

Ю.В. Думанський¹
О.В. Бондар²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Ключові слова: місцево-розповсюджений рак молочної залози, комплексне лікування, селективна внутрішньоартеріальна поліхіміотерапія, загальна виживаність, безрецидивна виживаність.

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЕТАПНОГО ПОЛІМОДАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Рак молочної залози (РМЗ) входить до п'ятірки найбільш поширених у світі онкологічних захворювань і лідирує серед причин смерті жінок працездатного віку. Застосування регіонарних методів поліхіміотерапії (ПХТ) — внутрішньоартеріальних, ендолімфатичних — є одним із сучасних шляхів вирішення питання селективного підходу до лікування пацієнток зі злякисними новоутвореннями. **Мета:** аналіз тривалості життя пацієнток з місцево-розповсюдженим РМЗ (МР РМЗ), яким проведено комплексне етапне полімодальне лікування із застосуванням неоад'ювантної ПХТ в системному, ендолімфатичному, внутрішньоартеріальному у поєднанні з внутрішньовенним режимом, променевої терапії, радикального хірургічного та ад'ювантного медикаментозного лікування. **Об'єкт і методи:** дослідження побудоване на основі даних про 526 пацієнток, які проходили спеціалізоване протипухлинне лікування з приводу МР РМЗ. Програма комплексного лікування хворих 1-ї групи (89 осіб) включала системну внутрішньовенну ПХТ. У 2-ї групи (75 осіб) проводили ендолімфатичну ПХТ. У пацієнток 3-ї групи (362 особи) — селективну внутрішньоартеріальну ПХТ (СВАПХТ). Аналізували відповідь пухлини за критеріями RECIST, показники загальної (ЗВ) та безрецидивної (БРВ) виживаності пацієнток, частоту метастазування у віддалений період. **Результати:** методика СВАПХТ у поєднанні з ПТ на неоад'ювантному етапі лікування пацієнток з МР РМЗ дозволила досягти резектабельного стану пухлини у 72% випадків (після неоад'ювантної системної ПХТ — становив 56%, після ендолімфатичної — 64%). Віддалені результати у прооперованих після СВАПХТ пацієнток: 3-річна ЗВ — 80,5%, 5-річна — 73,9%, медіана вживаності 4,8 року, що достовірно ($p < 0,05$) перевищує показники пацієнток груп порівняння. Показники БРВ у пацієнток 3-ї групи: 3-річна БРВ — 62,8, 5-річна — 43,3% з медіаною виживаності — 3,6 року проти 48,0 і 32,0% відповідно з медіаною БРВ — 3,1 року у 1-ї групі та 52,0 і 37,5% відповідно з медіаною 3,2 року у 2-ї групі. **Висновок:** завдяки запропонованій та використаній схемі лікування пацієнток з МР РМЗ на основі СВАПХТ, ПТ, оперативного втручання та ад'ювантної терапії вдалося значно підвищити ефективність лікування — покращити показники загальної та безрецидивної виживаності пацієнток.

Сьогодні рак молочної залози (РМЗ) входить до п'ятірки найпоширеніших у світі онкологічних захворювань і лідирує серед причин смерті жінок працездатного віку. Щороку у близько 1 млн жінок і декількох тисяч чоловіків діагностують РМЗ, приблизно 60 тис. жінок помирають від цього захворювання [1]. У країнах Європейського Союзу та США РМЗ становить 18% загальної кількості злякисних новоутворень (ЗН) жінок [2]. Дуже важливим є те, що у 25% випадків РМЗ діагностують у репродуктивному віці [3, 4]. Аналіз статистичних показників в Україні також свідчить про неухильне зростання захворюваності на РМЗ. Станом на 2020 р. на обліку (згідно з

Національним канцер-реєстром України) з приводу РМЗ перебуває близько 150 тис. осіб [5]. У структурі захворюваності ЗН жіночого населення РМЗ посідає перше місце, що становить 23,1% усіх випадків ЗН [5, 6]. Щороку в нашій країні реєструється понад 16 500 нових випадків, що у перерахуванні на все населення відповідає 40,3 інцидентам на 100 тис. жіночої популяції. Більше 7 500 жінок у державі щороку помирають із цим складним захворюванням [5].

РМЗ за можливістю локального менеджменту підрозділяється на первинно операбельний та первинно неоперабельний (місцево-розповсюджений (МР) РМЗ) [6, 7]. Патологія із локальним прогресом

суванням є дуже частим клінічним сценарієм, особливо в країнах, що розвиваються (30–60%), можливо, внаслідок додаткових чинників (відсутність медичної самоосвіти, поганий соціально-економічний статус тощо) [8, 9].

На сучасному етапі розвитку знань про особливості перебігу пухлинного процесу, способи і методи лікування у разі цієї патології лікувальна тактика при МР РМЗ включає обов'язкове поєднання проведення індукційної терапії (у вигляді неoad'ювантного хіміогормонального лікування) [10, 11] з/без включення променевої терапії (ПТ) [12]; місцевого лікування (в обсязі класичної або модифікованої радикальної мастектомії) [13]; ад'ювантної хіміогормонотерапії [14, 15] з або без включення ПТ [16, 17].

Незважаючи на високий рівень зацікавленості широкого кола дослідників щодо впливу різних методів лікування при МР РМЗ на стан здоров'я та якість життя пацієнток до та після проведеного втручання, кількість та масштаб досліджень у цьому напрямку в нашій країні досі залишається непереконливим [18, 19]. Проблема неоперабельних форм МР РМЗ є досить актуальною, адже зазвичай пацієнтки з цією патологією отримують системну поліхіміотерапію (ПХТ), яка у більшості випадків дає незадовільний лікувальний ефект, що є причиною переведення їх до групи онкохворих, які отримують симптоматичну терапію [20, 21].

Регіонарні методи ПХТ (внутрішньоартеріальні, ендолімфатичні, які здійснюються шляхом катетеризації відповідних судин із подальшим введенням лікарських засобів) належать до сучасних хірургічних шляхів вирішення питання селективного підходу до лікування хворих на РМЗ [22, 23]. Загалом суть селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (СВАПХТ) полягає в катетеризації артерії з боку локалізації ЗН та ізольованій потенційованій перфузії ураженої ділянки протипухлинними препаратами. Радикальними відмінними ознаками СВАПХТ від системного підходу є два параметри: підвищення ефективності лікування та зниження негативних побічних ефектів цитотоксичної терапії. До переліку переваг СВАПХТ належать: зниження загального токсичного впливу ПХТ (контроль цитологічних та біохімічних показників крові); підвищення відповіді пухлини на лікування; збільшення частки пухлин, що набули статусу операбельності після неoad'ювантного втручання; запобігання ускладненням (таким як експансія, метастазування, розпад пухлини, розвиток синдрому інтоксикації, арозивна кровотеча, приєднання вторинної інфекції); збільшення частки радикальних оперативних втручань; скорочення періоду фізичного відновлення; підвищення психологічно-емоційного рівня пацієнтки та комплаєнсу з лікарем та закладом. Зазначене покращує результати лікування та рівні індивідуального та колективного здоров'я населення.

Мета роботи — аналіз тривалості життя пацієнток з МР РМЗ, яким проведено комплексне етапне полімодальне лікування із застосуванням неoad'ювантної ПХТ в системному, ендолімфатичному, внутріш-

ньоартеріальному у поєднанні із внутрішньовенним режимом, ПТ, радикального хірургічного та ад'ювантного медикаментозного лікування.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження побудоване на основі даних про пацієнток (гендерний склад вибірки — 526 (100%) жінок), які проходили спеціалізоване протипухлинне лікування на базі Донецького обласного онкологічного центру та Університетської клініки Одеського національного медичного університету за період 2000–2016 рр. Перед внесенням пацієнток до протоколу попередньо була отримана письмова добровільна згода на участь у дослідженні, згідно з Гельсінською декларацією про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей, сформованою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (5–7 актуального перегляду).

Первинним критерієм включення до проекту дослідження була належність системної морфологічної характеристики онкологічного процесу до множини, що описується інтегральною формулою $T_{4A-D}N_{0-2}M_0$ за міжнародною класифікацією TNM (5–7 актуального перегляду) та клінічно визначається як МР РМЗ груп III_{B-C}. На основі всебічного дообстеження з дослідження були виключені пацієнтки зі скомпрометованим коморбідним фоном; кінцевими стадіями основного захворювання, що вимагали паліативного лікування; термінальними станами організму, що вимагали заміщення вітальних функцій. Після детального аналізу анамнезу захворювання та лікування з проекту були виключені також профайли пацієнток, лікування яких проводили з використанням оперативних втручань, ПТ та ПХТ за схемами, не заявленими у цьому дослідженні.

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості й угруповання ознак використовували стандартні функції програмного пакета MS Excel.

Після проведення стандартизації за цільовими віковими та клінічними параметрами загальна вибірка з 526 пацієнток з МР РМЗ була розподілена за методом неoad'ювантної терапії з кінцевою метою — досягнення стану, при якому можливе виконання оперативного лікування: 1-ша група (89 пацієнток) — системна (внутрішньовенна) ПХТ; 2-га (75 пацієнток) — ендолімфатична ПХТ; 3-я (362 пацієнтки) — СВАПХТ. Віковий діапазон пацієнток 25–78 років (середній вік $54,2 \pm 9,5$ року). Для інтервального групування вибрано однакові 10-річні періоди. Абсолютна більшість (358 осіб, 68%) припала на груповий інтервал працездатного віку (30–59 років). Більше половини із зазначеної групи (192 особи, 54%) мали офіційне працевлаштування, а отже, мали статус осіб із тимчасово або стійко втраченою працездатністю.

За клінічними параметрами при первинному огляді у пацієнток загальної вибірки виявлений спектр симптомів, характерних для стадії T_{4A-D} РМЗ: вну-

трішньодермальна інфільтрація у 255 (49%) пацієнток; внутрішня інвазія у прилеглі тканини з фіксацією новоутворення та зниженням його пасивної мобільності при фізикальному обстеженні у 418 (79%); дифузне ущільнення ураженої залози у 34 (6%). Випадки проростання шкіри з явищами деструкції та секвестрації пухлинного конгломерату різного ступеня та розміру спостерігали у 237 (45%) пацієнток на етапі первинного обстеження та госпіталізації. При проведенні передопераційного мікроскопічного дослідження трепанобіопсійних матеріалів вивчено 526 фіксованих постійних препаратів. Відповідно до висновку патоморфологічної оцінки, найбільшу питому вагу (68%) мали інвазивні форми РМЗ внутрішньопротокової (237 (45%) пухлин) та внутрішньочасткової (273 (52%)) локалізації. Схема комбінованого протипухлинного лікування базувалася на сучасних стандартах лікування (ПХТ за схемами CMF, CAMF, CAF, гормонотерапія при гормоночутливих пухлинах) з урахуванням вихідних анамnestично-клінічних та інструментально-лабораторних даних, оцінки гістологічного варіанта та підтипу РМЗ і варіювала у протокольних межах залежно від отриманого ефекту та побічних реакцій.

Перший етап лікування — неoad'ювантна ПХТ у системному, ендолімфатичному, внутрішньоартеріальному у поєднанні із внутрішньовенним режимах. Після кожного курсу ПХТ проводили контроль за критеріями RECIST з уточненням подальшого плану лікування: завершення ПХТ у випадку досягнення повного або часткового ефекту; продовження за наявності позитивної динаміки; зміна тактики у зв'язку з відсутністю клінічного результату або внаслідок прогресування захворювання. Другий етап — ПТ на ділянку молочної залози та зони її регіонарного лімфовідтоку у статичному режимі разовою вогнищевою дозою (РВД) — 2,0–2,5 Гр, сумарною вогнищевою дозою (СВД) — 40 Гр з інтервалом 21 день.

При досягненні об'єктивного ефекту щодо первинного осередку пухлини у вигляді часткової або повної регресії (реєстрованих за КТ та УЗД) за критеріями RECIST розробляли індивідуальну стратегію оперативного видалення блоку тканин з пухлиною та лімфодисекцією і виконували хірургічне втручання. У разі прогресування захворювання на фоні проведеної терапії у вигляді реєстрації нових осередків або росту раніше виявлених, пацієнткам продовжували ПХТ препаратами 2-ї та 3-ї лінії (препарати групи таксанів, гормонотерапія). Оперативне лікування у цих випадках не виконували.

Наступний етап лікування — проведення системної ад'ювантної поліхіміо- та гормонотерапії (відповідно до сучасних стандартів лікування) з калібруванням схем, дозування препаратів та інтервалів між введеннями за даними проміжних інструментальних візуалізаційних та лабораторних досліджень.

За результатами проведеної неoad'ювантної ПХТ у 68% пацієнток відзначали позитивні результати за критеріями RECIST: повна відповідь — 36 (7%), часткова — 323 (61%) (табл. 1). У 19 (4%) пацієнток виявлена стабілізація захворювання. При попарному зіставленні груп дослідження різниця між ними оцінена на користь 3-ї групи (СВАПХТ) як статистично достовірна ($p < 0,05$ за χ^2 Пірсона) порівняно із 1-ю (системна ПХТ) та проміжна ($p \approx 0,05$) порівняно з 2-ю (ендолімфатична ПХТ). У 148 (28%) пацієнток на етапі передопераційного менеджменту спостерігали прогресування захворювання.

Таблиця 1
Результати неoad'ювантної ПХТ у пацієнток із МР РМЗ за критеріями RECIST, n (%)

Ефект ПХТ	Група			Усього
	1-ша	2-га	3-тя	
Повна відповідь (CR)	1 (1,0)	2 (3,0)	33 (9,0)	36 (7,0)
Часткова відповідь (PR)	49 (55,0)	46 (61,0)	228 (63,0)	323 (61,0)
Стабільне захворювання (SD)	7 (8,0)	5 (6,0)	7 (2,0)	19 (4,0)
Прогресуюче захворювання (PD)	32 (36,0)	22 (30,0)	94 (26,0)	148 (28,0)
Усього	89 (100,0)	75 (100,0)	362 (100,0)	526 (100,0)

Після неoad'ювантної підготовки виконано 359 радикальних оперативних втручань (мастектомія за Холстедом — 13 (2%), мастектомія за Маденом — 346 (66%)). У 167 (32%) хворих операції не виконували. Дані щодо розподілу пацієнток за лікувальним патоморфозом видалених пухлин наведені в табл. 2. Як видно, у більшості випадків виявлено патоморфоз 3-го ступеня (у 1-й групі — 38%, у 2-й — 48%, у 3-й — 58%) або 2-го ступеня (у 1-й групі — 40%, у 2-й — 33%, у 3-й — 22%). Патоморфоз 4-го ступеня після проведення системної ПХТ відзначали лише у 2 (4%) пухлинах, після проведення СВАПХТ — у 34 (13%) новоутвореннях. Одержані дані повністю підтверджують результати аналізу ефективності неoad'ювантної ПХТ за критеріями RECIST.

Таблиця 2
Розподіл пацієнток після неoad'ювантної ПХТ відповідно до ступеня лікувального патоморфозу операційного матеріалу, n (%)

Ступінь патоморфозу	Група			Усього
	1-ша	2-га	3-тя	
0	2 (5,0)	3 (6,0)	8 (3,0)	13 (4,0)
1	7 (14,0)	3 (6,0)	10 (4,0)	20 (6,0)
2	20 (40,0)	16 (33,0)	58 (22,0)	94 (26,0)
3	19 (38,0)	23 (48,0)	151 (58,0)	193 (53,0)
4	2 (4,0)	3 (6,0)	34 (13,0)	39 (11,0)
Усього	50 (100,0)	48 (100,0)	261 (100,0)	359 (100,0)

Результати ретроспективного аналізу динаміки загальної виживаності (ЗВ) пацієнток після проведеного лікування (без урахування виконання чи відсутності оперативного втручання) наведені в табл. 3. Показники ЗВ пацієнток, які отримали неoad'ювантну ПХТ, становили: у 1-й групі — 3-річна ЗВ — 48,3, 5-річна — 34,8%, середня тривалість ЗВ $3,2 \pm 1,2$ року, медіана ЗВ — 3,4 року; у 2-й групі — 56,0 та 42,6%,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3,6 ± 1,6 року, 3,7 року відповідно. У 3-й групі 3-річна ЗВ — 67,4% ($p < 0,05$ порівняно з обома попередніми групами), 5-річна — 54,7% ($p < 0,05$ порівняно з обома попередніми групами), середня тривалість — ЗВ 4,0 ± 1,7 року, медіана ЗВ — 4,2 року. Результати свідчать про вагоме збільшення ЗВ після застосування неoad'ювантної СВАПХТ порівняно із системним (внутрішньовенним) та ендолімфатичним методами проведення ПХТ у 5-річний період дослідження.

Таблиця 3
Динаміка показника ЗВ пацієток із МР РМЗ, п (%)

ЗВ, років	Група		
	1-ша	2-га	3-тя
1	69 (77,5)	62 (82,7)	319 (88,1)
2	53 (59,6)	53 (70,7)	284 (78,5)
3	43 (48,3)	42 (56,0)	244 (67,4)
4	38 (42,7)	36 (48,0)	215 (59,4)
5	31 (34,8)	32 (42,6)	198 (54,7)
Усього	89 (100,0)	75 (100,0)	362 (100,0)

При груповому вивченні даних про виживаність пацієток залежно від досягнення можливості оперативного втручання та його проведення отримані наступні дані (табл. 4). У 1-й групі пацієток, у яких в результаті неoad'ювантної ПХТ вдалося досягти резектабельного статусу осередку пухлини, 3-річна ЗВ — 66,0%, 5-річна — 62%, середня тривалість ЗВ 3,9 ± 1,3 року, медіана ЗВ — 4,1 року; у 2-й групі — 72,9 і 66,6%, 4,1 ± 1,2 року, 4,4 року відповідно. У третій групі ЗВ пацієток прооперованої підгрупи становила: 3-річна — 80,5% ($p < 0,05$ порівняно із 1-ю та 2-ю групами), 5-річна — 73,9% ($p > 0,05$ порівняно із 1-ю та $p \approx 0,05$ порівняно із 2-ю групою), середня тривалість ЗВ — 4,6 ± 0,7 року, медіана — 4,8 року. З отриманих даних можна зробити висновок про високу ефективність запропонованої методики внутрішньоартеріального введення у поєднанні із внутрішньовенним порівняно із системною ПХТ та проміжною — порівняно з ендолімфатичною ПХТ у 5-річний період дослідження.

Таблиця 4
Динаміка показника ЗВ пацієток із МР РМЗ, яким було проведено оперативне лікування після неoad'ювантної ПХТ, п (%)

ЗВ, років	Група		
	1-ша	2-га	3-тя
1	42 (84,0)	43 (89,6)	243 (93,1)
2	37 (74,0)	39 (81,3)	232 (88,9)
3	33 (66,0)	35 (72,9)	206 (80,5)
4	32 (64,0)	33 (68,8)	194 (74,3)
5	31 (62,0)	32 (66,6)	193 (73,9)
Усього	50 (100,0)	48 (100,0)	261 (100,0)

При детальному аналізі показників виживаності пацієток, у яких у віддалений період після проведення комплексного протипухлинного лікування виявлені ознаки метастазування, отримані такі результати (табл. 5). У віддалений період у 13 (26,0%) пацієток 1-ї групи спостерігали 72 осередки метастазування; серед пацієток 2-ї групи їх кількість становила 58 осередків у 10 (21,0%) осіб; у пацієток 3-ї групи спостерігали 78 осередків віддалених метастазів у 44 (17,0%) хворих. При детальному аналізі показників ЗВ у пацієток 1-ї групи, у яких у віддалений період виявлені ознаки метастазуван-

ня, отримані такі результати: 3-річна ЗВ — 15,4% із середньою тривалістю ЗВ 1,1 ± 0,8 року та медіаною 1,2 року; у пацієток 2-ї групи — 20,0%, 1,3 ± 0,8 року, 1,4 року відповідно; у пацієток 3-ї групи — 27,3%, 1,8 ± 0,9 року, 1,8 року відповідно.

Таблиця 5
Динаміка показника ЗВ пацієток, у яких у віддалений період після проведеного оперативного втручання виявлені ознаки метастазування, п (%)

ЗВ, років	Група		
	1-ша	2-га	3-тя
1	8 (61,5)	7 (70,0)	32 (72,7)
2	3 (23,1)	3 (30,0)	17 (38,6)
3	2 (15,4)	2 (20,0)	12 (27,3)
Усього	13 (100,0)	10 (100,0)	44 (100,0)

При груповому вивченні даних про безрецидивну виживаність (БРВ) пацієток, яким проведено оперативне лікування, отримані такі результати (табл. 6). У 1-й групі 3-річна БРВ — 48,0, 5-річна — 32,0% з середньою тривалістю 2,9 ± 1,7 року та медіаною 3,1 року; у пацієток 2-ї групи — 52,1 та 37,5%, 3,0 ± 1,3 року, 3,2 року відповідно; у пацієток 3-ї групи — 62,8 та 43,3%, 3,4 ± 1,4 року, 3,6 року відповідно. Ці результати свідчать про вагоме збільшення БРВ після неoad'ювантної СВАПХТ порівняно із системною (внутрішньовенною) та ендолімфатичною неoad'ювантної ПХТ у 5-річний період дослідження.

Таблиця 6
Динаміка показника БРВ пацієток, яким проведено оперативне лікування після неoad'ювантної ПХТ за різними методами, п (%)

БРВ, років	Група		
	1-ша	2-га	3-тя
1	39 (78,0)	39 (81,3)	224 (85,8)
2	31 (62,0)	33 (68,8)	196 (75,1)
3	24 (48,0)	25 (52,1)	164 (62,8)
4	19 (38,0)	21 (43,8)	138 (52,9)
5	16 (32,0)	18 (37,5)	113 (43,3)
Усього	50 (100,0)	48 (100,0)	261 (100,0)

ВИСНОВКИ

1. Методика СВАПХТ у поєднанні з ПТ на неoad'ювантному етапі лікування пацієток із МР РМЗ дозволила досягти резектабельного стану пухлини у 72% випадків (після неoad'ювантної системної ПХТ цей результат становив 56%, після ендолімфатичної — 64%). Віддалені результати у прооперованих після СВАПХТ пацієток становили: 3-річна ЗВ — 80,5%, 5-річна — 73,9%, медіана вживаності — 4,8 року, що достовірно ($p < 0,05$) перевищує показники пацієток з груп порівняння.

2. Завдяки запропонованій та використаній схемі лікування пацієток з МР РМЗ на основі СВАПХТ, ПТ та оперативного втручання вдалося покращити результати БРВ, що склали у пацієток 3-ї групи: 3-річна БРВ — 62,8, 5-річна — 43,3%, з медіаною виживаності — 3,6 року проти 48,0 і 32,0% відповідно з медіаною БРВ — 3,1 року у 1-й групі та 52,0 і 37,5% — відповідно з медіаною 3,2 року у 2-й групі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. DeSantis CE, Ma J, Sauer GA, *et al.* Breast Cancer Statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. CA: Cancer J Clin 2017; 67: 439–48.
2. Nekhlyudov L, Ganz PA, Arora NK, Rowland JH. Going beyond being lost in transition: a decade of progress in cancer survivorship. J Clin Oncol 2017; 35 (18): 1978–81.
3. American Society of Breast Surgeons. Performance and practice guidelines for breast-conserving surgery/partial mastectomy 2017. <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Performance-and-Practice-Guidelines-for-Breast-Conserving-Surgery-Partial-Mastectomy.pdf>
4. Mihai D, Voiculescu S, Cristian D, *et al.* Multimodal treatment of aggressive forms of breast cancer. J Med Life 2014; 7 (3): 415–20.
5. Cancer in Ukraine, 2017–2018. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service activity. Bull Natl Cancer Register Ukr; Kyiv, 2019; (20): 102 p. (in Ukrainian).
6. Balduzzi A, Leonardi MC, Cardillo A, *et al.* Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. Cancer Treat Rev 2010; 36 (6): 443–50.
7. Cho YW, Kim SY, Kwon IC, Kim IS. Complex adaptive therapeutic strategy (CATS) for cancer. J Controlled Release. 2014; 175: 43–7.
8. Diaby V, Tawk R, Sanogo V, *et al.* A review of systematic reviews of the cost-effectiveness of hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015; 151 (1): 27–40.
9. Dodiya HG, Brahmabhatt AP, Khatri PK, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer: a pilot-observational study. J Cancer Res Ther 2015; 11 (3): 612–6.
10. Symmans WF, Wei C, Gould R, *et al.* Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. J Clin Oncol 2017; 35 (10): 1049–60.
11. Liutkauskienė S, Grizas S, Jureniene K, *et al.* Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. BMC Cancer 2018; 18 (1): 453.
12. Hao W, Liu S, Qin Y, *et al.* Cardioprotective effect of Platycodon grandiflorum in patients with early breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2017; 18 (1): 386.
13. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. Cancer Treat Rev 2011; 37 (4): 300–11.
14. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, *et al.* Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19 (7): 904–15.
15. Chaudhary LN, Wilkinson KH, Kong A. Triple-negative breast cancer: who should receive neoadjuvant chemotherapy? Surg Oncol Clin N Am 2018; 27 (1): 141–53.
16. Chen L, Kong X, Wang Z, *et al.* Pre-treatment systemic immune-inflammation index is a useful prognostic indicator in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. J Cell Mol Med 2020; 24 (5): 2993–3021.
17. Harbeck N, Penault-Llorca F, *et al.* Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019; 5 (1): 66.
18. Heil J, Kuerer HM, Pfof A, *et al.* Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. Ann Oncol 2020; 31 (1): 61–71.
19. Wadhvani N, Jatoi I. Overuse of neo-adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. Indian J Surg Oncol 2020; 11 (1): 12–4.
20. Adamson K, Chavez-MacGregor M, Caudle A, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy does not increase complications in oncoplastic breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 2019; 26 (9): 2730–37.
21. Liu L, Yang L, Yan W, *et al.* Chemotherapy induces breast cancer stemness in association with dysregulated monocytosis. Clin Cancer Res 2018; 24 (10): 2370–82.
22. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. Arch Gynecol Obstet 2016; 293 (2): 247–69.
23. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. BMC Med 2015; 13: 195.

REMOTE RESULTS OF COMPLEX STAGE POLYMODAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCATORY BREAST CANCER

Yu. V. Dumansky¹, O. V. Bondar²¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Resume. Breast cancer (BC) is one of the five most common cancers in the world and the leading cause of death for women of working age. The use of regional methods of polychemotherapy (PCT): intra-arterial, endolymphatic — is one of the modern ways to address the issue of a selective approach to the treatment of patients with malignant neoplasms. **Aim:** analysis of life expectancy of patients with locally advanced breast cancer (LABC) as a result of complex staged polymodal treatment with the use of neoadjuvant PCT in systemic, endolymphatic, intra-arterial in combination with intravenous regimens, radiation therapy (RT), surgical and adjuvant drug treatment. **Object and methods:** this study is based on data from 526 patients undergoing specialized antitumor treatment for LABC. The program of complex treatment of patients of group 1 included systemic intravenous polychemotherapy. In group 2 for endolymphatic chemotherapy was performed. In patients of group 3 — selective intra-arterial chemotherapy (IAC). Tumor response was analyzed according to RECIST criteria, overall (OS) and recurrence-free (RFS) survival rates of patients, the frequency of metastasis in the long term. **Results:** selective IAC in combination with PT at the neoadjuvant stage of treatment of patients with LABC allowed to achieve a resectable tumor state in 72% of cases (after neoadjuvant systemic PCT — 56%, after endolymphatic — 64%). Long-term results in patients operated after selective IAC were: 3-year OS — 80.5%, 5-year OS — 73.9%, median use 4.8 years, which is significantly ($p < 0.05$) higher than patients from the comparison groups. RFS in patients of this group: 3-year — 62.8, 5-year — 43.3% with a median survival — 3.6 years against 48.0 and 32.0%, respectively, with a median BRV — 3, 1 year in group 1 and 52.0 and 37.5%, respectively, with a median of 3.2 years in group 2. **Conclusion:** the proposed and used treatment regimen for patients with LABC on the basis of selective IAC, RT, surgery and adjuvant therapy has significantly increased the effectiveness of treatment — to improve the overall and recurrence-free survival of patients.

Key Words: locally advanced breast cancer, complex treatment, selective intra-arterial chemotherapy, overall survival, recurrence-free survival.

Адреса для листування:

Думанський Ю.В.

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

E-mail: oncologdorc@gmail.com

Одержано: 12.03.2020