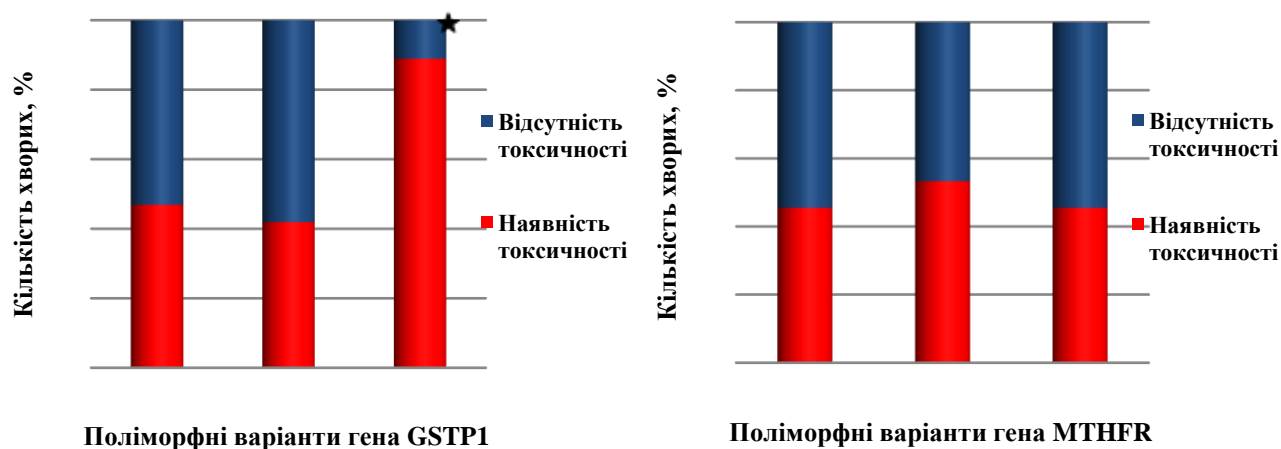


Рис. 4. Гастроінтестинальна токсичність ХТ у хворих на метастатичний РГЗ залежно від успадкованого поліморфного варіанта генів:

- А – поліморфний варіант гена глутатіон-S-трансферази P1;
- Б – поліморфний варіант гена метилентетрагідрофолатредуктази

Також нами було встановлено, що ризик розвитку гематологічної токсичності ХТ був вищий у хворих на РГЗ з генотипом С/Т гена MTHFR (OR = 10,75; 95 % CI = 1,22–94,64; $p < 0,04$) порівняно з хворими – носіями генотипу С/С чи Т/Т. Нами не виявлено жодних асоціацій поліморфізму гена GSTP1 з виникненням гематологічної токсичності ХТ (рис. 5).

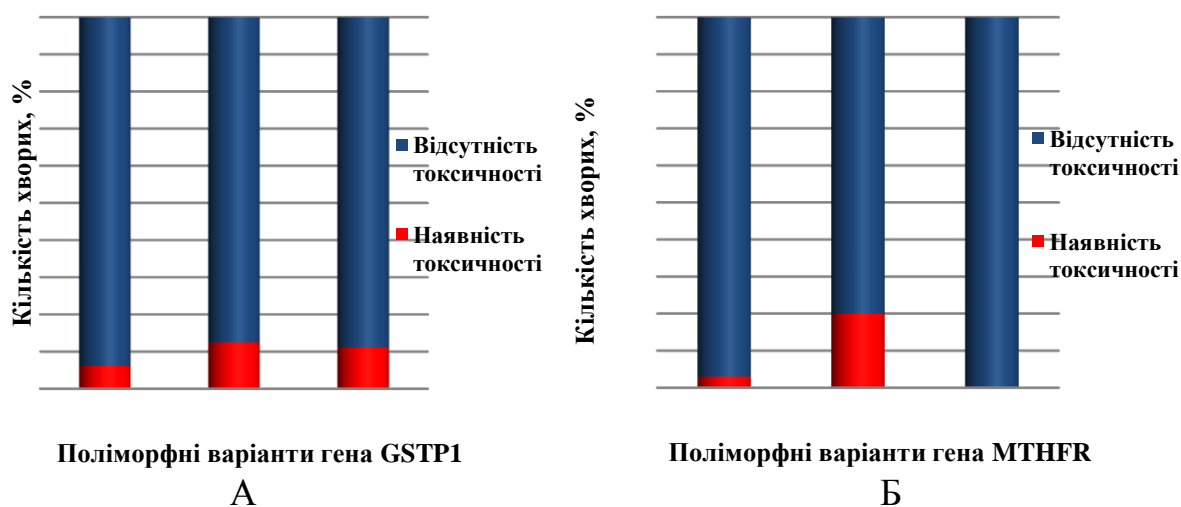


Рис. 5. Гематологічна токсичність ХТ 3 ступеня у хворих на метастатичний РГЗ залежно від успадкованого поліморфного варіанта генів:

- А – поліморфний варіант гена глутатіон-S-трансферази P1;
- Б – поліморфний варіант гена метилентетрагідрофолатредуктази

Таким чином, визначення поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR у хворих на метастатичний РГЗ до початку лікування дає можливість виявити пацієнтів з генетично-детермінованим ризиком виникнення гастроінтестинальної та гематологічної токсичності для призначення своєчасної та адекватної терапії супроводу, що, в свою чергу, дозволить покращити якість життя хворих та попередити виникнення ускладнень ХТ.

Прогнозування токсичності ХТ за схемою ТС у хворих на метастатичний РГЗ. За методом побудови та аналізу багатофакторних моделей регресії було виділено факторні ознаки для прогнозування гастроінтестинальної токсичності: вік хворих ≤ 45 років, локалізація пухлинних осередків в печінці, генотип G/G гена GSTP. Модель, побудована на цих ознаках, адекватна ($\chi^2 = 32,7$ при шести ступенях свободи; $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Аналіз зв'язку факторних ознак з розвитком гастроінтестинальної токсичності ХТ (3-факторна логістична модель регресії)

Факторна ознака	Значення коефіцієнта у моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник відношення ризиків, ВР (95 % ВІ)
Генотип G/G гена GSTP1	3,52 \pm 0,94	< 0,001	33,8 (5,3–218)
Mts у печінку	1,45 \pm 0,91	0,11	4,3 (0,7–26)
Вік ≤ 45 років	1,93 \pm 0,95	0,04	6,9 (1,1–45)

Аналіз свідчить про виявлення зв'язку розвитку еметичного синдрому для пацієток з генотипом G/G гена GSTP1 ($p = 0,001$), ВШ = 33,8 (95 % ВІ 5,3–218), метастатичним ураженням печінки ($p = 0,11$), ВШ = 4,3 (95 % ВІ 0,7–26) та віком хворих до ≤ 45 років ($p < 0,001$), ВШ = 6,9 (95 % ВІ 1,1–45) (рис. 6).

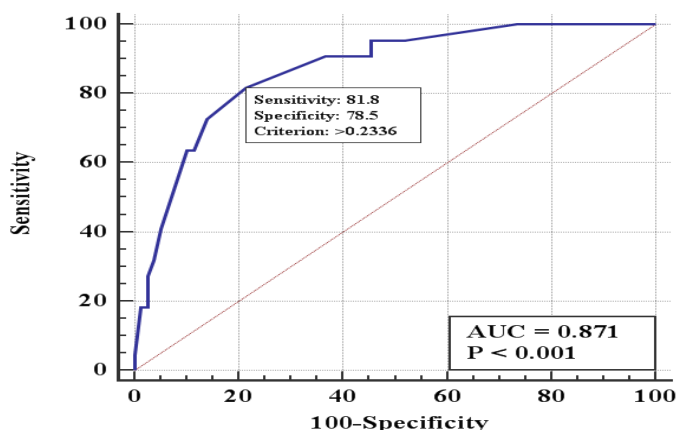


Рис. 6. ROC-крива 3-факторної моделі прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний РГЗ

При виборі оптимального порога чутливість тесту складає 81,8 %, специфічність – 78,5 %, модель адекватна, AUC = 0,87 (95 % ВІ 0,79–0,93).

Для прогнозування гематологічної токсичності в процесі відбору було виділено 7 факторних ознак: генотип С/Т гена МТНFR, попереднє спеціальне лікування, вік ≤ 45 років, метастатичне ураження кісток скелета, зниження показників крові (гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів) нижче норми на 7-й день ХТ. Модель, побудована на цих ознаках, адекватна ($\chi^2 = 32,7$ при семи ступенях свободи; $p < 0,001$) (табл. 3).

Таблиця 3

**Зв'язок факторних ознак з розвитком гематологічної токсичності ХТ
(7-факторна логістична модель регресії)**

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0, p	Показник ВШ (95 % ВІ)
Генотип С/Т гена МТНFR	1,35 \pm 0,70	0,05	3,9 (1,0–15)
Попередня ХТ	-1,08 \pm 0,76	0,16	–
Mts в кістки скелета	2,44 \pm 1,26	0,05	11,5 (1,0–136)
Вік ≤ 45 років	-1,22 \pm 0,82	0,14	–
На 7-й день 1 курсу ХТ			
Гемоглобін	-0,040 \pm 0,019	0,03	0,96 (0,92–1,00)
Тромбоцити	-0,010 \pm 0,006	0,07	0,99 (0,98–1,00)
Лейкоцити	-0,014 \pm 0,007	0,04	0,99 (0,97–1,00)

Виявлено зв'язок розвитку гематологічної токсичності у хворих з генотипом С/Т гена МТНFR ($p = 0,05$), ВШ = 3,9 (95 % ВІ 1,0–15), метастатичним ураженням кісток скелета ($p = 0,05$), ВШ = 11,5 (95 % ВІ 1,0–136). Після 1-го курсу ХТ рівень показників периферичної крові в межах норми: гемоглобіну ($p = 0,03$), ВШ = 0,96 (95 % ВІ 0,92–1,00); тромбоцитів ($p = 0,07$), ВШ = 0,99 (95 % ВІ 0,98–1,00) та лейкоцитів ($p = 0,04$) ВШ = 0,99 (95 % ВІ 0,97–1,00) прогнозує відсутність гематологічної токсичності ХТ на етапах лікування. Модель адекватна, AUC = 0,88 (95 % ВІ 0,79–0,93) (рис. 7).

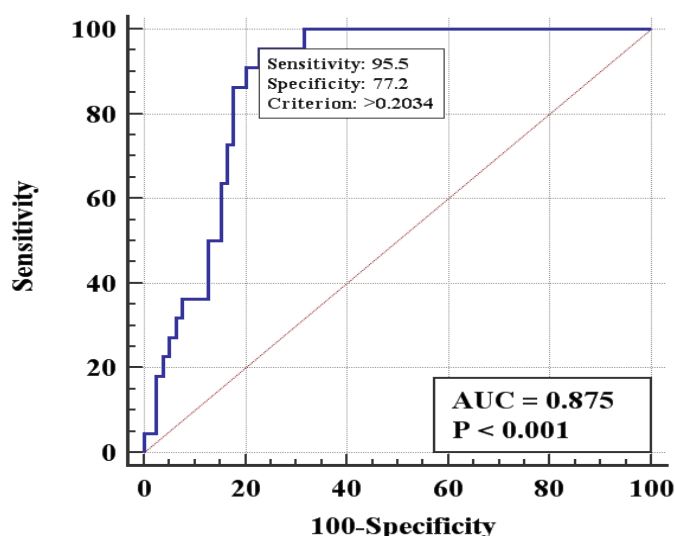


Рис. 7. ROC-крива 7-факторної моделі прогнозування розвитку гематологічної токсичності ХТ у хворих на метастатичний РГЗ

При виборі оптимального порогу чутливість тесту складає 95,5 % (95 % ВІ 77,2–99,9 %), специфічність – 77,2 % (95 % ВІ 66,4–85,9 %).

Отримана модель може бути виражена рівнянням (формула 1):

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-(1,35 \times X_1 - 1,08 \times X_2 + 2,04 \times X_3 - 1,22 \times X_4 - 0,040 \times X_5 - 0,010 \times X_6 - 0,014 \times X_7 + 7,02))}, \quad (1)$$

де Y – імовірність низького рівня показників крові;

X – факторні ознаки (див. табл. 2).

При значенні $Y > 0,2034$ в моделі прогнозується «високий ризик» розвитку токсичності, у протилежному випадку – «низький ризик».

Для проведення розрахунків модель була реалізована в середовищі табличного процесора Excel. Інтерфейс системи прогнозування гематологічної токсичності ХТ представлено на рисунку 8.

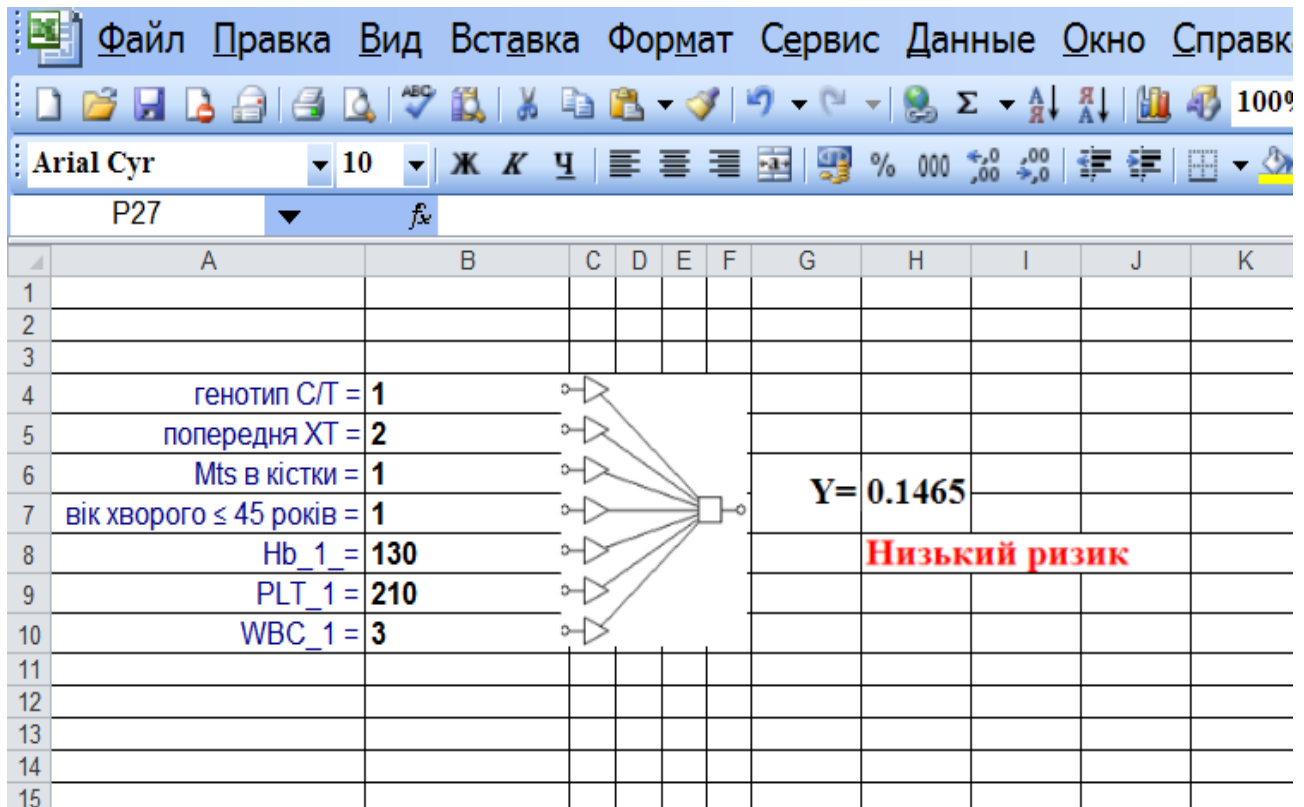


Рис. 8. Інтерфейс системи прогнозування розвитку гематологічної токсичності ХТ у хворих на метастатичний РГЗ

Для використання програми необхідно ввести значення показників пацієнтки у відповідні комірки та натиснути клавішу ENTER. Система розраховує ймовірність та видає прогноз ризику гематологічної токсичності хіміотерапії. За результатами розроблено алгоритм прогнозування і профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ з урахуванням клініко-лабораторних критеріїв та молекулярно-генетичних факторів прогнозу, який представлений на рисунку 9.

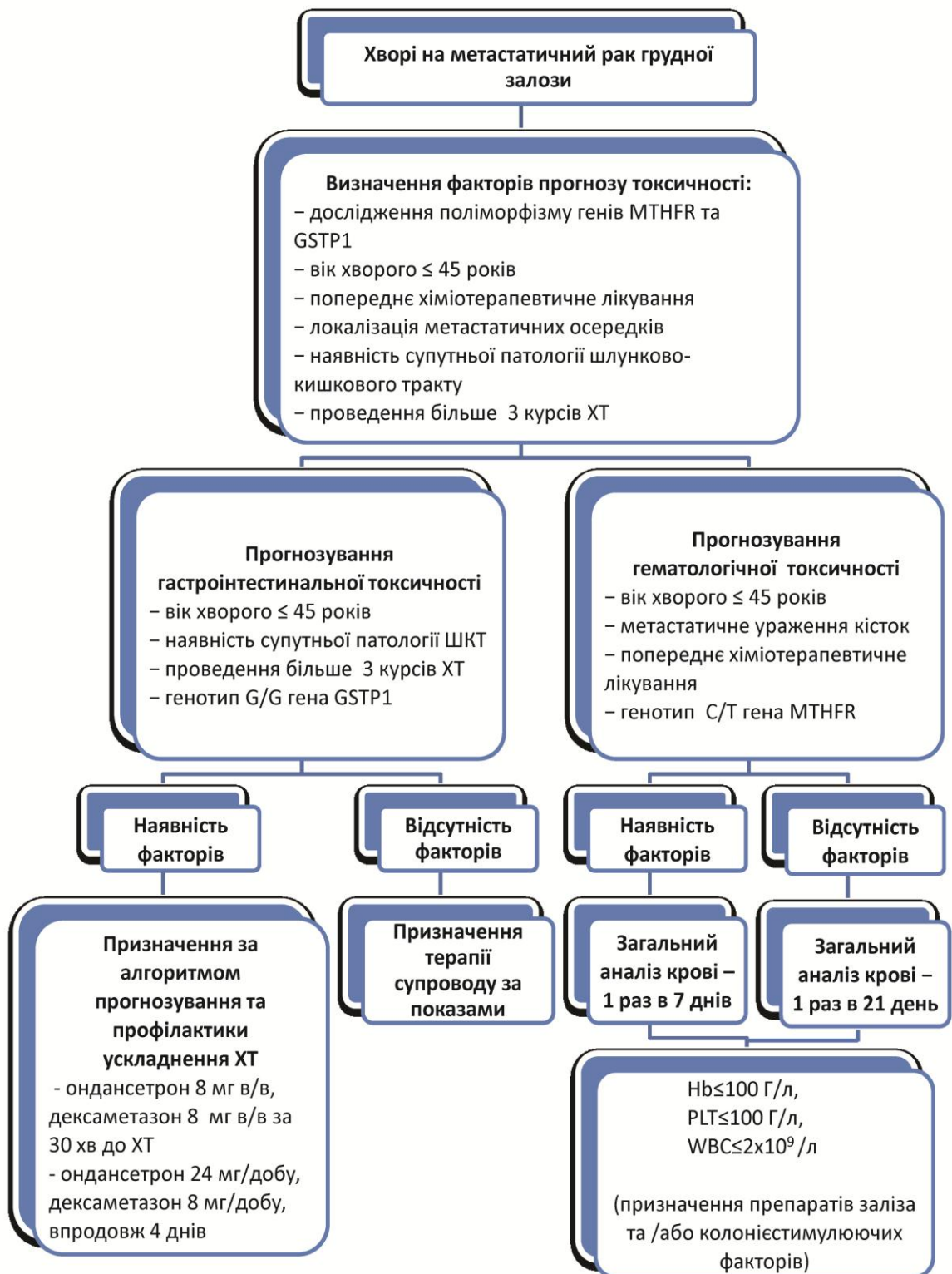


Рис. 9. Алгоритм прогнозування та профілактики токсичності ХТ з урахуванням клініко-інструментальних та молекулярно-генетичних факторів прогнозу

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної онкології – покращення якості життя за рахунок зменшення токсичних проявів хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози шляхом розробки та впровадження індивідуалізованої та патогенетично обґрунтованої терапії супроводу.

1. Встановлено, що найчастішими ускладненнями хіміотерапії за схемою ТС у хворих на метастатичний рак грудної залози були гастроінтестинальна токсичність – у 91 (92,7 %) хворої, гематологічна – у 67 (67,3 %) хворих та нейротоксичність – у 55 (54,4 %) хворих.

2. Визначено, що прояви гастроінтестинальної токсичності на 52,9 рідше спостерігались у хворих при застосуванні терапії супроводу (41,1 проти 94,0 %; $p < 0,05$); гематологічна токсичність на 14,0 % нижча (26,7 проти 40,5 %; $p < 0,05$), а прояви периферичної сенсорної полінейропатії на 10,9 % рідше (відповідно 49,1 проти 60,0 %; $p > 0,05$).

3. Встановлено, що у хворих, які є гомозиготними носіями мутантного алеля гена *GSTP1* (генотип G/G), достовірно вищий ризик розвитку ускладнень ХТ з боку шлунково-кишкового тракту (OR = 10,00; 95 % CI = 1,18–84,78; $p < 0,04$) порівняно з генотипами A/A та A/G. Ризик розвитку гематологічної токсичності ХТ вищий у хворих на метастатичний РГЗ з генотипом C/T гена *MTHFR* (OR = 10,75; 95 % CI = 1,22–94,64; $p < 0,04$) порівняно з генотипом C/C чи T/T.

4. Доведено, що до факторів високого ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії за схемою (паклітаксел, карбоплатин), належать: хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту ($p = 0,001$), проведення 3 і більше курсів хіміотерапії ($p = 0,05$), метастатзи в печінку ($p = 0,04$), генотип G/G гена *GSTP1* ($p = 0,001$), вік хворих ≤ 45 років; гематологічної токсичності: попередня ХТ ($p = 0,05$), генотип C/T гена *MTHFR* ($p = 0,05$), метастатзи в кістки скелета ($p = 0,04$), вік хворих ≤ 45 років, гемоглобін ≤ 100 г/л ($p = 0,03$), тромбоцити ≤ 150 г/л ($p = 0,07$), лейкоцити $\leq 2,0 \times 10^9$ /л ($p = 0,04$) після 1 курсу хіміотерапії.

5. Встановлено, що якість життя за опитувальником European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) та безпосередні результати лікування (RECIST 1:0) були кращими у хворих на метастатичний рак грудної залози, які отримали хіміотерапію із застосуванням алгоритму терапії супроводу. Показник якості життя хворих після трьох курсів хіміотерапії знизився в основній групі на 6,9 % ($83,6 \pm 1,1$) % проти 19,0 % ($64,2 \pm 0,6$) %, після шести курсів хіміотерапії – 7,3 проти 31,1 % ($76,3 \pm 1,4$) % та ($52,1 \pm 0,2$) % у контрольній групі ($p < 0,001$). Часткову регресію після 3 курсів ХТ отримано у 33,3 % хворих основної групи проти 18,0 % контрольної групи ($p < 0,05$); після 6 курсів ХТ – у 17,6 % проти 10,0 % хворих відповідно ($p < 0,05$); повну регресію – у 9,8 % хворих лише основної групи після 6 курсів ХТ ($p < 0,05$); стабілізацію процесу після 3 курсів ХТ – у 82,0 % хворих контрольної групи проти 66,7 % основної групи ($p < 0,05$); після 6 курсів ХТ – у 90,0 % проти 72,5 % хворих відповідно ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для попередження розвитку гастроінтестинальної та гематологічної токсичності та покращення якості життя хворих на метастатичний РГЗ, які проходять хіміотерапевтичне лікування за стандартною схемою (паклітаксел, карбоплатин), рекомендовано:

– визначення клініко-лабораторних та молекулярно-генетичних (поліморфізму генів GSTP1, MTHFR) факторів прогнозу, що дасть можливість виявити пацієнтів групи високого ступеня ризику виникнення гастроінтестинальної та гематологічної токсичності ХТ до початку лікування;

– використання терапії супроводу із застосуванням ондансетрону 24 мг/добу, дексаметазону 8 мг/добу впродовж 4 днів протягом всіх циклів хіміотерапії;

– контрольний аналіз крові з підрахунком формули та тромбоцитів – 1 раз на тиждень: при зниженні на 7-й день ХТ рівня гемоглобіну ≤ 100 г/л, кількості лейкоцитів $\leq 2,0 \times 10^9$ г/л, тромбоцитів ≤ 100 г/л – призначається лікування;

– розроблено алгоритм прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії за схемою (паклітаксел, карбоплатин) у хворих на метастатичний рак грудної залози на основі логістичної моделі регресії.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Майданевич Н. М. Прогнозирование развития эметического синдрома химиотерапии при схеме ТС у пациентов с метастатическим раком молочной железы / Н. Н. Майданевич, Л. А. Сивак, И. В. Мельниченко // Евразийский онкол. журн. – 2018. – Т. 6, № 3–4. – С. 21–28 (*Особистий внесок: аналіз впливу прогностичних факторів на розвиток еметичного синдрому у хворих.*)

2. Гастроінтестинальні ускладнення хіміотерапії у хворих на «тричі негативний» метастатичний рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов, Н. В. Касап // Лікарська справа. – 2016. – № 5–6. – С. 70–73. (*Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих.*)

3. Сивак Л. А. Прогнозування та профілактика гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. О. Лялькін // Лікарська справа. – 2015. – № 1–2. – С. 108–112. (*Особистий внесок: аналіз прогностичного значення клінічних факторів ризику гастроінтестинальної токсичності ХТ у хворих на РГЗ.*)

4. Ефективність застосування алгоритмів терапії супроводу з урахуванням факторів прогнозу токсичності хіміотерапії у хворих зі злоякісними пухлинами грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов, О. М. Алексик, А. В. Аскольський // Клин. онкология. – 2014. – № 1 (13). – С. 76–81.

(Особистий внесок: розробка алгоритму терапії супроводу, аналіз та узагальнення результатів його застосування у хворих на РГЗ.)

5. Роль поліморфізму гена MTHFR (с. 677 C>T) в розвитку токсичності хіміотерапії у больних раком молочної залози / Л. А. Сивак, А. А. Губарева, Н. Н. Храновська, С. А. Лялькин, Н. Н. Свергун, Н. Н. Майданевич, М. Ю. Климанов, А. В. Аскольський // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 2 (32). – С. 129–135. *(Особистий внесок: аналіз впливу поліморфізму генів MTHFR на розвиток токсичності хіміотерапії.)*

6. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FАС у больных со злокачественными опухолями грудной железы / И. А. Крячок, Л. А. Сивак, Е. М. Алексик, А. А. Губарева, Н. Н. Майданевич, Е. С. Филоненко, С. А. Лялькин, М. Ю. Климанов, В. А. Аскольський // Клин. Онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 74–78. *(Особистий внесок: набір пацієнтів, аналіз та узагальнення результатів обстеження і лікування хворих на РГЗ.)*

7. Фактори прогнозу гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, Г. О. Губарева, С. А. Лялькин, А. В. Аскольський, М. Ю. Климанов, Н. В. Касап // Клин. онкология. – 2012. – № 7 (3). – С. 79–81. *(Особистий внесок: аналіз результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих на РГЗ, виділення факторів ризику гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії.)*

8. Токсичний вплив хіміотерапії на травний канал / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, Г. О. Губарева, С. О. Лялькин, О. М. Алексик, А. В. Аскольський // Лікарська справа. – 2012. – № 3–4. – С. 25–30. *(Особистий внесок: проведено добір та аналіз наукової літератури, написання статті.)*

9. Сучасні принципи хіміотерапевтичного лікування метастатичного раку молочної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькин, А. В. Аскольський, С. Ю. Алпатьева, М. А. Багірян, М. Ю. Климанов, Н. В. Касап // Лікарська справа. – 2011. – № 1–2. – С. 70–75. *(Особистий внесок: аналіз наукової літератури, оформлення статті.)*

10. Пат. 86358 Україна МПК G01N 33/49. Спосіб лікування еметичного синдрому у хворих на рак грудної залози / Сивак Л. А., Майданевич Н. М., Лялькин С. А., Аскольський А. В., Храновська, Н. М., Свергун Н. М.; Національний інститут раку. – № u201409623 ; заявл. 02.09.14 ; опубл. 27.04.2015. – Бюл. 8.

11. Пат. 81204 Україна МПК А61В 10/00 G01N 33/49. Спосіб прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози / Сивак Л. А., Храновська Н. М., Губарева Г. О., Свергун Н. М., Лялькин С. А., Майданевич Н. М. ; Національний інститут раку. – № u 201214699 ; заявл. 21.12.2012 ; опубл. 25.06.2013. – Бюл. 12.

12. Пат. 88089 Україна МПК А61В 10/00 G01N 33/53. Спосіб лікування гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Сивак Л. А., Майданевич Н. М., Губарева Г. О., Храновська Н. М., Лялькін С. А., Аскольський А. В., Свергун Н. М. ; Національний інститут раку. – № u 201312679 ; заявл. 30.10.2013 ; опубл. 25.02.2014.– Бюл.12.

13. Прогнозування токсичності хіміотерапевтичного лікування хворих на злоякісні пухлини грудної залози шляхом визначення поліморфізму генів GSTP1 та MTHFR : інформ. лист / Л. А. Сивак, Г. О. Губарева, А. В. Аскольський, Н. М. Храновська, С. А. Лялькін, Н. М. Свергун, О. М. Алексик, Н. М. Майданевич, К. С. Філоненко, М. Ю. Кліманов. – Київ, 2013. – 4 с.

14. Прогнозування гематологічної токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, Н. О. Верьовкіна, Г. О. Губарева // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : VII Міжнар. мед. конгресу, 25–27 квітня 2018 р., м. Київ. – Київ, 2018. – С. 122.

15. Вплив поліморфізму гена MTHFR на розвиток гематологічної токсичності у хворих на метастатичний рак грудної залози на фоні стандартної хіміотерапії / Л. А. Сивак, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов, А. В. Аскольський, Н. О. Верьовкіна, Т. Є. Тарасенко // Онкологія сьогодні: від діагностики до лікування : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 14 квітня 2017 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2017. – № 3 (27). – С. 77–78.

16. Гастроінтестинальна токсичність хіміотерапії при лікуванні хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, Н. О. Верьовкіна, Н. В. Касап // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 161–162.

17. Тромбоцитопенія у хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов, Н. В. Касап, Н. О. Верьовкіна // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : V Міжнар. мед. конгресу, 19–21 квітня 2016 р., м. Київ. – Київ, 2016. – С. 77.

18. Ефективність застосування алгоритму терапії супроводу гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, М. Ю. Кліманов, А. В. Аскольський // Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України : III Міжнар. мед. конгресу, 15–17 квітня 2015 р., м. Київ. – Київ, 2015. – С. 231.

19. Сучасні погляди на профілактику гастроінтестинальної токсичності у хворих на метастатичний «тричі негативний» рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін // Сучасна онкологія: діагностика та лікування : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 17 квітня 2015 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2015. – № 2 (18). – С. 78.

20. Профілактика гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Н. М. Майданевич, С. А. Лялькін, А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов, Н. В. Касап // Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених), 27 березня 2014 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2014. – № 2 (14). – С. 95.

21. Genetic polymorphisms of MTHFR and GSTP1 is associated with chemotherapy related toxicity in breast cancer patients / N. M. Svergun, N. N. Khranovska, L. A. Syvak, H. A. Gubareva, S. A. Lialkin, A. V. Askolskyu, N. N. Maidanevych // Ann. Oncology.– 2014. – Vol. 25, suppl.1. – P. 13.

22. Роль молекулярно-генетичних показників у виборі тактики терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на рак грудної залози / Л. А. Сивак, Г. О.Губарева, Н. М. Храновська, С. А. Лялькін, Н. М. Свергун, Н. М. Майданевич, М. Ю. Кліманов, А. В. Аскольський // Людина та ліки – Україна : тези VI Націон. конгресу, 21–22 березня 2013 р., Київ. – Київ, 2013. – С. 57.

АНОТАЦІЯ

Майданевич Н.М. Індивідуалізація прогнозування та профілактики розвитку токсичності хіміотерапії у хворих на метастатичний 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». – Національний інститут раку, Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної клінічної онкології – покращенню якості життя хворих на метастатичний РГЗ, які проходять ХТ за стандартною схемою ТС, шляхом прогнозування та профілактики гастроінтестинальної та гематологічної токсичності. Роботу виконано на підставі аналізу результатів лікування 101 хворої на метастатичний РГЗ.

При вивченні частоти та спектра ускладнень ХТ встановлено, що найчастішими проявами токсичності були гастроінтестинальна – у 96 (95,1 %), гематологічна – у 68 (67,3 %) хворих та нейротоксичність – у 54 (53,4 %) хворих. У дослідженні застосована терапія супроводу ускладнень ХТ за схемою ТС з використанням ондансетрону в дозі 24 мг/добу та дексаметазону 8 мг/ добу впродовж чотирьох днів ХТ. Визначено, що при її застосуванні прояви гастроінтестинальної токсичності на 52,9 %, гематологічної – 14,0 % ($p < 0,05$) спостерігались рідше.

Молекулярно-генетичне дослідження показало, що у хворих з генотипом G/G гена GSTP1 вищий ризик ускладнень ХТ з боку шлунково-кишкового тракту, гематологічної токсичності – з генотипом С/Т гена MTHFR. Встановлено, що якість життя була кращою у хворих на, які отримали ХТ із застосуванням терапії супроводу. Показник якості життя хворих після трьох курсів ХТ знизився в основній групі на 6,9 % ($83,6 \pm 1,1$) % проти 19,0 % у контрольній групі ($64,2 \pm 0,6$) %, після шести курсів ХТ – 7,3 проти 31,1 % ($76,3 \pm 1,4$) % та ($52,1 \pm 0,2$) % у контрольній групі ($p < 0,001$). Визначено фактори прогнозу ускладнень ХТ за схемою ТС та запропоновано модель прогнозування токсичності. Розроблено алгоритм прогнозування та профілактики ускладнень ХТ з урахуванням молекулярно-генетичних факторів прогнозу.

Ключові слова: рак грудної залози, хіміотерапія, токсичність, гастроінтестинальна, гематологічна, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦІЯ

Майданевич Н.Н. Индивидуализация прогнозирования и профилактики развития токсичности химиотерапии у больных метастатическим раком молочной железы. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

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

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной клинической онкологии – улучшению качества жизни больных метастатическим раком грудной железы, которые проходят ХТ по стандартной схеме ТС, путем прогнозирования и профилактики гастроинтестинальной и гематологической токсичности. Работа выполнена на основании анализа результатов лечения 101 больного метастатическим раком грудной железы.

При изучении частоты и спектра осложнений ХТ установлено, что наиболее частыми проявлениями токсичности были гастроинтестинальная – 96 (95,1 %), гематологическая – 68 (67,3 %) больных и нейротоксичность – 54 (53,4 %) больных. В исследовании применена терапия сопровождения осложнений ХТ по схеме ТС с использованием ондансетрона в дозе 24 мг/сут и дексаметазона 8 мг/сут в течение четырех дней ХТ. Определено, что при ее применении проявления гастроинтестинальной токсичности на 52,9 %, гематологической – на – 14,0 % ($p < 0,05$) наблюдались реже.

Молекулярно-генетическое исследование показало, что у больных с генотипом G/G гена GSTP1 высокий риск развития осложнений ХТ со стороны желудочно-кишечного тракта, гематологической токсичности – с генотипом С/Т гена MTHFR.

Установлено, что качество жизни было лучше у больных метастатическим РГЗ, которые получили ХТ с применением терапии сопровождения.

Показатель качества жизни больных после трех курсов ХТ снизился в основной группе на 6,9 % ($83,6 \pm 1,1$) % против 19,0 % в контрольной группе ($64,2 \pm 0,6$) %, после шести курсов ХТ – 7,3 против 31,1 % ($76,3 \pm 1,4$) % и ($52,1 \pm 0,2$) % в контрольной группе ($p < 0,001$). Определены факторы прогноза осложнений ХТ по схеме ТС и предложена модель прогнозирования токсичности. Разработан алгоритм прогнозирования и профилактики осложнений ХТ с учетом молекулярно-генетических факторов прогноза.

Ключевые слова: рак грудной железы, химиотерапия, токсичность, гастроинтестинальная, гематологическая, прогнозирование, профилактика.

SUMMARY

Maydanevich N. M. Individualization of prediction and prevention of chemotherapy toxicity in patients with metastatic breast cancer. – Qualification scientific work, as manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.07 «Oncology». – National Cancer Institute, Kiev, 2019.

The dissertation is devoted to improve the quality of life of patients with metastatic breast cancer, undergoing chemotherapy according to the standard TC scheme, by prognosticating and preventing gastrointestinal and hematological toxicity. The work was performed on the basis of the analysis of the results of treatment of 101 patients with metastatic breast cancer. The most frequent manifestations of toxicity were gastrointestinal – in 96 (95,1 %), haematological – in 68 (67,3 %) patients and neurotoxicity – in 54 (53,4 %) patients. The study used therapy to support the complications of chemotherapy in the TC regimen using ondansetron in a dose of 24 mg/day and dexamethasone 8 mg/day for four days of chemotherapy. When we used this therapy of support gastrointestinal toxicity occurs in 52,9 % and haematological – in 14,0 % ($p < 0,05$) rare.

A molecular genetic study showed that patients with G/G genotype GSTP1 gene had a higher risk of complications of chemotherapy from the gastrointestinal tract and hematologic toxicity with the C/T genotype of the MTHFR gene. It was established that the quality of life was better in patients with metastatic breast cancer, which received chemotherapy with the use of therapy of escort.

The quality of life of patients after three courses of chemotherapy decreased in the main group by 6,9 % ($83,6 \pm 1,1$) % versus 19,0 % in the control group ($64,2 \pm 0,6$ %), after six chemotherapy courses – 7,3 versus 31,1 % ($76,3 \pm 1,4$) % and ($52,1 \pm 0,2$) % in the control group ($p < 0,001$). The factors of forecasting of complications of chemotherapy according to the TC scheme are determined and a model of prediction of toxicity is proposed. The algorithm of prediction and prevention of complications of chemotherapy with the account of molecular genetic factors of the forecast is developed.

Key words: breast cancer, chemotherapy, toxicity, gastrointestinal, hematologic, prognostication, prophylaxis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ESMO	–	Європейська спільнота медичної онкології
GSTP1	–	глутатіон-S-трансфераза Р 1
Hb	–	рівень гемоглобіну
MASCC	–	Міжнародна асоціація з підтримуючої терапії в онкології
MTHFR	–	метилентетрагідрофолатредуктаза
p	–	рівень значущості
PLT	–	кількість тромбоцитів
TC	–	схема поліхіміотерапії (паклітаксел, карбоплатин)
WBC	–	кількість лейкоцитів
АЛТ	–	аспартатамінотрансфераза
АСТ	–	аланінамінотрансфераза
в/в	–	внутрішньовенна ін'єкція
ВІ	–	вірогідний інтервал
ВШ	–	відношення шансів
РГЗ	–	рак грудної залози
ХТ	–	хіміотерапія
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт