

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АВЕРІН ДМИТРО ІГОРОВИЧ

УДК 616-006.6:615.37:615.015.4:616-091.8:577.1:004.85

ДИСЕРТАЦІЯ

**МЕДИКАМЕНТОЗНА МОДИФІКАЦІЯ ПУХЛИННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ
НЕОАД'ЮВАНТНОМУ СИСТЕМНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ
ЗАЛОЗИ**

спеціальність – 222 «Медицина»

галузь знань – 22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 Д.І. Аверін

Науковий керівник - **Завізіон Віктор Федорович**, кандидат медичних наук,
доцент кафедри онкології та медичної радіології

Дніпро -2024

АНОТАЦІЯ

Аверін Д.І. Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неoad'ювантному системному лікуванні раку молочної залози. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222-«Медицина» (14-01-07 онкологія) – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро 2024.

Дисертаційну роботу присвячено інтеграції лікарського засобу метформіну до стандартної неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) раку молочної залози (РМЗ) та доведення його модифікаційної антинеопластичної дії шляхом вивчення змін клініко-морфологічних параметрів. Це дослідження також включало визначення ролі морфологічних маркерів та їх залежності від використання модифікатора, вивчало зв'язок розвитку побічних ефектів та негативних явищ, опції їх лікування та створення математичної моделі, що дасть змогу прогнозувати результати терапевтичного ушкодження пухлини.

Для вивчення ефективності впровадження метформіну до стандартної НАХТ РМЗ проводилось проспективне дослідження в період з листопада 2020 р. по березень 2024 р. на базі КНП «Міська клінічна лікарня №4» ДМР (м. Дніпро). У 362 пацієнтів з РМЗ з різними стадіями було проведено 1604 курси хіміотерапії під курацією аспіранта кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету. З них з неметастичними стадіями 139 пацієнтів, які відповідали критеріям, були включені в дослідження та рандомізовані на 3 групи: контрольна, що отримувала стандартну НАХТ без використання метформіну (n=53) перша група дослідження, що отримувала НАХТ із використанням метформіну в дозуванні 500 мг тричі на день (n=49) та друга група дослідження, що отримувала НАХТ із використанням метформіну в дозуванні 850 мг двічі на день (n=37).

У дослідженні були використано клінічні методи дослідження (збір анамнезу, клінічний огляд, пальпацію молочних залоз, оцінку загального стану, вирахування площі поверхні тіла тощо), морфологічні методи дослідження (визначення ступеню диференціювання пухлини, естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів, HER-2/neu статусу, рівня Ki-67 та Cyclin D1 до та після лікування, вирахування ступеню терапевтичного ушкодження пухлини), рентгенологічні методи дослідження (визначення маркерних вогнищ та інтерпретації відповіді пухлини ґрунтуючись за алгоритмом RECIST 1.1), лабораторні методи дослідження (гематологічні та біохімічні аналізи крові та оцінка ступеня токсичності хіміотерапії за критеріями NCI CTC AE) та статистичні методи дослідження які включають використання статистичного програмного забезпечення для обробки даних, розрахунок статистичної значущості, кореляційний аналіз, логістичний регресійний аналіз, ROC-аналіз для оцінки ефективності лікування та прогностичних моделей.

Дослідження проводилося у три етапи.

Перший етап включав теоретичний аналіз наукових розробок і оцінку доцільності впровадження модифікаторів, а саме метформіну. Це передбачало аналітичний підхід до вибору модифікатора, оцінку перспективності виконання та контролю дослідження у комплексному аналізі клініко-морфологічних, рентгенологічних, лабораторних досліджень та лікування залучених хворих.

Другий етап характеризувався проведенням лікування хворих, які були розподілені на три групи з різними режимами дозування метформіну. Здійснювався щотижневий аналіз лабораторних показників крові, клінічної переносимості системного протипухлинного лікування та результатів патогістологічного та імуногістохімічного дослідження.

Третій етап включав збір даних, створення бази даних щодо ефективності впровадження метформіну до стандартного цитостатичного передопераційного лікування, статистичний аналіз, створення математичної моделі в тому числі інтегруючи машинне навчання та створення алгоритму випадкового лісу, публікації отриманих результатів та написання дисертаційного рукопису.

У дослідженні було виявлено, що додавання метформіну до стандартної хіміотерапії сприяло значущому покращенню патоморфозу пухлин за Г.О. Лавниковою. Конкретно, у групі, яка отримувала метформін у дозі 500 мг тричі на день, спостерігалася найвища ефективність, особливо у пацієнтів з гормонозалежним (люмінальним-В) РМЗ ($p < 0.001$). Результати багатofакторного аналізу також підтвердили статистично значущу різницю між контрольною групою та групами дослідження, що отримували метформін ($p < 0,01$), а середній ступінь терапевтичного ушкодження визначалась в групах дослідження більше ніж на 1 ст, що відповідає більш вираженому медикаментозному ушкодженню та меншою залишковою пухлиною.

Основним прогностичним параметром є повна патоморфологічна відповідь, що була досягнута в контрольній групі у 20,75 % пацієнтів ($n=11$), у першій групі дослідження 65,31 % ($n=32$) та другій групі дослідження 45,95 % ($n=17$). Питання ескалації дозування метформіну, що інтегрується при проведенні НАХТ залишається темою подальших досліджень через помірно-слабкий кореляційний зв'язок (0.27 ($p < 0.05$)).

В групах, які отримували метформін, спостерігалася також значуща різниця у зміні імуногістохімічних показників порівняно з контрольною групою. Зокрема, зниження рівнів маркеру проліферації Ki-67 від 41.54 % до 16.24 %, що є індикатором зниження проліферативної активності пухлини. Роль маркерів проліферації залишається важливою та потребує контролю в післяопераційному гістологічному матеріалі після проходження НАХТ для визначення подальшого лікування.

Дослідження цієї модифікації протоколів НАХТ показало, що метформін не призводить до статистично значимого збільшення ступеню нейтропенії та сприяє більш стабільному рівню нейтрофілів під час цитотоксичного лікування, як і інших гематологічних показників. Це забезпечує потенційне зменшення ризику розвитку фебрильної нейтропенії та можливість зниження необхідності використання Г-КСФ, що є стандартним методом профілактики та комплексного лікування нейтропенії. Найбільш розповсюдженим негативним явищем інтеграції

лікарського засобу є розвиток діареї в першому курсі лікування ($p < 0.05$), а за результатами дисперсійного аналізу, протоколи НАХТ та збільшення дозування метформіну не мали статистично значущого впливу на розвиток чи тяжкість діареї ($p > 0.05$), починаючи з 2-го курсу лікування. Вкрай важливим питанням є дослідження рівню глюкози крові перед початком лікування, для визначення переддіабету, та під час проведення спеціального лікування для виключення гіпоглікемії, що асоційована з метформіном, та гіперглікемії, що асоційовані з терапією супроводу.

Це визначає необхідність забезпечення регулярного моніторингу стану пацієнтів для своєчасного виявлення і корекції симптомів, а застосування препаратів терапії супроводу корекції побічних ефектів може значно поліпшити загальний стан пацієнтів. Не виявлено статистично значимого зв'язку між групами дослідження, що приймали додатково метформін та без його використання, тому такі симптоми як: нудота, загальна слабкість, діарея з 2-го курсу НАХТ, а гематологічна токсичність потребує загально визначеного підходу до корекції.

Клінічні рекомендації на основі цих результатів можуть включати розгляд включення метформіну, як допоміжного засобу / модифікатору до стандартного протоколу НАХТ у пацієнтів з РМЗ без цукрового діабету. Втім, потрібні подальші дослідження для оцінки впливу метформіну на інші важливі аспекти лікування раку, такі як ефективність хіміотерапії, а у контексті неoad'ювантного лікування РМЗ - це оцінка безпідійної виживаності. Таким чином, включення метформіну в клінічні протоколи може бути розглянуто як стратегічний крок для покращення результатів лікування, однак кінцеве рішення повинно базуватись на індивідуальному аналізі кожного клінічного випадку та додаткових даних з інших досліджень.

Ці результати підкреслюють потенціал метформіну як ефективного доповнення до неoad'ювантної хіміотерапії в лікуванні раку молочної залози, особливо з вищими дозами, що підвищує чутливість пухлин до лікування і може зменшувати рівень їх проліферації.

Крім того, вперше створена математична модель та модель машинного навчання (алгоритм випадкового лісу), що ґрунтувалися на первинних клініко-морфологічних даних для прогнозування досягнення повної морфологічної відповіді та враховували вплив метформіну в НАХТ. Це не тільки підтверджує доцільність його використання у комплексній терапії раку молочної залози, але й пропонує нові методи прогнозування та оцінки ефективності лікування, що може мати значний вплив на майбутні клінічні практики та наукові дослідження у галузі онкології. Інтеграція математичних моделей та методів машинного навчання в клінічну практику дозволяє підвищити ефективність лікування раку молочної залози, забезпечуючи більш індивідуалізований підхід до терапії. Такі методи сприяють покращенню результатів лікування та якості життя пацієнтів, що є основною метою сучасної онкології.

Метою роботи було покращення результатів персоніфікованих методів системного неоад'ювантного лікування раку молочної залози шляхом додавання до терапії модифікаторів пухлинної відповіді (метформіну) та визначення факторів, що можуть бути використані для прогнозування та оцінки якості цієї терапії шляхом створення математичної моделі.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у наступному:

Проведене дослідження є першим українським дослідженням інтеграції в лікування РМЗ метформіну, як модифікатора стандартних протоколів неоад'ювантної хіміотерапії. Вперше розроблено алгоритм застосування метформіну в неоад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози. Вперше порівняно терапевтичне ушкодження пухлини у пацієнтів, що отримували неоад'ювантне лікування з метформіномом та без. Вперше оцінені негативні клінічні явища при комбінації хіміотерапії з метформіном. Вперше в рутинній практиці були задіяно імуногістохімічне визначення Cyclin D1 та андрогенових рецепторів для прогнозування ефективності неоад'ювантної хіміотерапії.

Розширені наукові уявлення про роль клініко-рентгенологічної та патоморфологічної відповідей пухлин молочної залози на неoad'ювантну хіміотерапію, зокрема на можливість виконання органозберігаючих хірургічних втручань. Отримані результати довели доцільність використання метформіну у неoad'ювантній хіміотерапії раку молочної залози. Вперше створено калькулятор адаптації оцінки терапевтичного ушкодження пухлини за Г.О. Лавниковою до загальноприйнятої міжнародної класифікації «Residual Cancer Burden», що дозволяє співставляти результати лікування з даними більшості міжнародних досліджень. Вперше створена математична модель та модель машинного навчання (алгоритм випадкового лісу), що ґрунтуються на первинних клініко-морфологічних даних для прогнозування досягнення повної морфологічної відповіді з урахуванням впливу метформіну в неoad'ювантній хіміотерапії раку молочної залози. Подальшого розвитку набула інтеграція математичних моделей та методів машинного навчання в клінічну практику, що дозволяє забезпечити більш персоніфікований підхід до лікування раку молочної залози. Розширені наукові уявлення про можливості лікувальних підходів, які сприяють покращенню результатів, якості життя пацієнтів, що є основою метою сучасної онкології.

Ключові слова: рак молочної залози, неoad'ювантна хіміотерапія, метформін, протидіабетичний ефект, онкологічні захворювання, гіперглікемія, імуногістохімічне дослідження, Ki-67, CyclinD1, естрогенові рецептори, прогестеронові рецептори, гормонозалежний рак, побічна дія, профіль токсичності, алгоритм випадкового лісу, машинне навчання, онкологія, прогностичні критерії, цифрова патологія.

ANNOTATION

D. Avierin, Pharmacological Modification of Tumor Response in Neoadjuvant Systemic Therapy of Breast Cancer - Qualification Scientific Work as a Manuscript

Dissertation for the Doctor of Philosophy Degree in Specialty 222 - "Medicine" (14-01-07 Oncology) - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation is dedicated to integrating the drug metformin into standard neoadjuvant chemotherapy (NACT) for breast cancer (BC) and demonstrating its modifying antineoplastic action by studying changes in clinical and morphological parameters. This research also included determining the role of morphological markers and their dependence on the use of the modifier, studying the connection between the development of side effects and adverse events, treatment options for these effects, and creating a mathematical model capable of predicting therapeutic damage outcomes to the tumor.

To study the effectiveness of incorporating metformin into standard NACT for BC, a prospective study was conducted from November 2020 to March 2024 at the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital #4" of the Dnipro City Council. In total, 362 BC patients at various stages underwent 1604 chemotherapy courses under the supervision of a postgraduate student from the Department of Oncology and Medical Radiology of Dnipro State Medical University. Among them, 139 non-metastatic patients who met the criteria were included in the study and randomized into three groups: a control group receiving standard NACT without metformin (n=53), the first experimental group receiving NACT with metformin at a dose of 500 mg three times a day (n=49), and the second experimental group receiving NACT with metformin at a dose of 850 mg twice a day (n=37).

The study employed clinical research methods (history taking, clinical examination, breast palpation, assessment of overall condition, calculation of body surface area, etc.), morphological research methods (determination of tumor differentiation degree, estrogen, progesterone, and androgen receptors, HER-2/neu status,

Ki-67 and CyclinD1 levels before and after treatment, calculation of the therapeutic damage degree), radiological research methods (determination of marker lesions and interpretation of tumor response based on the RECIST 1.1 algorithm), laboratory research methods (hematological and biochemical blood tests and assessment of chemotherapy toxicity degree according to NCI CTCAE criteria), and statistical research methods, which included using statistical software for data processing, calculation of statistical significance, correlation analysis, logistic regression analysis, and ROC analysis to evaluate treatment effectiveness and predictive models.

The research was conducted in three stages:

1. The first stage included a theoretical analysis of scientific developments and an evaluation of the feasibility of implementing modifiers, specifically metformin. This involved an analytical approach to selecting the modifier, assessing the prospects of execution, and monitoring the study in a comprehensive analysis of clinical-morphological, radiological, and laboratory studies and the treatment of involved patients.
2. The second stage involved treating patients divided into three groups with different metformin dosing regimens. Weekly analysis of blood laboratory indicators, clinical tolerability of systemic antitumor treatment, and results of pathohistological and immunohistochemical studies were conducted.
3. The third stage included data collection, database creation on the effectiveness of incorporating metformin into standard preoperative cytostatic treatment, statistical analysis, mathematical model creation, including integrating machine learning and creating a random forest algorithm, publication of obtained results, and writing the dissertation manuscript.

The study found that adding metformin to standard chemotherapy significantly improved tumor pathomorphosis, according to G.O. Lavnikova. Specifically, the group receiving metformin at a dose of 500 mg three times a day showed the highest

effectiveness, especially in patients with hormone-positive (luminal-B) BC ($p < 0.001$). The multifactorial analysis also confirmed a statistically significant difference between the control group and the experimental groups receiving metformin ($p < 0.01$), with the mean therapeutic damage degree in the experimental groups being more than 1 degree higher, indicating more pronounced drug-induced damage and smaller residual tumors.

The main prognostic parameter is the complete pathological response, achieved in 20.75 % of patients ($n=11$) in the control group, 65.31 % ($n=32$) in the first experimental group, and 45.95 % ($n=17$) in the second experimental group. The issue of escalating metformin doses during NACT remains a subject of further research due to a moderate-weak correlation (0.27 ($p < 0.05$)).

The groups receiving metformin also showed significant differences in the change of immunohistochemical indicators compared to the control group. Specifically, the proliferation marker Ki-67 reduction from 41.54 % to 16.24 % indicates decreased tumor proliferative activity. The role of proliferation markers remains essential and requires control in postoperative histological material after NACT to determine further treatment.

This modification of NACT protocols showed that metformin does not lead to a statistically significant increase in the degree of neutropenia and contributes to more stable neutrophil levels during cytotoxic treatment, as well as other hematological indicators. This potentially reduces the risk of developing febrile neutropenia and the need for G-CSF, a standard neutropenia prevention and treatment method. The most common adverse event of drug integration was diarrhea in the first treatment course ($p < 0.05$), and according to dispersion analysis, NACT protocols and increased metformin dosing did not statistically significantly affect the development or severity of diarrhea ($p > 0.05$) from the second treatment course.

This highlights the need for regular patient monitoring to identify and correct symptoms in a timely manner. Using supportive therapy drugs to correct side effects can significantly improve patients' overall condition. No statistically significant link was found between the groups receiving additional metformin and those not using it for

symptoms like nausea, general weakness, diarrhea from the 2nd NACT course, and hematological toxicity, requiring a generally defined approach for correction. An extremely important issue is the study of blood glucose levels before the start of treatment to determine prediabetes, and during special treatment to exclude hypoglycemia associated with metformin and hyperglycemia associated with adjunct therapy.

Based on these results, clinical recommendations include the inclusion of metformin as an adjunctive/modifier to the standard NACT protocol in BC patients without diabetes. However, further research is needed to evaluate metformin's impact on other important cancer treatment aspects, such as chemotherapy effectiveness, and in the context of neoadjuvant BC treatment- the event-free survival assessment. Therefore, incorporating metformin into clinical protocols is a strategic step to improve treatment outcomes. However, the final decision should be based on an individual analysis of each clinical case and additional data from other studies.

These results underscore the potential of metformin as a practical addition to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer treatment, especially with higher doses, increasing tumor sensitivity to treatment and potentially reducing their proliferation rate.

Additionally, for the first time, a mathematical model and a machine learning model (random forest algorithm) were created based on primary clinical-morphological data to predict the achievement of complete morphological response considering metformin's impact in NACT. This confirms the feasibility of its use in comprehensive BC therapy and offers new methods for predicting and evaluating treatment effectiveness, which can significantly impact future clinical practices and scientific research in oncology. Integrating mathematical models and machine learning methods into clinical practice enhances the effectiveness of breast cancer treatment, providing a more individualized approach to therapy. Such methods improve treatment outcomes and patient quality of life, which is the primary goal of modern oncology.

The work aimed to improve the outcomes of personalized methods of systemic neoadjuvant treatment for breast cancer by adding response modifiers (metformin) to

therapy and identifying markers that can be used to predict and assess the quality of this therapy by creating a mathematical model.

The scientific novelty of the obtained results lies in the following. The conducted study is the first Ukrainian research on the integration of metformin as a modifier in standard neoadjuvant chemotherapy protocols for breast cancer treatment. For the first time, an algorithm for the use of metformin in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer has been developed. For the first time, the therapeutic damage to tumors in patients receiving neoadjuvant treatment with and without metformin has been compared. For the first time, adverse clinical events during the combination of chemotherapy with metformin have been evaluated. For the first time in routine practice, immunohistochemical determination of Cyclin D1 and androgen receptors was used to predict the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy. The scientific understanding of the role of clinical-radiological and pathomorphological responses of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy, particularly the possibility of performing breast-conserving surgeries, has been expanded. The obtained results have demonstrated the feasibility of using metformin in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. For the first time, a calculator has been created to adapt the assessment of therapeutic tumor damage according to G.O. Lavnikova to the universally accepted international classification "Residual Cancer Burden," allowing for comparison of treatment results with data from most international studies. For the first time, a mathematical model and a machine learning model (random forest algorithm) have been created, based on primary clinical and morphological data, to predict the achievement of complete morphological response, considering the impact of metformin in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Integrating mathematical models and machine learning methods in clinical practice has further developed, enabling a more personalized approach to breast cancer treatment. The scientific understanding of therapeutic approaches that improve outcomes and the quality of life for patients has been expanded, which is the primary goal of modern oncology.

The work aimed to improve the outcomes of personalized methods of systemic neoadjuvant treatment for breast cancer by adding response modifiers (metformin) to

therapy and identifying markers that can be used to predict and assess the quality of this therapy through the creation of a mathematical model.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, metformin, antidiabetic effect, oncological diseases, hyperglycemia, immunohistochemical study, Ki-67, Cyclin D1, estrogen receptors, progesterone receptors, hormone-dependent cancer, side effect, toxicity profile, random forest algorithm, machine learning, oncology, prognostic criteria, digital pathology.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧЕМ НА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Avierin D, Romanosky B, Artemenko M, Zavizion V. Individualized approach in treatment of breast cancer depending on immunohistochemical status (ihc status). In: VIII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»; 2019. Київ, Україна. с. 163.
2. Romanovsky BA, Avierin DI, Artemenko MV. Гормональная терапия рака грудной железы при экспрессии андрогеновых рецепторов после начатого лечения. Онкологія=Онкология=Oncology. 2019;21(1):92-3. ISSN 1562-1774 (Print), 2663-7928 (Online).
3. Артеменко МВ, Чередниченко НА, Давлетова НА, Завізіон ВФ, Аверін ДІ. Мультимодальний підхід до аналізу діагностичних зображень у виявленні патологічних змін при мультицентричному раку молочної залози та особливостей васкуляризації молочної залози. In: Твердохліб ІВ, Бондаренко НС, editors. Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів XXI конф. студ. та мол. учених. Дніпро, Україна; 2021. с. 75.
4. Cherednichenko N, Avierin D, Zavizion V, Davletova N. Search for new diagnostic algorithms for patients with breast cancer, including multicentric manifestation. In: Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress, 23 April 2021. Overmen; 2021. p. 16-20.
5. Avierin D, Zavizion V, Bobrov O, Artemenko M. Oncoplastic Surgery of breast cancer: treatment of cancer and preservation of body icon. In: Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress, 23 April 2021. Overmen; 2021. p. 23-26.
6. Artemenko M, Avierin D, Zavizion V, Morzchova D, Zadorozchnya K. Comparative efficacy of neoadjuvant hormonal therapy and neoadjuvant chemotherapy of patients with luminal-B HER-2/neu negative breast cancer. In: News and Perspectives of Medical Science – 2023. Dnipro, Ukraine: Dnipro State Medical University; 2023. p. 120.

7. Avierin D, Zavizion V. Evaluating the efficacy of metformin in combined treatment for breast cancer: Analysis of pathomorphological markers and development of a predictive mathematical model. Prospects Innov Sci (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine"). 2024;5(39):1019-39. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1019-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1019-1039) (особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, формування стаття, формування математичної моделі; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).
8. Avierin D, Zavizion V. Metformin as an adjuvant option for systemic treatment of breast cancer. Med Perspect. 2023;28(4):87-96. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/294154> (особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, формування статті, редагування матеріалу та переклад; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).
9. Zavizion V, Avierin D. Analysis of the relationship between Ki-67 expression dynamic and RECIST 1.1 dynamic during neoadjuvant breast cancer chemotherapy. Prediction of morphological response. Clin Oncol. 2024;14(1):43-7. Morion. (особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, лікування хворих, формування бази даних, статистична обробка даних, написання статті та переклад; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).
10. Dolhyi V, Avierin D, Hojouj M, Bondarenko I. Tubulin Role in Cancer Development and Treatment. Asp Biomed Clin Case Rep. 2019;2(2):15-22. (особистий внесок здобувача: пошук інформації, дизайн дослідження, аналіз та узагальнення інформації, надання результатів власного дослідження культури клітин; співавтори В. Долгий, І. Бондаренко, М. Ходжуж, пошук

інформації, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).

11. Avierin D, Zavizion V, Petrianyk S, Tishkov O. Addition of metformin on neoadjuvant therapy of breast cancer. In: Walczak ŁJ, Rocka A, Wieleba I, Bakiera A, editors. International Conference: OncoPhD. Lublin, 20-22th October 2023. Medical University of Lublin; 2024. p. 39. <https://ppm.umlub.pl/info/book/UML04be63b7f2e941918e31f6d180d81fe8/>
12. Аверін ДІ, Завізіон ВФ. Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози. Клін Онкол. 2024;14(1):1-10. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32574> (*особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, лікування хворих, формування бази даних, статистична обробка даних, написання статті та переклад; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).*
13. Avierin, D. I., & Zavizion, V. F. (2024). Mathematical model for calculating therapeutic damage to the tumor after neoadjuvant therapy for breast cancer with or without metformin modification. In Innovations in medicine: Achievements of domestic and foreign representatives (pp. 65-69). Dnipro State Medical University. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-439-9-18>

| | | |
|--|--|------------|
| 4.2. | Клініко-симптоматичні показники | 146 |
| 4.2.1. | Діарея | 146 |
| 4.2.2. | Нудота | 149 |
| 4.2.3. | Полінейропатія..... | 153 |
| 4.2.4. | Загальний стан хворих (ECOG статус)..... | 155 |
| 4.3. | Висновки до розділу..... | 158 |
| ВИСНОВКИ | | 163 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... | | 166 |
| ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | | 168 |
| ДОДАТКИ А. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ..... | | 202 |
| ДОДАТОК Б. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА..... | | 204 |
| ДОДАТОК Г. ДОДАТКОВІ МАТЕРІАЛИ..... | | 206 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І СКОРОЧЕНЬ

5-НТЗ - Серотоніновий рецептор типу 3

| | |
|---------------|---|
| АС | - доксорубіцин та циклофосфамід |
| ADP | - Аденозиндифосфат |
| AJCC | - American Joint Committee on Cancer |
| АКТ / РКВ | - загальна назва набору з трьох серин/треонін-специфічних протеїнкіназ |
| АМРК | - AMP activated protein kinase |
| AR / AP | - андрогенові рецептори |
| ASCO | - American Society of Clinical Oncology |
| AUC | - Area under curve |
| BRCA | - Breast cancer susceptibility protein |
| cTNM | - TNM класифікація, клінічне визначення |
| <i>CHEK-2</i> | - Checkpoint kinase 2 |
| COVID-19 | - Коронавірусна хвороба 2019 року, спричинена вірусом SARS-CoV-2 |
| CSC | - cancer stem cells |
| d/d | - dose-dense / дозоінтенсивний режим |
| DCIS | - ductal carcinoma in situ / неінвазивна протокова карцинома |
| EGFR | - Epidermal Growth Factor Receptor |
| ER / EP | - рецептори естрогену |
| eviQ | - австралійська програма онлайн-ресурсів, що надає клінічні рекомендації для лікування раку |
| G | - grade / ступінь диференціювання |
| GRA# / Neut# | - гранулоцити / нейтрофіли |
| HDI | - Індекс людського розвитку |
| <i>HER2</i> | - human epidermal growth factor receptor 2 |
| Her-2/neu | - Рецептор 2 епідермального фактора росту |
| HR / ДІ | - довірчий інтервал |
| IDC | - invasive ductal carcinoma / інвазивна протокова карцинома |

| | |
|-----------------|--|
| ILC | - invasive lobular carcinoma / інвазивна часточкова карцинома |
| ki-67 | - Маркер клітинної проліферації |
| KW-H | - Критерій Краскела-Валліса |
| LCIS | - lobular carcinoma in situ / неінвазивна часточкова карцинома |
| M | - TNM класифікація, метастатичне ураження |
| MASCC FNR | - The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Febrile Neutropenia Risk |
| <i>mTOR</i> | - Mechanistic target of rapamycin kinase |
| N | - TNM, ступінь ураження лімфатичних вузлів |
| NAD | - Нікотинамідаденіндинуклеотид |
| NCCN | - National Comprehensive Cancer Network |
| NCI CTC-AE 5.0v | - Common Terminology Criteria for Adverse Events by National Cancer Institute 5.0 version |
| NPI / НПІ | - Nottingham Prognostic Index / Ноттінгемський прогностичний індекс |
| p-value | - р-значення, ймовірність отримання результату експерименту |
| p | - TNM патоморфологічне стадіювання |
| p21 | - білок 21 |
| p53 | - білок 53 |
| PALB-2 | - Partner and localizer of BRCA2 |
| pCR | - pathology complete response / повна патоморфологічна відповідь |
| PI3K | - Фосфоінозитид-3-кіназа |
| <i>PIK3CA</i> | - Ген, який кодує одну із субодиниць ферменту фосфатидиінозитол-3-кінази |
| PLT | - тромбоцити |
| PR / ПР | - рецептори прогестерону |

| | |
|------------------|--|
| PS ECOG | - Шкала статусу продуктивності (Performans Status Scale) за Eastern Cooperative Oncology Group |
| P-TEN | - Phosphatase and tensin homolog |
| RBC | - еритроцити |
| ПМВ | - residual cancer burden |
| RECIST 1.1 | - Response evaluation criteria in solid tumors |
| ROC | - receiver operating characteristic analysis |
| ROS | - Reactive oxygen species |
| SLNB | - біопсія сторожевого лімфатичного вузла |
| T | - TNM, розмір первинної пухлини |
| TNBC / TH PMЗ | - Triplenegative breast cancer / потрійнонегативний рак молочної залози |
| WBC | - лейкоцити |
| WHA | - World Health Assembly |
| у | - TNM після проведеного лікування |
| ВООЗ | - Всесвітня Організація Охорони Здоров'я |
| Г-КСФ | - Гранулоцитарний Колонієстимулюючий фактор |
| ДІ | - Довірчий інтервал |
| ЕМП | - епітеліально-мезенхімальний перехід |
| ЗВ | - Загальна виживаність |
| ІГХД | - Імуногістохімічне дослідження |
| КТ | - Комп'ютерна томографія |
| ЛЗ | - Лікарський засіб |
| Люм-В | - Люмінальний-В підтип |
| МГ | - Мамографія |
| МДК | - Мультидисциплінарна комісія |
| МЗ | - Молочна залоза |
| МКХ-10 | - Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду |

| | |
|--------|---|
| НА | - Неоад'ювантна |
| НАТ | - Неоад'ювантна терапія |
| НАХТ | - Неоад'ювантна хіміотерапія |
| НПЗП | - Нестероїдний протиразальний препарат |
| НЯ | - Негативне явище |
| ПЕТ-КТ | - Позитронно-емісійна томографія |
| ПМВ | - Повна Морфологічна відповідь |
| ПОМД | - післяопераційне гістологічне дослідження |
| РМЗ | - Рак молочної залози |
| США | - Сполучені штати Америки |
| ТАС | - Доцетаксел, доксорубіцин та циклофосфамід |
| ТБ | - трепан-біопсія |
| ТС | - Доцетаксел та циклофосфамід |
| УЗД | - ультразвукове дослідження |
| ХІНБ | - хіміо-індукована нудота / блювота |
| ХІПНП | - хіміо-індукована полінейропатія |
| ЦОГ-2 | - циклооксигеназа-2 |
| ЯЖ | - Якість життя |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

В структурі онкологічних захворювань рак молочної залози (РМЗ) займає першу ланку за кількістю випадків [1-4, 6, 11]. Значна поширеність цього захворювання і висока смертність [5, 39], що займає 3–4 місця за онкоасоційованою летальністю, акцентують потребу постійного розвитку нових методів діагностики [9, 10] та лікування. Очікуване зростання кількості випадків РМЗ серед людей старше 50 років до 2040 року [12], зі збільшенням до 70 % нових випадків і 81 % смертей, підкреслює потребу в впровадженні більш ефективних [42] та безпечних методів лікування та модифікацію існуючих [45], в тому числі неоад'ювантної (НА) хіміотерапії (ХТ) [40, 58, 68-70].

Ефективність існуючих підходів [47, 48] часто обмежена через високий рівень біологічної резистентності пухлинних клітин до системного протипухлинного лікування [71, 152-154]. Саме тому модифікація існуючих протоколів хіміотерапевтичного лікування розглядається як потенційна можливість підвищення чутливості пухлин до хіміотерапії та зменшення побічних ефектів цього лікування [61]. Проте, слід враховувати, що більш агресивна терапія онкологічних захворювань може стати нозокоміальним селектором більш агресивних клонів пухлинних клітин. Стале збільшення пацієнтів, що отримують повну морфологічну відповідь [97-99] є первинною кінцевою точкою багатьох досліджень [74, 77, 78, 103-106], що впроваджують нові лікарські цитотоксичні засоби або протоколи лікування.

Останнім часом метформін та інші препарати для зниження рівня цукру в крові привертають увагу як потенційні модифікатори системної терапії [156-158, 159] або як альтернативні антинеопластичні лікарські засоби [162]. Глибоке розуміння молекулярних механізмів [163], що лежать в основі розвитку РМЗ, відкриває нові можливості для розробки ліків або створення нових схем з уже існуючими лікарськими засобами.

Метформін, широко відомий як лікарський засіб для лікування цукрового діабету 2-го типу, активно досліджується у контексті його потенційного впливу на

PM3 [166]. Важливими аспектами його протиракової активності є зниження рівнів інсуліну / інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1) та інгібування утворення внутрішньоклітинних реактивних форм кисню, що може запобігати пошкодженню ДНК [165, 167, 168, 172, 173, 196]. Основна увага науковців зосереджена на його здатності впливати на метаболічні шляхи в ракових клітинах, зокрема через активацію аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК) та інгібування мТОР шляху [164, 175], що може призводити до зупинки клітинного циклу та поділу ракових клітин. Метформін модулює основні метаболічні шляхи, що використовуються раковими клітинами для підтримки їхнього швидкого росту та розмноження [169]. Він відіграє роль у зниженні рівня глюкози в крові, що потенційно може зменшувати доступність енергії для підтримки метаболізму ракових клітин. Також метформін сприяє зниженню інсулінової резистентності, що може знижувати проліфераційний стимул, який інсулін та IGF-1 надають раковим клітинам.

Попередні дослідження, що в проходилися як на культурах клітин [170, 171, 177] так і в клінічній практиці, виявили антипроліферативний вплив метформіну, особливо на гормонозалежний РМЗ [181-194], підкреслюючи його потенціал як важливого доповнення до стандартної терапії. Вивчення механізмів резистентності та чутливості пухлини до лікування є критично важливим для розробки ефективних протоколів лікування [197]. Метформін має вже встановлене застосування у клінічній практиці, що спрощує його інтеграцію у комплексний підхід до лікування цієї хвороби, а його інтеграція до стандартної НАХТ РМЗ потребує оцінки побічних ефектів такої комбінації [212].

Створення математичної моделі з високою імовірністю передбачати результат досягання повної морфологічної відповіді (pCR / ПМВ) в лікуванні раку молочної залози є одним з основних положень, в тому числі інтеграції штучного інтелекту та машинного навчання [214, 215]. Це надає можливість проваджувати перцевійну медицину, обираючи найбільш ефективні стратегії лікування при зменшенні вартості такого лікування через більш раціональне використання медичного ресурсу [216]. Передбачення pCR допомагає уникнути надмірної та

неефективної терапії, що суттєво покращує якість життя пацієнтів, зменшуючи їхнє фізичне та емоційне навантаження [217, 218]. Математичні моделі можуть бути використані для швидкої ідентифікації перспективних підходів до лікування, що прискорює процес розробки та впровадження нових терапевтичних методів. Крім того, моделі з високою прогнозуючою здатністю надають лікарям додаткові інструменти для прийняття обґрунтованих рішень щодо планування лікування, підвищуючи впевненість у виборі терапевтичної стратегії. Створення математичних моделей є важливим кроком у напрямку персоналізованої медицини, що сприяє підвищенню ефективності лікування та покращенню загальних результатів у пацієнтів з раком молочної залози [221, 222].

Таким чином, тема дослідження вибрана на основі актуальності проблеми раку молочної залози та перспективності використання метформіну як доповнення до НАТ, маючи на меті розширення знань про біологічні механізми резистентності та стратегії подолання цього явища.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана згідно плану кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України: «Удосконалення персоніфікованих методів системного лікування злоякісних пухлин з урахуванням їх клінічних та молекулярно-генетичних характеристик», № держреєстрації 0117U003384, термін виконання 01.2017-11.2022 та «Удосконалення принципів персоніфікованої діагностики захворювань та комплексного лікування злоякісних пухлин та передпухлинних станів» № держреєстрації 0122U201536, термін виконання 01.2023-12.2026. В межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на рак молочної залози в період неoad'ювантної хіміотерапії з або без модифікацією метформіном.

Мета роботи

Покращити результати персоніфікованого системного неоад'ювантного лікування раку молочної залози шляхом додавання до терапії модифікаторів пухлинної відповіді (метформіну) та визначити фактори, що можуть бути використані для прогнозування та оцінки якості цієї терапії.

Завдання дослідження

1. Розробити алгоритм модифікації передопераційної хіміотерапії раку молочної залози метформіном.
2. Вивчити зміни клініко-рентгенологічних, морфологічних та імуногістохімічних показників, що характеризують медикаментозне ураження пухлини та визначити залежність цих змін від використання метформіну.
3. Визначити дозозалежність ефективності впровадження метформіну до неоад'ювантної хіміотерапії, клінічну переносимість, та сформуванати тактику контролю побічних ефектів, що пов'язані з цим впровадженням.
4. Створити математичну модель прогнозування відповіді на неоад'ювантне лікування на підставі клінічних, рентгенологічних, патоморфологічних та імуногістохімічних даних, що отримані протягом неоад'ювантного лікування з врахуванням модифікації метформіном.

Об'єкт дослідження: хворі на рак молочної залози I-III ($T_{1-4}N_{1-3}M_0$) стадії (шифр діагнозу C50 – злоякісні новоутворення молочної залози, МКБ-10) всіх імуногістохімічних варіантів за винятком люмінального-А раку молочної залози, що потребують передопераційне хіміотерапевтичне лікування.

Предметом дослідження є результати клінічних, лабораторних, рентгенологічних, морфологічних та імуногістохімічних обстежень хворих на рак молочної залози; кількісні та якісні показники імуногістохімічного дослідження пухлин молочної залози та їх динаміка, імуногістохімічні фенотипи раку молочної

залози, хіміотерапевтичне лікування та ускладнення системного лікування, лабораторний контроль в тому числі й контроль глікемії.

Наукова новизна отриманих результатів

1. Проведене дослідження є першим українським дослідженням інтеграції в лікування РМЗ метформіну, як модифікатора стандартних протоколів неoad'ювантної хіміотерапії.
2. Вперше розроблено алгоритм застосування метформіну в неoad'ювантній хіміотерапії раку молочної залози.
3. Вперше порівняно терапевтичне ушкодження пухлини у пацієнтів, що отримували неoad'ювантне лікування з метформіномом та без.
4. Вперше оцінені негативні клінічні явища при комбінації хіміотерапії з метформіном.
5. Вперше в рутинній практиці були задіяно імуногістохімічне визначення Cyclin D1 та андрогенових рецепторів для прогнозування ефективності неoad'ювантної хіміотерапії.
6. Розширені наукові уявлення про роль клініко-рентгенологічної та патоморфологічної відповідей пухлин молочної залози на неoad'ювантну хіміотерапію, зокрема на можливість виконання органозберігаючих хірургічних втручань.
7. Отримані результати довели доцільність використання метформіну у неoad'ювантній хіміотерапії раку молочної залози.
8. Вперше створено калькулятор адаптації оцінки терапевтичного ушкодження пухлини за Г.О. Лавниковою до загальноприйнятої міжнародної класифікації «Residual Cancer Burden», що дозволяє співставляти результати лікування з даними більшості міжнародних досліджень.
9. Вперше створена математична модель та модель машинного навчання (алгоритм випадкового лісу), що ґрунтуються на первинних клініко-морфологічних даних для прогнозування досягнення повної морфологічної

відповіді з урахуванням впливу метформіну в неоад'ювантній хіміотерапії раку молочної залози.

10. Подальшого розвитку набула інтеграція математичних моделей та методів машинного навчання в клінічну практику, що дозволяє забезпечити більш персоналізований підхід до лікування раку молочної залози.

11. Розширені наукові уявлення про можливості лікувальних підходів, які сприяють покращенню результатів, якості життя пацієнтів, що є основою метою сучасної онкології.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами дисертаційної роботи впроваджено неоад'ювантне медикаментозне лікування хворих на РМЗ з модифікацією метформіном у хворих без цукрового діабету. Отримані в дослідженні результати морфологічних досліджень дозволяють інтегрувати лікарський засіб до стандартних протоколів НАХТ в дозуванні, що вивчалось. Аналіз загальної переносимості та розвитку негативних явищ дозволяє передбачати та попереджувати ускладнення лікування. Розроблена математична модель (алгоритм випадкового лісу) здатна з високою точністю передбачати ефективність лікування.

Отримані результати впроваджені в практичну діяльність хіміотерапевтичного відділення онкологічного профілю КНП “міська клінічна лікарня №4” Дніпропетровської Міської Ради в 2023 та в 2024 році. Нові положення дисертації були впроваджені до науково-педагогічного процесу онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертація представляє собою дослідження автора, що виконано самостійно. Під керівництвом наукового керівника обрано тему і розроблено план дослідження. Автором особисто виконано патентно-інформаційний пошук та аналіз наукових першоджерел за темою дисертації. Сумісно з науковим керівником розроблено тему, мету та завдання, погоджено дизайн дослідження. Дисертантом особисто проведено набір хворих, виконано анамнестичні та клініко-лабораторні методи,

огляди, пальпації, аускультації, вимірювання площі поверхні тіла, прораховано дозування ЛЗ та проведено НАХТ, оцінено негативні наслідки лікування згідно NCI CTC-AE v5.0 та адміністровано лікування наслідків цитостатичного лікування, вивчено клініко-морфологічну динаміку, коригування, при потребі, ад'ювантної (післяопераційної) тактики системного лікування, надано консультативне забезпечення щодо подальших опцій лікування, проводиться відстежування безпідійної виживаності. Здобувач власноруч сформував, проаналізував та статистично опрацював базу результатів дослідження, інтерпретував їх, написав всі розділи дисертації, сформулював основні висновки та практичні рекомендації. Автором самостійно написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, виконані доповіді про результати дослідження. Дисертантом не використовувались ідеї та розробки, що належать співавторам публікацій.

Апробація матеріалів дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них: 3 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у зарубіжних журналах, співавторство в 1 підручнику для студентів медичних університетів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, лікарів-онкологів, сімейних лікарів, 1 стаття у не фаховому виданні, 8 публікацій у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій, 2 статті знаходяться на рецензуванні (1 Scopus, 1 фаховий журнал - категорія В).

1. Avierin, D., Romanosky, B., Artemenko, M., & Zavizion, V. (2019). Individualized approach in treatment of breast cancer depending on immunohistochemical status (ihc status). In VIII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (р. 163). Київ, Україна (*особистий внесок здобувача: пошук інформації, дизайн дослідження, статистична обробка; співавтори Б. Романовський, В. Завізіон, М. Артеменко підготували матеріал до друку*).

2. Romanovsky, V. A., Avierin, D. I., & Artemenko, M. V. (2019). Гормональная терапия рака грудной железы при экспрессии андрогеновых рецепторов после начатого лечения. *Онкологія=Онкология=Oncology*, 21(1), 92-93. ISSN 1562-1774 (Print), 2663-7928 (Online) *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, дизайн дослідження, статистична обробка; співавтори Б. Романовський, В. Завізіон, М. Артеменко підготували матеріал до друку)*.
3. Артеменко М.В., Чередниченко Н.О., Давлетова Н.О., Завізіон В.Ф., Аверін Д.І. (2021). Мультиmodalний підхід до аналізу діагностичних зображень у виявленні патологічних змін при мультицентричному раку молочної залози та особливостей васкуляризації молочної залози. *Твердохліб І. В., Бондаренко Н. С. (Eds.), Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів XXI конф. студ. та мол. учених (р. 75). Дніпро, Україна. (особистий внесок здобувача: пошук інформації; співавтори, В. Завізіон, М. Артеменко, Н. Чередниченко, Н. Давлетова дизайн дослідження, написання та структуризація матеріалу та підготували матеріал до друку)*.
4. Cherednichenko, N., Avierin, D., Zavizion, V., & Davletova, N. (2021). Search for new diagnostic algorithms for patients with breast cancer, including multicentric manifestation. In *Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress, 23 April 2021 (pp. 16-20). Overmen. (особистий внесок здобувача: пошук інформації; співавтори, В. Завізіон, Н. Чередниченко, Н. Давлетова дизайн дослідження, написання та структуризація матеріалу, обробка та узагальнення результатів, підготували матеріал до друку)*.
5. Avierin, D., Zavizion, V., Bobrov, O., & Artemenko, M. (2021). Oncoplastic Surgery of breast cancer: treatment of cancer and preservation of body icon. In *Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress, 23 April 2021 (pp. 23-26). Overmen. (особистий внесок здобувача: пошук інформації; співавтори редагування матеріалу; співавтори В. Завізіон, М. Артеменко, О. Бобров дизайн дослідження, написання та структуризація матеріалу та підготували матеріал до друку)*.

6. Artemenko, M., Avierin, D., Zavizion, V., Morzchova, D., & Zadorozchnya, K. (2023). Comparative efficacy of neoadjuvant hormonal therapy and neoadjuvant chemotherapy of patients with luminal-B HER-2/neu negative breast cancer. In *News and Perspectives of Medical Science – 2023* (p. 120). Dnipro, Ukraine: Dnipro State Medical University. *(особистий внесок здобувача: збір інформації, формування бази даних, статистична обробка даних; співавтори редагування матеріалу, В. Завізіон, М. Артеменко, В. Моржова та К. Задорожня написання та структуризація матеріалу та підготували матеріал до друку).*
7. Avierin, D., & Zavizion, V. (2024). Evaluating the efficacy of metformin in combined treatment for breast cancer: Analysis of pathomorphological markers and development of a predictive mathematical model. **Prospects and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")**, 5(39), 1019-1039. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1019-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1019-1039) *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, формування стаття, формування математичної моделі; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).*
8. Avierin, D., & Zavizion, V. (2023). Metformin as an adjuvant option for systemic treatment of breast cancer. *Medical Perspectives*, 28(4), 87-96. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/294154> *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, формування статті, редагування матеріалу та переклад; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).*
9. Zavizion, V., & Avierin, D. (2024). Analysis of the relationship between Ki-67 expression dynamic and RECIST 1.1 dynamic during neoadjuvant breast cancer chemotherapy. Prediction of morphological response. *Clinical Oncology*, 14(1), 43-47. *Morion* *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, лікування хворих, формування бази даних,*

статистична обробка даних, написання статті та переклад; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).

10. Dolhyi, V., Avierin, D., Hojouj, M., & Bondarenko, I. (2019). Tubulin Role in Cancer Development and Treatment. *Aspect of Biomedical Clinical Case Reports*, 2(2), 15-22. *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, дизайн дослідження, аналіз та узагальнення інформації, надання результатів власного дослідження культури клітин; співавтори В. Долгий, І. Бондаренко, М. Ходжууж, пошук інформації, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).*
11. Avierin, D., Zavizion, V., Petrianyk, S., & Tishkov, O. (2024). Addition of metformin on neoadjuvant therapy of breast cancer. In Ł. J. Walczak, A. Rocka, I. Wieleba, & A. Bakiera (Eds.), *International Conference: OncoPhD. Lublin, 20-22th October 2023* (p. 39). Medical University of Lublin. <https://ppm.umlub.pl/info/book/UML04be63b7f2e941918e31f6d180d81fe8/> *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, лікування хворих, формування бази даних, статистична обробка даних, написання статті та переклад; співавтори В. Завізіон, С. Петряник, О. Тішков статистична обробка, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).*
12. Аверін, Д.І., Завізіон, В.Ф. (2024). Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози. *Клінічна Онкологія*, 14(1), 1-10. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32574> *(особистий внесок здобувача: пошук інформації, аналіз та узагальнення інформації, лікування хворих, формування бази даних, статистична обробка даних, написання статті та переклад; співавтор В. Завізіон, дизайн дослідження, структуризація, редагування та підготовка матеріалу до друку).*

13. Avierin, D. I., & Zavizion, V. F. (2024). Mathematical model for calculating therapeutic damage to the tumor after neoadjuvant therapy for breast cancer with or without metformin modification. In *Innovations in medicine: Achievements of domestic and foreign representatives* (pp. 65-69). Dnipro State Medical University. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-439-9-18>

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 220 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 240 джерел (13 кирилицею і 227 латиницею) та 8 додатків. Робота ілюстрована 61 рисунками, 8 таблицями.

1. СУЧАСНІ МЕТОДИ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ІНТЕГРАЦІЯ НОВИХ СХЕМ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія раку молочної залози

В структурі онкологічних захворювань рак молочної залози (РМЗ) займає першу позицію за кількістю випадків. Така ситуація обумовлює актуальність проблеми, особливо з огляду на той факт, що смертність від РМЗ посідає 3-4 місце серед онкоасоційованої летальності [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), економічні втрати від РМЗ значні та проявляють щорічну тенденцію до зростання, становлячи 7,7 % всіх асоційованих економічних втрат серед всіх видів раку та складає 2 трл. дол. США [2]. У 2017 р. Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у контексті комплексного підходу (WHA 70.12) було прийнято резолюцію щодо профілактики раку та боротьби з ним, в якій уряди країн та ВООЗ закликалися до прискорених дій, спрямованих на досягнення мети зі зниження рівнів передчасної смертності від раку [3].

У багатьох країнах, в т.ч. і в Україні, РМЗ - одна з основних причин смертності від раку серед жінок. За даними Global Cancer Observatory в 2020 р РМЗ випередив рак легень за епідеміологічними показниками, посівши перше місце, склавши 2 260 127 нових випадків [4,5]. В усьому світі в 2020 році РМЗ став причиною 684 996 смертей (95 % СІ, 675 493–694 633) [6]. В 2022 р за даними національного канцер-реєстру в Україні на РМЗ перебувала на обліку 167 848 жінок. Показники захворюваності на РМЗ за 2022 р канцер-реєстром не наводяться. Останні епідеміологічні показники, можливо дещо викривлені пандемією коронавірусу [7], окупацією Криму, частини східних територій країни та бойовими діями на Донбасі, були надані національним канцер-реєстром України перед початком широкомасштабної. В 2021 р. на РМЗ в країні захворіло 14150, в той час як в 2020 р - 12824 людей. Захворюваність має тенденцію до збільшення, яке з 2020 по 2021 рік становить +12,4 %, а серед жінок +12,2 %. Згідно даних національного

канцер-реєстру в 2022 р серед вперше виявлених пухлин I стадію мали 19,8 %, II стадію – 47,3, III стадію – 17,7 %, IV стадію – 12 %, у 2,8 % стадія не визначена. Серед пацієнтів, пухлинні захворювання у яких були діагностовані у 2021 р, не пережили 1-річний термін 7,9 %. На кінець 2022 року на обліку перебуває майже 169 тис. пацієнтів з РМЗ. Слід зазначити, що смертність від РМЗ за стандартизованим показником в Україні складає 11,9 % та перевищує світовий стандарт, який становить 7,1 % [11].

З 1970-х років спостерігається зниження смертності від РМЗ, що можна пов'язати з удосконаленням методів скринінгу, періопераційної терапії, переглядом протоколів лікування та впровадженням нових лікарських засобів (ЛЗ) [8]. Раннє виявлення новоутворень значно підвищує шанси на виживання [9,10,11]. Прогнозується збільшення майбутнього тягара РМЗ до 2040 року через вікозалежність захворюваності до 70 % нових випадків та 81 % всіх смертей для групи хворих старше 50 років. Це обумовлює необхідність дослідження всіх аспектів превенції, скринінгу, діагностики, лікування, паліативної допомоги, а також реабілітації, як фізичної, так і психологічної, пацієнтів на РМЗ [12,13].

Методи зниження смертності в розвинутих країнах не мають аналогів у менш забезпечених регіонах. Глобальна ініціатива по боротьбі з раком молочної залози (The Global Breast Cancer Initiative) зосереджена на трьох основних принципах: обізнаність громадськості, своєчасна діагностика та комплексне лікування [14]. Хоча РМЗ є захворюванням, яке частіше виявляється простими методами візуалізації, такими як мамографія (МГ) або ультразвукове дослідження (УЗД) молочних залоз, в Україні майже 30 % випадків виявляються на пізніх стадіях, у порівнянні з 9 % у США. Аналіз статистичних показників в Україні та, зокрема в Дніпропетровській області, з 2017 по 2022 рік, вказав на кілька помітних тенденцій та змін. Спостерігалось зростання загальної кількості випадків в Україні з 2017 по 2022 рік з коливаннями. Найбільше зниження (-13.67 %) відбулося з 2019-2020 по 2020-2021 рік, ймовірно, через зовнішні фактори, такі як пандемія COVID-19. Однак, у 2021-2022 році було помітне зростання кількості випадків (10.34 %) [11]. Динаміка смертності зі значним зменшенням (-26.52 %) з 2019-2020 по 2020-2021

рік, за яким було незначне зниження (-2.26 %) у 2021-2022 У Дніпропетровській області загальна тенденція до зниження смертності спостерігається протягом 2017-2020 років, особливо помітне падіння відбулося в 2019 році на 30,1 %. Проте у 2021 році виявлено різке зростання смертності на 25 %, що може свідчити про негативний вплив зовнішніх факторів, таких як пандемія COVID-19 [11].

Слід зазначити, що це може бути екстрапольоване на пандемією COVID-19 та зміни медичної системи України на протиепідемічний вектор та карантині обмеження, а також військові дії в Україні з 2014 року й розвиток повномасштабної війни на початку 2022 року [11, 15, 16]. Через обмеження, спричинені пандемією коронавірусу [17, 18], деяка частина хворих на РМЗ відтермінувала початок лікування захворювання. Хоча медична система країни змогла адаптуватися [19], такі статистичні показники не відображають реальне зменшення захворюваності РМЗ, а скоріше вказують на проблеми в своєчасному виявленні. Це призведе до збільшення кількості запущених випадків раку, зростання навантаження на систему онкологічної допомоги та збільшення смертності від раку в наступні роки [20, 21].

Україна, яка класифікована як країна з низьким рівнем розвитку (HDI) та належить до Центрально-Східної Європи, може використовувати ці дані для прогнозування захворюваності та смертності від раку на своїй території. Середній кумулятивний ризик захворіти на РМЗ становить 6,3 % для української популяції, а кумулятивний показник ризику смерті від цього захворювання - 1,8 % [22]. Ефективність лікувального процесу включає модель надання медичних послуг та доступність спеціалізованої медичної допомоги [23].

Відтак, епідеміологія РМЗ потребує глибоких досліджень, розвитку медичної інфраструктури та реалізації ефективних стратегій громадського здоров'я для боротьби з цим важливим глобальним медичним викликом [24, 25]. Враховуючи викладені аргументи, вибір даної нозологічної одиниці для дисертаційного дослідження є значущим для сучасної онкології. Це обумовлено широкою поширеністю РМЗ та серйозними наслідками захворювання, що ставить перед

науковою та медичною спільнотою необхідність вивчення та вирішення багатofакторних проблематичних питань.

1.2. Сучасні класифікації раку молочної залози

Однією з ключових складнощів у лікуванні РМЗ є його комплексна та багаторівнева класифікація. Це захворювання охоплює широкий спектр підтипів із різноманітними клінічними та молекулярними характеристиками, що значно ускладнює як загальне розуміння захворювання, так і розробку ефективних терапевтичних стратегій та методів подолання резистентності до лікування. Сучасна класифікація РМЗ базується на кількох ключових аспектах, які включають морфологічні особливості, молекулярні характеристики, анатомічне стадіювання захворювання, а також генетичні фактори.

1.2.1. Морфологічна класифікація

Гістологічна класифікація РМЗ є ключем до розуміння хвороби та її лікування. Вона базується на детальному морфологічному дослідженні тканин пухлин, що дозволяє визначити агресивність процесу і вибрати найбільш ефективну стратегію лікування. За даними UpToDate [26], РМЗ - це різнорідна група захворювань, яка диференціюється за мікроскопічними та біологічними (маркерними) ознаками. Більш спрощена класифікація передбачає:

1. Неінвазивні РМЗ (близько 7 %) характеризуються тим, що злоякісні клітини знаходяться в межах протоку молочного або залозистої тканини, але не проникають у навколишні тканини та не проходять крізь базальну мембрану. Найпоширенішими типами неінвазивних карцином є протокова (DCIS) і часточковий карцинома *in situ* (LCIS).

1.1. DCIS включає гетерогенну групу пухлин, що мають різні клінічні прояви, гістологічний вигляд та біологічний потенціал, а гістологічно поділяється на 5 підтипів, що визначаються характером зростання клітин (архітектурних особливостях): комедонний тип (із некрозом у центрі з можливим

формуванням кальцинатів та клітини великого розміру), криброформний тип (утворення “спина до спини” залоз без проміжної стромы, а клітини середнього або великого розміру), мікропапілярний тип (з невеликими пучками клітин, що орієнтовані перпендикулярно базальній мембрані й виступають в просвіт та клітини малого або середнього розміру), папілярний (внутрішньо просвітні проекції пухлинних клітин з фібровакулярними ядрами, що утворюють справжні сосочки) та твердий тип (клітини заповнюють та розширюють уражені простори і не мають значного некрозу, фенестрацій або сосочків, а розмір клітин від великих до маленьких). Більш рідкісні підтипи включають “прилипну” карциному, внутрішньопротокову перснеподібну карциному та кістозну гіперсекретерону протокову карциному.

1.2. LCIS має мікроскопічний вигляд солідних шарів атипових клітин, що заповнюють часточки молочної залози. Вона часто не виявляється мамографічно та зазвичай діагностується як випадкова знахідка.

2. Інвазивні або інфільтруючі карциноми мають потенціал до проникнення в навколишні тканини і розвитку віддалених метастазів, що свідчить про їх більше виражений злоякісний потенціал. Вони поділяються на декілька гістологічних підтипів.

2.1. Інвазивна протокова карцинома (IDC) є найпоширенішою формою інвазивного РМЗ (близько 76 %) і включає різні гістологічні варіанти, що базуються на визначенні трьох основних параметрів (інфільтрація стромы, мітотична активність та ядерний плеоморфізм / атипія) із визначенням ступеню диференціювання. Вона може мати неспецифічну морфологічну картину з твердими, сіро-білими, зернистими масами, що інвазують навколишні тканини та зазвичай називається інфільтративна карцинома неспецифічного типу.

2.2. Інвазивна часточкова карцинома (ILC) представляє приблизно 5–10 % випадків інвазивного раку. Вона характеризується втратою експресії E-cadherin, що допомагає в диференціації між ILC і IDC. ILC часто виявляється

більше мультицентричною і може бути складнішою для виявлення за допомогою звичайних мамографічних методів, пальпації або описі макропрепарату. Цей тип доволі часто поєднуються із IDC.

3. Окремі підтипи РМЗ, такі як тубулярна (1,5 %), муциозна (2,4 %), медулярна карциноми (1,2 %), та мікропапілярна, метапластична, секреторна, апокринна, аденоїдно-кістозна (<1 %) мають особливі гістологічні і клінічні характеристики. Наприклад, тубулярні карциноми часто мають високу диференційованість і хороший прогноз. Муциозні карциноми вирізняються наявністю великої кількості екстрацелюлярного слизу, а медулярні карциноми - пухккістю структури та вираженою імунною відповіддю.

Гістологічна класифікація не лише визначає тип раку молочної залози, але й прямо пов'язана з прогнозом і вибором лікування. Знання точної гістологічної будови може вплинути на рішення щодо обсягу хірургічного втручання, необхідності додаткової променевої та хіміотерапії через більш глибоке розуміння агресивності захворювання. Гістологічна класифікація також грає роль у визначенні біомаркерів, таких як рецептори естрогену (ER/ER) і прогестерону (PR/PR), епідермального фактору росту (*HER2* або *her-2/neu*) та інших факторів, що можуть вплинути на рішення щодо лікування.

Розвиток прецизійної медицини і поява нових молекулярних методів діагностики сприяє подальшому вдосконаленню класифікації, що сприятиме покращенню результатів лікування раку молочної залози [27].

1.2.2. Сурогатна молекулярна класифікація раку молочної залози. TMN стадіювання захворювання та генетичні фактори

Класифікація зосереджена на 4 основних маркерах, що як правило визначаються методом імуногістохімічного аналізу та враховує ER, PR, визначення *HER2* та оцінки проліферації маркуванням Ki-67. В залежності від їх експресії РМЗ поділяється на 4 основних фенотипи (згідно класифікації Санкт-Галлен від 2017 р.), які, за сьогоднішніми стандартами, слугують основними орієнтирами при виборі

тактики принаймні первинного лікування та декількох ліній терапії метастатичного та рецидивного РМЗ [28]:

а) **Люмінальний А:** характеризується високою експресією ER та PR, і в той же час низькою експресією генів, пов'язаних з проліферацією, тобто низький статус Ki-67 (<20 %), та негативним статусом Her-2/neu.

б) **Люмінальний Б:** характеризується експресією хоча б одного гормонального рецептора, або невисоким рівнем як PR так і ER, більш високим статусом проліферації, тобто маркер Ki-67 більше 20 %. Пухлини, що не експресують Her-2/neu називають Her-2/neu негативним, а ті, що експресують Her-2/neu або ампліфікують *HER2* називають Her-2/neu позитивним.

в) **Her-2/neu позитивний:** цей підтип характеризується відсутністю експресії гормональних рецепторів, високою експресією Her-2/neu або ампліфікацією *HER2* та, зазвичай, мають високий проліферативний статус.

г) **потрійно негативний або базальноподібний рак:** цей підтип не експресує гормональні рецептори та рецептори *HER2*, часто асоційований із високим проліферативним потенціалом та BRCA 1 / 2 мутаціями.

Дослідження Амбросіні-Спальтро та співавторів оцінює, наскільки точно можна визначити молекулярні підтипи інвазивної карциноми молочної залози, використовуючи трепан біопсію (ТБ), порівнюючи її з даними післяопераційного морфологічного дослідження (ПОМД). ТБ надає високу відповідність з ПОМД для імуногістохімічного визначення статусу ER та Her-2/neu без передопераційного лікування, що робить її надійним інструментом для первинної діагностики раку молочної залози. Для PR узгодження помірне, а для Ki-67 – слабке. Варто враховувати можливість повторного аналізу на ПОМД, якщо в результаті ТБ є на межі. Після застосування НАХТ спостерігається зменшення точності ТБ у визначенні PR та Ki-67, що може вимагати повторного тестування після лікування. НАХТ може змінювати молекулярну класифікацію пухлин, що необхідно враховувати при плануванні подальшої терапії [29].

Застосовується TNM класифікація пухлин в редакції Американського об'єднаного комітету із систем визначення стадій раку (AJCC) 8 версії від 2017

року [30]. Анатомічна класифікація TNM – метод визначення стадії захворювання відповідно розповсюдженості пухлинного процесу, що передбачає застосування категорійного підходу до визначення стадії захворювання. AJCC також виділяє клініко-прогностичну, окрему класифікацію, що поєднує анатомічну класифікацію з імуногістохімічними характеристиками та ступенем диференціювання пухлини [31].

Сучасні анатомічні, клініко-морфологічні та прогностичні класифікації РМЗ враховують генетичні фактори у розвитку та прогресії цієї хвороби, а деякі мають медикаментозні опції лікування або впливають на хірургічну тактику лікування. Генетичні аномалії можуть впливати на маніфестації захворювання, темп клітинної проліферації та відповідь на терапію у пацієнтів з РМЗ [32].

Одними з найкраще вивчених генетичних факторів є мутації у генах BRCA-1 і BRCA-2, а пацієнти носії цих мутацій мають значно підвищений ризик розвитку РМЗ порівняно з загальною популяцією [33]. Гени BRCA-1 та BRCA-2 відіграють фундаментальну роль у регуляції нормальних процесів репарації ДНК. Патогенні мутації в них становлять один з основних регуляторних факторів сприяння розвитку РМЗ [34]. Функціональна роль генів BRCA-1 та BRCA-2 полягає у забезпеченні механізмів репарації ДНК та профілактиці формування генетичних уражень, які можуть спричинити генетичні поломки пухлинних клітин, що, в свою чергу, веде до активації клітинного поділу та прогресування онкологічного захворювання. Слід враховувати, що більш рідкісні мутації, такі як PALB-2, CHEK-2 та P-TEN теж асоціюються із розвитком РМЗ та тісно пов'язані з прогнозуванням перебігу захворювання [35].

Враховання всіх класифікацій та генетичних факторів є фундаментальною детермінантою для визначення стратегії лікування та прогнозування перебігу захворювання. Це дозволяє розробити специфічну та персоніфіковану тактику лікування, обираючи найбільш ефективні терапевтичні стратегії з урахуванням потреб пацієнта [36, 37].

1.3. Принципи та покази до передопераційного лікування раку молочної залози

Переважає більшість пацієнтів із нещодавно діагностованим РМЗ як в Україні і більш розвинених країнах не мають ознак метастатичного захворювання, а підхід до їх лікування залежить від стадії та біологічного профілювання пухлини. Неметастатичний РМЗ поділяють на дві категорії: ранній – пацієнти зі стадіями I, IIА або підгрупою стадії IIВ (T2N1); місцево розповсюджений – пацієнти зі стадіями IIВ (T3N0) та IIIА-IIIС [38]. Очікується, що більше ніж 90 % пацієток, у яких було діагностовано РМЗ на ранній стадії, проживуть принаймні 5 років після встановлення діагнозу, завдяки своєчасному виявленню та інтеграції інноваційних технологій в лікуванні [39], проте продовження активного лікування, вимога більш частих лікарських оглядів, госпіталізацій, та інтервенцій в госпітальних умовах може навантажувати медичну систему [40, 41].

Побічні явища та довгострокові як фізичні та психологічні наслідки НАХТ мають значний вплив на повсякденну діяльність, потенційну потребу в медичній допомозі та ризик довготривалої токсичності. Це включає фізичні ускладнення, психологічне навантаження та пов'язані з ним емоційні розлади, втрату або зниження фертильності у молодих пацієток, а також труднощі соціальної та професійної реінтеграції [42-46].

Принципами проведення НАХТ РМЗ є:

1. Редукція розміру первинної пухлини, що забезпечить більш ефективне хірургічне втручання, включаючи органозберігаючі операції.
2. Зниження ризику подальшого прогресування пухлини за рахунок пошкоджуючого впливу НАХТ на потенційні мікрометастази.
3. Оцінка терапевтичної відповіді для визначення реакції пухлини на лікування, що дозволяє коригувати стратегію. Застосовується клінічна, рентгенологічна, морфологічна оцінка динаміки пухлини.
4. Мультидисциплінарний підхід до планування лікування, регламентований наказами МОЗ України № 845 та № 1422, дозволяє використання

міжнародних уніфікованих клінічних настанов та сприяє покращенню безпосередніх результатів і корелює зі зниженням смертності [47-51, 109].

5. Збереження фертильності та залучення гінеколога / репродуктолога до планування лікувальної програми у жінок репродуктивного віку.
6. Комплексний підхід до застосування різних видів хіміотерапевтичних агентів, гормональної, таргетної терапії тощо, в залежності від молекулярних та генетичних характеристик пухлини сприяє отриманню кращих результатів лікування.
7. Досягнення повної патологічної відповіді (ПМВ) на НАХТ часто корелює з позитивним прогнозом та зменшеним ризиком рецидиву.
8. Пацієнти потребують інтегрованої психологічної підтримки, включаючи консультування психотерапевта або психіатра, впровадження обізнаності пацієнтських спільнот та надання доступу до них [52-57, 111].

Якщо при місцево-поширеному раку роль НАХТ майже не обговорюється через визначену ефективність, то для локальних або початкових стадій – це одне із найбільш дискусійних питань. Значення НАХТ у лікуванні пацієнтів з ранньою стадією гормоно-позитивного та Her2/neu-негативного раку молочної залози залишається предметом наукових досліджень. В таких випадках НАХТ рідко призводить до ПМВ, втім вона часто сприяє зменшенню розміру пухлини. Це, в свою чергу, сприяє проведенню операції зі збереження грудей, уникнувши мастектомії [58, 59,60].

Подальші стратегії лікування залежать від індивідуальних характеристик захворювання. У певних випадках, особливо при наявності серйозних супутніх захворювань або інших факторів ризику, НА ендокринна терапія може стати прийнятною альтернативою НАХТ [61].

Сучасні стратегії персоніфікованого лікування раку базуються на молекулярній субтипізації пухлин. Майбутні концепції лікування будуть зосереджені на більш індивідуалізованій терапії та на ескалації та деескалації лікування залежно від біології пухлини та прогностичних маркерів [62, 63].

Пошук модифікаторів системного лікування, створення нових схем хіміотерапії, адаптація дозування ЛЗ, впровадження штучного інтелекту та його навчання в діагностиці та лікуванні - це перспективи розвитку медичної та клінічної онкології [64].

На сучасному етапі загальноновизнано, що антинеопластичні препарати демонструють вищу ефективність, коли застосовуються у вигляді комбінованої терапії. Необхідність використання комбінацій протипухлинних засобів, незважаючи на ризик серйозних токсичних ефектів, які обмежують їх дозування, пояснюється більш вираженим ефектом [65, 66].

НАТ РМЗ має кілька ключових переваг та специфічних застосувань:

1. Найважливішою її функцією є зменшення розмірів первинної пухлини, що сприяє покращенню умов хірургічного втручання, дозволяє виконати радикальну операцію у випадках сумнівної операбельності, або уможлиблює органозберігаючу хірургію у випадках, коли виконання такого втручання первинно було неможливим [67, 106].

2. НАТ дозволяє оцінити реакцію пухлини на лікування та є важливим індикатором для подальшого планування лікування [68, 69, 70].

3. Вона може ефективно боротися з мікроскопічними метастазами, які ще не були виявлені на момент діагностики, шляхом пригнічення поділу високопроліферативних злоякісних клітин [71].

4. Персоналізоване лікування пухлин дає можливість індивідуалізувати підхід до одужання на основі клінічної, лабораторної або рентгенологічної відповіді, а врахування генетичного профілю пухлин є найперспективнішим напрямком у покращенні результатів [72, 73].

5. ПМВ після НАХТ може покращити загальні показники виживання [74], а коректний вибір конкретного протоколу лікування визначається на основі комплексної молекулярної оцінки пухлини, стадії захворювання, фізіологічного стану пацієнта [75].

1.4. Прогнозування відповіді пухлини або терапевтичного пошкодження

Існують різні методи для оцінки терапевтичного пошкодження пухлини під час проведення НАХТ. А визначення певних біологічних характеристик пухлини або мутації може вказати на високу ймовірність більш успішного лікування. Проте, тільки сумація даних гістологічних параметрів, імуногістохімії, рентгенологічна візуалізація, технології секвенування геномних та транскриптомних аналізів дозволяють зробити більш вдале математичне моделювання, яке може симулювати перспективність лікування.

Для прогнозування відповіді пухлини на НАХТ найчастіше використовується калькулятор «Chemotherapy Response Calculators» створений MD Anderson. Ця математична модель включає базові характеристики: гістологічний підтип, гістологічне диференціювання, статус ER, наявність мультицентричності, розміру пухлини; та клінічні опції, такі як, вік пацієнта та режим НАХТ. Це не єдиний варіант математичної моделі розрахунку результатів НАХТ, проте жоден не може поєднати багатофакторність і гетерогенність та не відображає реальних результатів [76,77].

Так, на основі аналізу дослідження [78] можна зробити висновки, що pCR не була асоційована з віком, расою, етнічною приналежністю, стадією пухлини, Нотінгеймським Прогностичним Індексом, фінансовим доходом та / або видом страхування ($p > 0.05$), а розмір пухлини ($p < 0.003$) був одним з більш вагомих прогностичних факторів для pCR. Це дослідження підкреслює значення підтипів пухлин та візуалізаційних характеристик у прогнозуванні pCR, підкреслюючи потенціал використання машинного навчання для покращення стратегій лікування РМЗ [78]. Зміни в пухлині під час лікування можуть вплинути на її чутливість до подальшої терапії через нозокоміальну селекцію більш агресивних клонів пухлинних клітин.

Перспективним є розробка новітніх технологій не лише пов'язаних з лікарськими засобами чи протоколами хіміотерапії, а також такими, як машинне навчання, інтеграція штучного інтелекту. Це вдалий вектор нових можливостей для

прогнозування відповіді пухлини, що може бути тісно пов'язаним із розробкою більш ефективних методів лікування при одночасному зниженні токсичності [79].

1.4.1. Роль методів візуалізації в передопераційній стратегії лікування раку молочної залози

Візуалізація в онкології відіграє фундаментальну роль у діагностиці, плануванні лікування, відстеженні відповіді на терапію та моніторингу рецидивів онкологічних захворювань. Розвинені країни використовують УЗД або МГ для первинної візуалізації та оцінки динаміки при локальних стадіях РМЖ, а для більш поширених стадій використання ПЕТ-КТ. Основними показаннями до проведення КТ є: локалізований біль у кістках або підвищений рівень лужної фосфатази крові, порушення функції печінки, біль у черевній порожнині чи малому тазу, симптоми ураження респіраторної системи (кашель, кровохаркання, задуху тощо) та стадія III-IV за AJCC [80-84].

Згідно українських рекомендацій [85] роль КТ є опціональною, а згідно вибіркового даних це метод не проводиться рутинно для первинної діагностики РМЖ, проте при деяких підтипах їх результати можуть корелювати з гістопатологічними варіантами первинної пухлини [86].

Звичайною практикою є проведення КТ та первинне маркування вогнищ та подальша їх оцінка за критеріями RECIST 1.1, при НАХТ РМЖ. При цьому, вагома частка пацієнтів, що мають повну радіологічну відповідь має залишкове інвазійне захворювання [87]. Існують дослідження, що підтверджують зв'язок між рентгенологічною та патоморфологічною відповіддю пухлини, проте його слід розглядати як ймовірний через те, що в процесі лікування пухлина може заміщуватися гранулемоподібною або фіброзною тканиною [88].

В контексті клінічних випробувань моніторинг відповіді на терапію є невід'ємною частиною оцінки ефективності та безпеки нових лікувальних препаратів. Відслідковування відповіді дозволяє визначати потенційну користь нових медикаментів у порівнянні зі стандартними методами лікування. Іншим, не

менш важливим є етичне значення, оскільки забезпечує інформованість пацієнтів щодо лікування та прогнозу.

Оцінка рентгенологічної динаміки допомагає оптимізувати лікування, забезпечити кращі результати для пацієнтів і сприяє розвитку нових терапевтичних підходів. Проте, тільки хірургічний етап лікування з подальшим вивченням пухлинного ложа дає можливість остаточно визначити динаміку та результати морфологічної відповіді, конверсію рецепторного статусу [89-94].

1.4.2. Визначення та роль терапевтичного ушкодження після проведеного системного лікування

ПМВ забезпечує найбільш сприятливий прогноз для хворого, тобто збільшення безрецидивної та загальної виживаності, а в наукових дослідженнях застосовується у якості основної сурогатної кінцевої точки [95, 96].

Згідно з метааналізом 52 досліджень, опублікованим у 2020 р, частота ПМВ становила 21,1 % (95 % ДІ, 10,1–74,2 %), причому найвищі показники спостерігались у пухлинах Her-2/neu позитивних з негативними гормональними рецепторами (*HER2+* підтип) — 36,4 % (95 % ДІ, 17,5–74,2 %) і тричі негативних (ТН) пухлинах — 32,6 % (95 % ДІ, 20,3–62,2 %), а найнижчі - в пухлинах гормонозалежних Her-2/neu негативних (люмінальний-В, *HER2-*) — 9,3 % (95 % ДІ, 5,5–31,3 %) [97].

В клінічному дослідженні Asaoka M. зі співавторами спостерігали значно вищі показники *pCR* для *HER2*-позитивного (52,9 %) та ТН РМЗ (34,2 %) у порівнянні з люмінальним-В, *HER2*-негативним (14,7 %) за рахунок більш детального врахування імунобіологічних показників, рівня їх експресії та використання таргетної терапії [98]. Значне збільшення кількості пацієнтів з ПМВ після НАХТ може значно підвищувати безрецидивну виживаність (5-річна виживаність без прогресування 80 % проти 53 %, ($p=0,030$) та 5-річна загальна виживаність (ЗВ) 86 % проти 54 % ($p = 0,042$) у тих, хто не досягнув ПМВ [99].

Це може сприяти зниженню інвалідності після хірургічного лікування, зменшенню проявів кардіо- та нейротоксичності, що призведе до зменшення

навантаження на фінансову систему охорони здоров'я країни, державні програми чи системи страхування та фінансову токсичність для пацієнта [100, 101].

За повідомленням Fayanju та інших, у групі пацієнтів, які отримували НА лікування, були досягнуті такі результати: відсутність зміни стадії = 29,1 %, зниження стадії = 7,9 %, загальна ПМВ = 19,2 %. Результати пов'язані з покращенням ЗВ: із ТН РМЖ (HR = 0,58, 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) = 0,37–0,89], ПМВ лише первинної пухлини асоціюється з покращенням ЗВ, як і для ТН РМЗ (HR = 0,55, 95 % ДІ = 0,39–0,76), так і для люмінального-В her-2/neu негативного (HR = 0,54, 95 % ДІ = 0,33–0,89). Для пацієнтів, які досягли загальної (первинна пухлина та пахвові лімфатичні вузли) ПМВ, нескоригована 5-річна ЗВ становила 0,94 (95 % ДІ = 0,93–0,95), без різниці між пацієнтами, які мали cN0 (HR = 0,95, 95 % ДІ = 0,93–0,96), або cN1 (HR = 0,94, 95 % ДІ = 0,92–0,96) на момент встановлення діагнозу [102].

Історично склалося так, що для визначення патоморфологічного успіху лікування та розрахунку прогнозів виживаності, як загальної, так і безрецидивної, більшість українських морфологів використовували або продовжують використовувати оцінку патоморфозу за Г.О. Лавниковою, в той час як у світі основним показником патоморфологічної відповіді є розрахунок залишкового тягара раку (англ. Residual Cancer Burden або ПМВ) [103]. Застосування оцінки патоморфозу за Лавниковою Г.О в цьому контексті означає IV ступінь патоморфозу в усіх вогнищах раку (первинна пухлина та уражені лімфовузли), а за системою ПМВ показник має бути 0 (pCR class 0).

При науковому аналізі виникає необхідність співставлення патоморфозу за Г.О. Лавниковою з патоморфозом за ПМВ, але прямі порівняння інформативності відповіді не є коректними [104].

Пацієнти з ПМВ, мають значно кращі результати виживання порівняно з пацієнтами, які цього не досягли. Традиційні фактори поганого прогнозу, такі як розмір пухлини та позитивний статус лімфатичних вузлів, залишаються важливими навіть після досягнення ПМВ [105, 107, 109]. Іншим актуальними питаннями є

зміна рецепторного статусу в первинному вогнищі, що може змінити тактику лікування [110].

1.5. Сучасні методи контролю та корекції негативних явищ від проведення системного протипухлинного лікування

Профіль токсичності ХТ має багатофакторну залежність: лікарські засоби, дозування, дозоінтенсивність, коморбідність, вік, емоційний статус тощо [111, 112]. Ретельний моніторинг стану хворого, вчасна профілактика негативних явищ (НЯ) може значно покращити якість життя пацієнтів, що проходять цитотоксичне лікування [113].

Зазвичай основними причинами ургентної госпіталізації або корекції амбулаторного введення / лікування є ускладнення 3 - 4 ст NCI CTCAE v5.0 що загрожують життю пацієнта або потребують інтенсивного лікування: нейтропенія / фебрильна нейтропенія / інфекція, анемія, тромбоцитопенія тощо.

Різні дослідження акцентують увагу на різних побічних явищах, а клінічні випробування надають інформацію, яку важко узагальнювати для звичайної практики через невідповідність коморбідності (selection bias) [114].

1.5.1. Гематологічні ускладнення. Нейтропенія

Найбільш поширеними серед негативних явищ є зміни показників крові: лейкопенія, нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія. Більшість людей, які проходять лікування хіміотерапією, зазнають легкого або помірного падіння рівня лейкоцитів/нейтрофілів протягом 5–14 днів після кожного лікувального циклу. Ці показники зазвичай відновлюється до початку наступного курсу без стимулювання кісткового мозку або з використанням гранулоцитарних колоніє-стимулюючих факторів (Г-КСФ). Проте, у випадках, коли це зниження є гострим або довготривалим, значно збільшується ризик розвитку лихоманки або системної інфекції, що становить загрозу для життя.

Схеми, що частіше використовуються в НАХТ РМЗ включають використання антрациклінів, таксанів та препаратів платини та мають приблизно 20 % ризик розвитку фебрильної нейтропенії [115-117]. Зазначається збільшена летальність серед онкологічних пацієнтів з епізодами фебрильної нейтропенії (HR 0,93; 95 % ДІ від 0,90 до 0,96; різниця абсолютного ризику $-3,2$ %; 95 % ДІ від $-2,1$ % до $-4,2$ %). Враховуючи ризики, пацієнтам, які проходять ХТ, у разі розвитку нейтропенічної лихоманки в попередньому циклі, для зниження ризику повторного розвитку цього ускладнення призначають профілактичне введення Г-КСФ з метою скорочення періоду нейтропенії та зниження ризику розвитку лихоманки на тлі нейтропенії [118]. Найбільш оптимальною тактикою ведення хворих в НАХТ є лабораторний контроль клінічного аналізу крові щотижнево, для визначення динаміки змін лейкоцитарної формули та нейтрофілів. Оцінка хворих за шкалою The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Febrile Neutropenia Risk зазвичай рідко використовується в рутинній практиці, проте досить ймовірно може передбачити розвиток нейтропенії в групах як високого та й низького ризику [119].

Під впливом Г-КСФ, спостерігається пріоритетний розвиток клітин гранулоцитарно-макрофагального ряду, що веде до зменшення кількості мегакаріоцитів, які є попередниками тромбоцитів. Це призводить до зниження рівня тромбоцитів у крові, а використання дексаметазону не призводить до значного підвищення їх кількості. Г-КСФ широко використовується у хворих, що проходять хіміотерапію для лікування нейтропенії без лихоманки та її профілактики, щоб знизити ризик пов'язаних з нею інфекційних ускладнень. Однак вплив на мегакаріоцитарний ряд і вторинна тромбоцитопенія є одним з потенційних НЯ, що вимагає додаткової уваги при веденні пацієнтів [120].

1.5.2. Хіміотерапіє-індуковані нудота та блювання

Хоча стандартна премедикація та постмедикація передбачає введення протиблювотних ліків у багатьох випадках цього недостатньо. Слід зазначити, що хіміотерапіє-індукована нудота та блювота (ХІНБ або англ. CINV) поділяється на

З різні підвиди: гостру ХІНБ, що зазвичай починається протягом 60-120 хвилин після введення системного цитостатичного протипухлинного препарату, та зазвичай досягає піку через 4-6 годин, відстрочену, що виникає більш ніж через 24 години після введення цитостатиків, та зазвичай проявляється, коли пацієнт знаходиться вдома, та «упереджену» що розвивається перед проведенням курсу ПХТ. Остання зазвичай асоційована із попереднім досвідом перенесення системного лікування хворого. Основним чинником, який впливає на ризик появи гострої або відстроченої ХІНБ під час лікування, є еметогенний потенціал самого лікарського засобу. Хоча інші аспекти, такі як вік пацієнта, стать та попереднє споживання алкоголю, також можуть мати значення, але на даний момент вони не враховуються при підборі методів запобігання ХІНБ [121,122].

Для НАХТ РМЗ найбільш поширеними є схеми з ризиком еметогенності від 30 до 90 %, що включають протоколи лікування на основі антрациклінів та таксанів [123-127]. Останні дослідження вказують на ефективність антипсихотичного засобу оланзапіну у комбінації з іншими антиеметичними ліками для забезпечення протиблювотного ефекту: відсутності нудоти чи блювання під час хіміотерапії з 25 до 50 відсотків (ОР 1,98, 95 % ДІ 1,59–2,47). Оланзапін також зменшує відстрочену нудоту (ОР для відсутності відстроченої нудоти 1,71, 95 % ДІ 1,40–2,09) і блювання (ОР 1,28, 95 % ДІ 1,14–1,42), але його вплив на гостру ХІНБ був невизначеним [128].

Ентиеметики можуть застосовуватися як окремо, так і у комбінаціях, залежно від ступеня еметогенності конкретного ХТ протоколу та індивідуальної реакції пацієнта [129]. Основна частина клінічних досліджень ХІНБ фокусується на внутрішньовенних методах хіміотерапії, що залишає прогалину у знаннях щодо профілактики ХІНБ при використанні пероральних хіміотерапевтичних препаратів [130].

1.5.3. Хіміоіндукована полінейропатія та роль метформіну в її лікуванні

Хіміо-індукована полінейропатія (ХІПНП) значно впливає на загальний стан хворого та асоційована з використанням таксанів, однією з найбільш поширених

груп ЛЗ для НАХТ РМЗ. Це пов'язано з ризиком розвитку як моторної, так і сенсорної нейропатії, а ризик залежить від дозування і схеми лікування та має кумулятивний характер. Нейропатія середнього та тяжкого ступенів виникає у значної частки пацієнтів: 25–30 % пацієнтів, які отримують паклітаксел, мають розвиток цього ускладнення від 2 до 4 ступеня, тоді як при використанні доцетакселу цей показник становить 15-20 %, а важкі її форми (3-4 ступеня) спостерігаються до 10 % та 5 % відповідно [131].

Щодо лікування цього ускладнення, дулоксетин показав ефективність, у той час як інші засоби, такі як габапентин та трициклічні антидепресанти, не демонструють однозначної користі. Проте, у ситуаціях з обмеженими альтернативами, спроба терапії цими препаратами може бути виправдана. Пацієнтам зі значним накопиченням симптомів і функціональним дефіцитом рекомендується розглядати зниження дози як стратегію корекції негативних явищ в тому числі й полінейропатії.

В контексті дисертаційного дослідження, метформін також може виступати як ЛЗ із доведеним антиполінейропатичним ефектом. Так в одному із досліджень ХІПНП 2–3 ступеня була меншою в групі метформіну (60 проти 95 відсотків, $p = 0,009$), і ця група мала кращу підшкалу нейротоксичності функціональної оцінки лікування раку [132]. Проте вивчення метформіну достатньо обмежене, а оновлені рекомендації ASCO 2020 дійшли висновку, що лікарі не повинні пропонувати метформін для профілактики ХІПНП у пацієнтів, які отримують лікування нейротоксичними агентами [133].

Користь від використання дулоксетину для лікування ХІПНП розглядалася після прийому оксаліплатину, паклітакселу, вінкристину або бортезомібу. Дулоксетин краще контролював симптоми ХІПНП ніж вітамін В12, але він також іноді демонстрував ефективність нижчу за прегабалін при використанні таксанів [134-136].

Таким чином, лікування ХПНП, з ПХТ РМЗ, вимагає індивідуалізованого підходу, який включає моніторинг стану пацієнта, корекцію лікувальних режимів, частоти введення ПХТ та її дозування та використання спеціалізованих препаратів для зменшення симптомів полінейропатії [137].

1.5.4. Хіміоіндукована діарея та діарея що пов'язана з метформіном

Діарея під час хіміотерапії - це складний та багатофакторний побічний ефект, який зустрічається у більшій частки пацієнтів. ЛЗ, які використовуються для боротьби з раковими клітинами, не є селективними в своїй дії. Вони також можуть впливати на здорові клітини, зокрема, на клітини слизової шлунково-кишкового тракту. Це часто призводить до розладів шлунково-кишкової системи, зниження її здатності всмоктувати воду і поживні речовини, що й спричиняє діарею. Крім того, зміни, що відбуваються в мікрофлорі кишківника внаслідок хіміотерапії, можуть порушити нормальний баланс бактерій [138].

На розвиток НЯ, також впливає взаємодія з іншими ЛЗ та зміни в харчуванні, що асоційовані з лікуванням. Не менш важливим є емоційний стан пацієнта, адже стрес і тривога можуть впливати на роботу травної системи (синдром подразненого кишківника) [139, 223]. Сучасні способи лікування та стратегії впорядкування діареї, значно покращують якість життя пацієнтів під час хіміотерапії [140], проте слід враховувати її асоціацію з розвитком нейтропенії у 18,6–30 % випадків [141,142].

Попередження, лікування та зниження тяжкості діареї включає в себе: застосування симптоматичних засобів (антидіарейні препарати), зміни в дієті, а також запобігання дегідратації.

Шлунково-кишкові НЯ також є поширеними та виявляється до 75 % випадків серед тих, хто приймає метформін [143]. В контексті дисертаційного дослідження діарея, що виникає в залежності від прийому метформіну та періоду титрування дози, набагато гірше розпізнається та рідко асоціюється із використанням ЛЗ. Пробне припинення метформіну є доволі дієвим методом для подолання НЯ зв'язаних із ШКТ [144]. Механізм її розвитку асоційовано з впливом на АМРК, що

інгібує Cl⁻ канали, та, можливо, призводить до зниження поглинання рідини з просвіту товстої кишки [145]. При дослідженні новітніх антидіарейних ліків [146], ініціація діареї викликала через активацію АМРК метформіном. Низька його концентрація (підпорогова активація АМРК) стимулює вивільнення 5-гідрокситриптаміну (5-НТ) у зразках біопсії тканини слизової оболонки дванадцятипалої кишки людини, що може пояснити діарею та блювання через центральну нервову систему. Однак, антагоністи рецепторів 5-НТ₃ не впливали на стимульоване метформіном вивільнення 5-НТ₃ у лабораторних зразках або розвитку діареї у пацієнтів, яким призначено метформін [147,148].

Необхідно подальше вивчення механізмів розвитку діареї при НАТ РМЗ, а також розробки більш ефективних стратегій профілактики та управління цим побічним ефектом. Подальші дослідження можуть також допомогти ідентифікувати пацієнтів, які мають вищий ризик розвитку діареї, та адаптувати терапевтичні підходи відповідно до їхніх індивідуальних потреб.

1.6. Резистентності пухлини до системного лікування в контексті інтеграції метформіну

Хіміорезистентність становить серйозний виклик у лікуванні раку молочної залози, оскільки вона значно ускладнює ефективність традиційних терапій. Відповідно до даних ASCO, значна частина пацієнтів зустрічає проблему хіміорезистентності на різних етапах лікування [149]. Головне питання в тому, як пухлині вдається химеризувати біологічні процеси клітинного життя. Ключовим з цього є немутаційне епігенетичне репрограмування клітин, як нормальних так й онкологічних. Завдяки цьому клітина здатна вибірково транскрибувати суворо визначений набір генів. В пухлині епігенетична регуляція, що поєднана з мутаціями генному та генною нестабільністю, продукує унікальний молекулярно-генетичний ландшафт, що лежить в основі формування клітини, її життя та, як внаслідок, її лікування. Слід зазначити, що епігенетична регуляція впливає на:

- 1) сигнальні каскади, що можуть провокувати клітинну проліферацію та зумовлювати резистентність до хіміопрепаратів (PI3K/АКТ/mTOR каскад);
- 2) Метаболізм глюкози та підсилення механізму Варбурга;
- 3) Гіпометилування генів, що реалізують реакції епітеліально-мезенхімального переходу;
- 4) Експресію генів, білки яких можуть бути використані для антиген-презентації та виконувати таргетну роль для Т-цитотоксичних лімфоцитів.

Злоякісні клітини підтримують проліферацію, а отже і прогресування пухлини загалом, шляхом пристосування до метаболічних змін та пошуку нових факторів стимуляції проліферації. Вони здатні змінювати метаболізм за рахунок посилення поглинання глюкози та ферментації останньої до лактату, навіть в умовах достатнього насичення киснем (ефект Варбурга). Метаболізм глюкози в пухлинних клітинах регулюється багатьма факторами (онкогени та канцерогенні фактори). Репрограмування онкоклітин є складним процесом, що включає взаємодію різних сигнальних шляхів, таких як мішень рапаміцину у ссавців (mTOR), Akt/фосфатиділінозитол-3-киназы (PI3K), PTEN, AMPK.

Епігенетична регуляція в контексті хіміорезистентності РМЗ включає зміни, які не впливають на послідовність ДНК, але можуть модифікувати генну експресію та функціонування генів. Основними епігенетичними механізмами, які сприяють розвитку резистентності до хіміотерапії, є ДНК-метилування, модифікації гістонів, а також регуляція через некодуючі РНК, включаючи мікроРНК. Ці епігенетичні зміни можуть призвести до зміни регуляції процесів виведення ліків із клітин, репарації ДНК, апоптозу, та змінити механізми виживання ракових клітин [150].

Модифікації гістонів, що змінюють структуру хроматину та доступність генів для транскрипції, також відіграють ключову роль у регуляції генної експресії, пов'язаної з резистентністю до ліків. Наприклад, ацетилювання гістонів може сприяти активації транскрипції деяких генів, що сприяють виживанню пухлини в умовах хіміотерапії [151].

Регуляція за допомогою некодуючих РНК, особливо мікроРНК, представляє собою ключовий епігенетичний механізм, що має значний вплив на феномен хіміорезистентності. МікроРНК здатні регулювати генну експресію через інтеракції з месенджер-РНК (мРНК), перешкоджаючи трансляції або фасилітуючи деградацію мРНК. Варіації у рівнях експресії мікроРНК можуть впливати на експресію численних генів, які асоційовані з розвитком резистентності до хіміотерапевтичних препаратів. В контексті розробки стратегій лікування для подолання хіміорезистентності, потенційні епігенетичні цілі включають інгібітори ДНК-метилтрансфераз та інгібітори деацетилаз гістонів.

Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) є ключовим процесом в нормальних клітинах, який бере участь у розвитку ембріону та загоєнні ран. Проте, більш актуально він вивчається в онкології: цей процес може бути перехоплений через різні механізми, що призводить до розвитку пухлин. ЕМП відіграє важливу роль у резистентності до лікування, інвазії пухлини та метастазуванні ракових клітин. Під час ЕМП втрачається функція E-кадгерину, що призводить до зниження клітинної адгезії та резистентності до апоптозу. Цей фактор має ключове значення в метастазуванні пухлин [152].

Хоча точні механізми, за допомогою яких епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) призводить до розвитку резистентності до медикаментів, залишаються недостатньо вивченими, існують певні теоретичні припущення. Одна з гіпотез вказує на можливість того, що через подібність фенотипів між ЕМТ та раковими стовбуровими клітинами (CSC), ЕМП може активувати аналогічні сигнальні маршрути, що ведуть до медикаментозної резистентності, наприклад через шлях Wnt. Також вважається, що підклас цитокінів факторів росту TGF- β відіграє роль у контролі за CSC, ЕМП і розвитком резистентності до препаратів у контексті раку молочної залози. Також існує думка, що між транскрипційними факторами ЕМП, такими як Twist, Snail, Slug, ZEB та FOXC2, та резистентністю до ліків існує зв'язок [153].

Ці відомості вказують на складність ЕМП та його роль у розвитку резистентності до лікування раку. Розуміння зв'язку між ЕМП, сигнальними

шляхами та резистентністю до ліків є критично важливим для розробки нових терапевтичних стратегій, здатних подолати ці механізми резистентності та покращити результати лікування онкологічних пацієнтів [154].

1.7. Аргументація додавання метформіну до системного неoad'ювантного лікування. Клініко-біологічні та правові аспекти

Наукові дослідження підтверджують, що пацієнти з цукровим діабетом мають підвищений ризик розвитку та смертності від раку молочної залози порівняно з особами без діабету, незалежно від інших медичних факторів [155,156,157]. Хронічний надлишок енергії та знижена фізична активність призводять до системних змін метаболізму вуглеводів та жирних кислот, що характеризуються системною гіперглікемією, гіперінсулінемією з резистентністю до інсуліну з наступною гіпоінсулінемією, збільшенням запальних цитокінів та адипокінів, зміною стероїдів та гормонів росту та зниженням імунного нагляду та оксигенації тканин. У США налічується ~ 13,8 мільйона діабетиків 2 типу, 5 мільйонів не діагностованих діабетиків та 41 мільйон осіб з переддіабетом / метаболічним синдромом [158,159]. Серед найважливіших напрямків, що були додані до вже існуючих знань про пухлинну біологію, варто відзначити клітинне старіння, фенотипічну пластичність, епігенетичне репрограмування, а також вплив варіабельності мікробіоти [160,161]. Це дозволяє зрозуміти, що межа між нормальною клітиною та пухлиною все менш і менш помітна.

Модифікація старих та створення нових схем лікування дозволяють значно покращити загальну, безрецидивну виживаність та якість життя хворих на злоякісні онкологічні захворювання. Проте слід враховувати, що більш агресивна терапія онкологічних захворювань може бути нозокоміальним селектором більш агресивних клонів пулу пухлинних клітин [162,163].

Основними регламентуючими документами для проведення дослідження та впровадження метформіну до системного протипухлинного лікування є наказ МОЗ України №1422 від 29.12.2016 про внесення змін до наказу Міністерства охорони

здоров'я України від 28.09.2012 року № 751, додаток №4 про перелік джерел клінічних настанов, що дозволяє використання «The Cochrane Collaboration The Cochrane Library», матеріалів ESMO, метааналізів UpToDate [233, 236], настановами та додатками MedScape.

Згідно з Законом України "Про лікарські засоби" від 28.07.2022 № 2469-IX, для призначення лікарського засобу не за показанням ("off-label use") слід керуватись базовими принципами: інформована згода пацієнта на використання ЛЗ або нового клінічного протоколу, наявність підтвердженого захворювання, що загрожує життю або призводить до тривалого та значного погіршення якості життя, рішення консіліуму (МДК), документування або рапортування результатів цього використання у формах первинної документації та перевищення очікуваної користі над ризиками [235].

Проведений аналіз взаємодії між ЛЗ, що планувались до використання не визначив негативних взаємодій між метформіном та іншими хіміотерапевтичними цитостатичними агентами (доцетаксел, паклітаксел, циклофосфамід, доксорубіцин та трастузумаб), а за своїм механізмом дії на шляхи PI3K-AKT-mTOR та AMPK може синергічно пригнічувати пухлинний ріст, таким чином збільшувати ефективність хіміотерапії. Питання безпечного використання метформіну зазначено в тому числі в дослідження алпелісибу [237] та при неоад'ювантному лікуванні, що було продемонстровано, як дослідження 2 фази у пацієнтів без цукрового діабету [238], так і з наявністю цього захворювання [239].

Дози, що можуть бути імплементовані, як модифікатора НАХТ, визначені інструкцією до ЛЗ та складають 500–850 мг 2-3 рази на добу, введенням оральним шляхом.

1.7.1. Молекулярні аспекти впливу метформіну

Енергочутливі системи є невід'ємною частиною підтримки гомеостазу в нормальних і трансформованих клітинах. Дефіцит енергії є частим явищем у ракових клітинах через недостатнє кровопостачання для задоволення потреб посиленої реплікації клітин. В енергетично напружених клітинах АМФ-активована

протеїнкіназа (АМРК) алостерично модифікується шляхом зв'язування з аденозин-монофосфорною кислотою (АМР) і аденозин-діфосфорною кислотою (АДР), роблячи їх націлюваними кіназами АМРК. Активація АМРК індукує сигналізацію, підвищує регуляцію виробництва енергії та гальмує програмування енергії для росту та рухливості клітин. Як результат, ракові клітини, надають пріоритет реплікації та моториці, щоб сприяти росту та метастазуванню. Речовини, що активують АМРК, зокрема метформін, знову вводять АМРК у режим захисту / режим нормального функціонування, щоб затримати проліферацію та рухливість [164].

Він має два запрограмовані протипухлинні механізми: пряму (інсулінонезалежну) та непряму (інсулінозалежну) дії. Метформін зазвичай використовується, як метод боротьби з резистентністю до інсуліну за рахунок зменшення кількості доступної глюкози в крові при лікуванні цукрового діабету 2 типу. Активація АМРК також впливає на модуляцію рецептора аденозину А1, зниження рівня інсуліну та інсуліноподібного фактора росту, інгібування ендогенних активних форм кисню (ROS), що може бути пов'язане з пошкодженням молекул дезоксирибонуклеїнової кислоти [165,166].

Jalving та колеги пояснюють ризик розвитку злоякісних пухлин через інсулінорезистентність та через активацію сигнальних шляхів інсуліноподібного фактору та розвитку пухлинних клітин та посилення ролі ЕР [167].

Таргетно-метаболичні механізми лікування раку було запропоновано як більш простий підхід, ніж націлювання на мутовані генні продукти для одночасного знищення всіх ракових клітин. Оскільки ступінь метаболичного перепрограмування, що відбувається в пухлинній клітині виходить далеко за межі регуляції цукрозалежних шляхів (ефект Варбурга), то він охоплює майже всі метаболичні аспекти і враховує надзвичайну високу біологічну гнучкість ракових клітин, таргетовані на гліколіз або специфічні метаболичні шляхи при раку можуть бути настільки ж складними, як й націлювання на соматичні мутації [168].

Yamaguchi зі співавт. надають докази існування ліків, які можуть діяти на широкий спектр каскаду гліколітичного метаболізму злоякісних клітин на різних

стадіях циклу та розвитку, і підтверджують це в експерименті на клітинних культурах. Однак неможливо побудувати стратегію лікування пацієнта, поки не буде генетично проаналізовано метаболізм пацієнта, визначено діапазон метаболічних шляхів і застосування препарату не буде пов'язане з випадковим «перемиканням» гліколізу, та, з іншого боку, не вирішені питання безпеки використання цих інгібіторів, оскільки, наприклад, клітини мозку мають високий рівень гліколізу [169].

Клітини можуть уникнути смерті від метаболічних інгібіторів шляхом вимкнення аеробного гліколізу і переходу на аеробне отримання енергії. Якщо ракові клітини залежні від гліколізу, вони можуть легко виконувати ці метаболічні зміни, щоб сховатися серед непроліферативно-залежних нормальних клітин від окисного фосфорилування, поки діють пошкоджуючі фактори хіміотерапії. Існує ймовірність, що метаболічні особливості ракових клітин зміняться до початкових після припинення лікування інгібіторами гліколізу [170].

Злоякісні клітини підтримують проліферацію, а отже і прогресування пухлини загалом, шляхом пристосування до метаболічних змін та пошуку нових факторів стимуляції проліферації. Пухлинні клітини здатні змінювати метаболізм за рахунок посилення поглинання глюкози та ферментації останньої до лактату, незалежно від умов забезпечення киснем. Метаболізм глюкози в пухлинних клітинах регулюється багатьма факторами (онкогени та канцерогенні фактори). Репрограмування онкоклетин є складним процесом, що включає взаємодію різних сигнальних шляхів, таких як мішень рапаміцину у ссавців (mTOR), Akt/фосфатиділінозитол-3-киназы (PI3K), PTEN, AMP-активована протеїнкіназа (AMPK). Метформін активує шлях AMPK-P шляхом інгібування комплексу 1 дихального ланцюга мітохондрій [171]. Клітини РМЗ зазвичай експресують високі рівні Akt/фосфатиділінозитол-3-киназы (PI3K), яка є ціллю для сигнальних шляхів малекул mTOR, що знижує їх можливість піддаватися апоптозу (рис. 1.2). У дослідженнях на клітинних культурах і ксенотрансплантатах дозування метформіну до 150 мг/кг/добу аналізувалося в монорежимі та в поєднанні з цитостатичними препаратами та променевою терапією [172]. З'являється все

більше досліджень щодо потенційно ефективної модифікації, профілактики та протипухлинної терапії метформіном для багатьох типів раку, враховуючи активацію AMPK та вплив на гормональні рецептори, менш токсичний вплив на пригнічення реплікації клітин та індукування загибелі зародкових клітин РМЗ. [173-175].

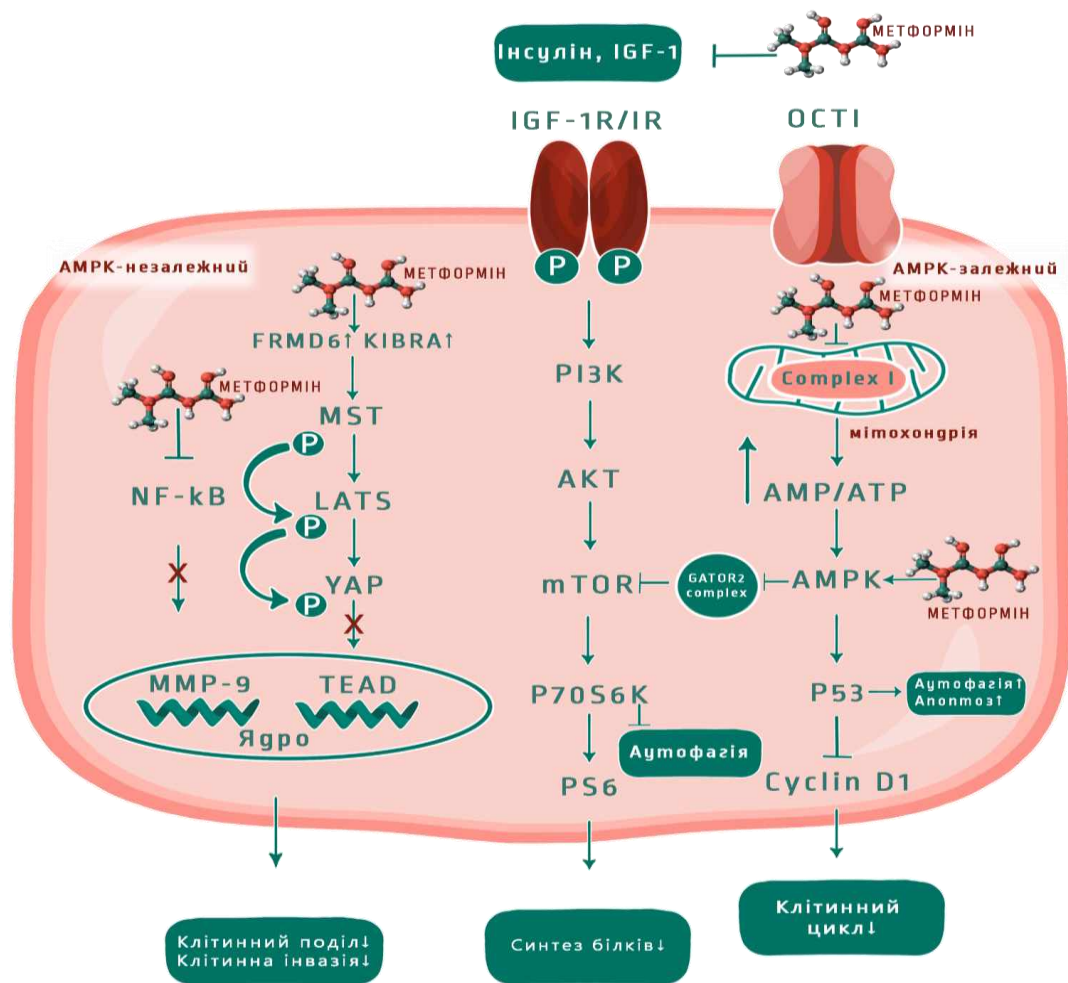


Рис. 1.2. Прямі та опосередковані точки впливу метформіну на біологічні процеси клітини РМЗ.

Дослідження метформіну в терапії РМЗ показали що він зменшує ризик рецидиву завдяки переважному вбивству диференційованих, а не недиференційованих ракових клітин. Проте, у поєднанні з хіміотерапією метформін особливо активний проти недиференційованих клітин та більш агресивних типів РМЗ (люмінальний В / потрібно-негативний РМЗ). Лікування

метформіном активує АМРК α і пригнічує експресію ЦОГ-2 клітинах РМЗ [176]. У поєднанні з доксорубіцином, паклітакселом або карбоплатином метформін може знищувати зародкові клітини і зменшувати ефективну дозу, необхідну для високотоксичних хімотерапевтичних засобів, мінімізуючи ризик для пацієнта, пов'язаний з передозуванням хімотерапевтичних ліків та їх кумулятивним ефектом [177].

Проте, дозування метформіну як протипухлинної терапії не визначено, оскільки вибір дози в більшості, якщо не у всіх, клінічних дослідженнях раку на основі метформіну базується на його протидіабетичному застосуванні (850 мг перорально один або два рази на день). Здатність метформіну пригнічувати проліферацію ракових клітин і сприяти апоптозу вимагає надфізіологічних концентрацій препарату (> 5 мМ), які є набагато вищими, ніж ті, що застосовуються у пацієнтів із ЦД, які отримували метформін у стандартному режимі [178-181].

Крім того, метформін також зменшує розвиток резистентності в клітинах РМЗ, тим самим дозволяючи ХТ діяти синергічно з ним. Він також блокує два клітинні шляхи регенерації нікотинаміду аденіндинуклеотиду (NAD⁺), що в результаті призводить до повної втрати функції NAD⁺ в клітинах пухлин, що призводить до загибелі клітин.

1.7.2. Резистентність до метформіну в профілактиці та лікуванні раку молочної залози

Циркуючий рівень глюкози може виявитись важливим фактором у відповідь на лікування метформіном у хворих на рак. Menendez та колеги повідомили, що ефективність метформіну підвищується у клітинах раку молочної залози, які зазнали депривації глюкози [182], а її концентрація впливає на клітинну передачу сигналів. Зміни, що пов'язані з метформіном, зазвичай посилювалися при фізіологічному рівні концентрація глюкози (до 6,1 ммоль/л) порівняно з надфізіологічним рівнем глюкози. Кореляції між кількістю глюкози в культуральних аналізах і експресією Akt, mTOR, STAT3 і ERK не спостерігалось. Підвищені рівні глюкози були пов'язані з підвищенням рівня фосфорильованих

варіантів p-mTOR і p-MAPK. Внаслідок додавання метформіну до клітинних культур рівень p-Akt, p-mTOR, p-STAT3 значно знизився, але mTOR, Akt, Stat3, p-erbB-2 та erbB2, рівні p-EGFR і EGFR і IGF-1p не змінювалися. Ці ефекти зазвичай спостерігалися в дослідженні культур клітин в умовах помірних рівнів глюкози від 5 ммоль/л до 10 ммоль/л, але вони були менш виражені в клітинах, культивованих при 17 ммоль/л. Глюкоза дозволяє метформіну більш ефективно інгібувати проканцерогенну сигнальну трансдукцію в клітинах раку молочної залози. Метформін захищає нормальні клітини на фізіологічному рівні глюкози, спричиняючи пригнічення життєвого циклу клітин раку молочної залози [183].

Ці дослідження показали, що метформін захищає нормальні клітини в присутності фізіологічної кількості глюкози, одночасно індукуючи зупинку клітинного циклу в клітинах раку молочної залози. І навпаки, утилізація глюкози викликала загибель клітин раку молочної залози, незалежно від підтипів. Більше того, в гіперглікемічних умовах надлишок запасу глюкози рятує потрійні негативні клітини РМЗ від пошкоджуючих факторів. Подальші дослідження також підтвердили, що нездатність підтримувати гомеостаз глюкози призводить до розвитку більш агресивного потрійного негативного фенотипу раку молочної залози [184].

Група Менендеса виділяє 4 основних проблеми щодо використання препарату для лікування злоякісних пухлин: різна концентрація в плазмі та тканинах, різноманітна інтерпретація досліджень та фармакодинаміки, визначення коректного дозування, та визначення прогностичних маркерів для прогнозування відповіді пухлини [185].

Набута резистентність до метформіну спричиняє перепрограмування генетичного матеріалу / транскриптома в клітинах РМЗ, що пов'язане з високим метастатичним потенціалом та ускладнює лікування через надмірну можливість пристосування до токсичного (хіміоіндукованого) середовища [186]. Ефективність метформіну також була знижена при РМЗ, що надмірно експресує BRCA-2, ген, асоційований із супресивною функцією АМПК, а вирішенням проблеми може стати комбінування лікування з використанням препаратів платини [187,188].

Таким чином, неоднорідна природа РМЗ ускладнює лікування захворювання. Однак дослідження *in vitro* твердо підтримують роль метформіну, який є одним із найбільш часто використовуваних протидіабетичних препаратів, як загальної терапії для більшості, якщо не всіх, підтипів РМЗ. Крім того, можливість використання метформіну як подвійного лікування раку та діабету є важливим фактором, оскільки їх коморбідність з часом росте у всьому світі. Як було підкреслено в дослідженнях, механізм дії метформіну недостатньо зрозумілий і впливає на більше ніж один клітинний сигнальний шлях [189].

1.7.3. Клінічне використання метформіну в системному лікуванні раку

Не Х. та колеги вивчили конкретні підтипи РМЗ та виявили, що група хворих на Люмінальний А, Люмінальний В Her-2/neu- та люмінальний-В Her-2/neu+ без діабету з використанням метформіну мала кращий прогноз порівняно з недіабетичною групою, яка не отримувала метформін. Однак у діабетичних груп лише при люмінальному-А РМЖ та люмінальному-В РМЖ (HER-2/neu+) пацієнти, які отримували метформін, мали кращий прогноз, ніж у групі, що не отримувала препарат. Слід також зазначити, що результати досліджень демонструють, що індекс маси тіла не був незалежним прогностичним фактором. Це ретроспективне дослідження з обмеженим відбором факторів; крім того, були відмінності в часі прийому ліків і в кількості препаратів, що вживаються пацієнтами. Глікемічний контроль та ступінь прогресування захворювання також не були зрозумілими серед пацієнтів; тому слід провести подальші перспективні дослідження серед пацієнтів з урахуванням дози, режиму прийому, індексу маси тіла [190].

У незалежних дослідженнях метформін продемонстрував знижену проліферацію клітин у пацієнтів з інсулінорезистентністю з підтипом люмінального-В типу РМЗ, хоча у загальному розумінні метформін суттєво не змінив проліферацію клітин у цій когорті пацієнтів, а пацієнти з цукровим діабетом із субтипом HER-2/neu+ мали кращий прогноз відповіді на лікування при терапії з метформіном згідно регресійного аналізу Кокса ($p=0,026$, HR=1,42, ДІ 95 % 1,04-1,94) і мали кращу виживаність ($p=0,023$, HR=0,47, 95 % ДІ 0,24-0,90) [191].

На відміну від цього, розглядаючи клінічні випадки хворих на РМЗ з 2005 по 2011 рік, Vesic та колеги вказали, що тривале застосування метформіну з діабетом у цій групі не пов'язане з розподілом підтипів раку молочної залози. На відміну від цього, було встановлено відсутність змін у експресії PR між групами використання метформіну та без нього. Під час дослідження було обстежено 253 пацієнтки (як у пременопаузі, так і в постменопаузі) дійшли висновку, що різний розподіл молекулярних підтипів раку молочної залози в цих трьох групах пацієнтів був зумовлений іншими факторами ризику раку молочної залози, такими як вік пацієнта або ожиріння ($p = 0,01$) [192]. Min та колеги у дослідженні показали, що пацієнтки з цукровим діабетом 2го типу і раком молочної залози, які отримували метформін як монотерапію або інші цукрознижуючі ліки, мали нижче вірогідність метастазування до лімфатичних вузлів ніж з іншими протидіабетичними ліками ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що метформін може подолати резистентність пухлини до стандартних методів лікування [193].

Моніторинг рівня глюкози крові може стати додатковою базою для розуміння та прогнозування негативних та може допомогти ідентифікувати пацієнтів, які мають кращу відповідь із використанням метформіну у контексті протиракової терапії, що може сприяти більш цілеспрямованому та індивідуалізованому підходу до лікування [194].

Резистентність до лікування є загальною проблемою при терапії раку молочної залози, і метформін, на жаль, не є виключенням з цього правила. Дослідницька група під керівництвом Menendez застосувала хронічний вплив метформіну для створення ліній клітин раку молочної залози, які проявляють стійкість до метформіну. В контексті досліджень його використання для боротьби з солідними раковими клітинами виділяються кілька ключових факторів:

- 1. Розбіжності в концентрації метформіну:** між плазмою та тканинами, у тому числі пухлинними, а також відмінності в мікросередовищі пухлин та ксенотрансплантатів. Ці фактори ускладнюють інтерпретацію даних з досліджень на моделях ксенотрансплантатів та їх перенесення на клінічні випробування.

2. Труднощі у точній інтерпретації досліджень та фармакодинаміки метформіну. Розробка методів для більш точного розуміння взаємодії метформіну з клітинами раку дозволить оптимізувати його дозування та схему призначення, підвищуючи тим самим ефективність лікування.

3. Оптимізація дозування та методів введення метформіну, для досягнення оптимальних рівнів препарату в плазмі крові, що необхідно для забезпечення регресії пухлини при мінімальній токсичності для здорових тканин.

4. Визначення прогностичних біомаркерів відповіді на метформін та вибір відповідних пацієнтів. Важливо ідентифікувати біомаркери, які допоможуть передбачити ефективність метформіну у конкретного пацієнта, щоб уникнути включення тих, хто не отримає від нього очікуваної користі. Більшість сучасних клінічних випробувань метформіну не здійснюють відбір пацієнтів на основі специфічних біомаркерів, що може призводити до зниження показників ефективності лікування.

Розробка стратегій, спрямованих на подолання цих викликів, може значно покращити використання метформіну у лікуванні раку молочної залози, забезпечуючи більш цілеспрямоване та ефективне лікування [195,196].

В світі з'являються все більше досліджень щодо властивостей метформіну та інтеграції його до схем лікування. Так Не та колеги вивчили конкретні підтипи РМЖ та виявили, що група хворих на люмінальний-А, люмінальний-В Her-2/neu- та люмінальний-В Her-2/neu+ без діабету з використанням метформіну мала кращий прогноз порівняно з недіабетичною групою, яка не отримувала метформін. Однак у діабетичних груп лише при люмінальному-А РМЖ та люмінальному-В РМЖ (HER-2/neu+) пацієнти, які отримували метформін, мали кращий прогноз, ніж у групи, що не отримувала препарат. Слід також зазначити, що результати досліджень демонструють, що індекс маси тіла не був незалежним прогностичним фактором. Це ретроспективне дослідження з обмеженим відбором факторів; крім того, були відмінності в часі прийому ліків і в кількості препаратів, що вживаються пацієнтами. Глікемічний контроль та ступінь прогресування захворювання також не були зрозумілими серед пацієнтів; тому слід провести подальші перспективні

дослідження серед пацієнтів з урахуванням дози, режиму прийому, індексу маси тіла.

Більш глибоке розуміння онкогенезу допомагає впроваджувати в терапію онкологічних захворювань нові ЛЗ. До вже існуючих тез щодо пухлинної біології додалися: клітинне старіння, фенотипічна пластичність, епігенетичне репрограмування та вплив поліморфної мікробіоти [197].

1.8. Машинне навчання та алгоритм випадкового лісу в онкології

Створення математичної моделі для прогнозування результатів лікування в онкології є складним процесом, який включає аналіз великої кількості медичних даних (клінічні, лабораторні, морфологічні ознаки) [213, 214]. Важливою складовою є збір достовірних даних про пацієнтів, включаючи історію хвороби, результати лабораторних тестів та зображень. Застосування алгоритмів машинного навчання, таких як випадковий ліс або нейронні мережі, дозволяє виявити приховані закономірності, а моделі повинні бути здатні адаптуватися до впровадження нових даних, оскільки розуміння біології пухлини оновлюється та змінюється. Математичні моделі відіграють ключову роль у створенні калькуляторів, які допомагають онкологам оцінювати прогноз пацієнтів з раком молочної залози та визначати оптимальні стратегії лікування. Штучний інтелект використовується для швидкого і точного виявлення пухлин молочної залози (патоморфологічні тести) [215], ранньої діагностики [216] рентгенологічних зображень, прогнозування загальної та безрецидивної виживаності та для врахування ризиків розвитку РМЗ [217].

Регресійний аналіз є широко застосовуваним методом в онкології, проте має кілька значних обмежень. Багато регресійних моделей припускають лінійний зв'язок між змінними, що не завжди відповідає реальності у складних біологічних системах. Висока кореляція між змінними може призвести до неточних оцінок параметрів моделі, знижуючи її надійність. Регресійні моделі можуть не враховувати складні взаємодії між біомаркерами та клінічними характеристиками,

що знижує точність прогнозів. Використання великої кількості параметрів може призвести до перенавчання, коли модель добре підходить для навчальних даних, але не здатна точно прогнозувати нові дані.

Алгоритм випадкового лісу є популярним методом машинного навчання, який базується на створенні ансамблю дерев рішень [218]. Він забезпечує високу точність прогнозів за рахунок використання багатьох дерев рішень. Цей метод зменшує ризик перенавчання за рахунок використання випадкової вибірки ознак і зразків та може ефективно працювати з великою кількістю змінних, враховуючи їхні взаємодії. Це метод має і свої недоліки, одним з яких є вимога до ресурсів обчислювальної техніки при великій кількості дерев та складність інтерпретації отриманих результатів. Проте, більшість результатів впровадження цього методу акцентують увагу на превентивній діагностиці [219], прогнозуванні виживаності [220] або визначенні метастатичного ураження лімфатичних вузлів [221]. Було знайдено обмежену кількість досліджень, що досліджували машинне навчання та/або алгоритм випадкового лісу в для прогнозування відповіді пухлини на НАХТ з або без інтеграції метформіну [216].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Програма та методи дослідження

Програма дисертаційної роботи створена згідно з визначеними цілями та завданнями, враховуючи об'єкт та предмет дослідження.

Робота проводилася у три етапи. На першому етапі проводився теоретичний аналіз наукових розробок, вивчалася доцільність впровадження модифікаторів. Аналітичний етап підбору модифікатору, оцінка перспективності виконання та контролю дослідження у комплексному аналізі клініко-морфологічних, рентгенологічних, лабораторних досліджень та лікування залучених хворих.

Другий етап характеризувався проведенням лікування хворих, що були розподілені на 3 групи: перша група дослідження, що отримувала стандартну НАХТ в поєднанні з метформіном у дозуванні 500 мг тричі на день впродовж усього передопераційного етапу, друга група дослідження отримувала стандартне лікування з дозою метформіну 850 мг двічі на день, а третя група була контрольна та отримувала тільки стандартну НАПХТ (рис. 2.1). Стандартно проводився щотижневий аналіз лабораторних показників крові хворих в усіх трьох групах дослідження, клінічної переносимості системного протипухлинного лікування та результатів патогістологічних та імуногістохімічних досліджень.

У якості менш сприятливих результатів та негативних прогностичних чинників результатів лікування розглядались наявність цукрового діабету та вживання метформіну до встановлення онкологічного діагнозу. На вибір протоколу НАХТ також впливали показники роботи серця, кардіологічний анамнез, первинний скринінг за результатами ЕХО-КГ з оцінкою фракції викиду лівого шлуночка, а також анамнестичні дані щодо неврологічних подій (транзисторна ішемічна атака, гостре порушення мозкового кровообігу).

Для встановлення стадії захворювання використовувались стандартні діагностичні методи: мануальне обстеження, рентгенологічне дослідження (МГ,

КТ з внутрішньовенним контрастуванням), УЗД та дані гістологічного та імуногістохімічного дослідження.

На третьому етапі проводився збір даних, створювалися бази даних щодо визначення ефективності впровадження метформіну до стандартного цитостатичного передопераційного лікування, статистичне аналізування та створення математичної моделі, написані та опубліковані публікації про отримані результати та написаний дисертаційний рукопис.

У дослідження включені 139 хворих на РМЗ, які лікувалися на базі комунального некомерційного підприємства “Міська клінічна лікарня №4” Дніпровської Міської Ради в період з листопада 2020 по лютий 2024 року, що потребували НАХТ за рішенням мультидисциплінарного консилиуму. Всі хворі отримували лікування згідно національних стандартів лікування та з урахуванням міжнародних стандартів ESMO (Європейська спілка медичних онкологів), NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США), ASCO (Американська спілка клінічних онкологів) та eviQ (клінічні настанови онкологічного підрозділу Інституту Раку Нового-Уельсу, Австралія).



Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

2.1.1. Критерії включення та виключення пацієнтів

Для вивчення ефективності впровадження метформіну до стандартної НАХТ РМЗ проводилось проспективне дослідження в період з листопада 2020 р. по березень 2024 р. на базі КНП “Міська клінічна лікарня №4” ДМР (м. Дніпро). У 362 пацієнтів з РМЗ з різними стадіями було проведено 1604 курси хіміотерапії під курацією аспіранта кафедри онкології та медичної радіології Дніпровського державного медичного університету. З них з неметастатичними стадіями 139 пацієнтів, які відповідали критеріям, були включені в дослідження та рандомізовані на 3 групи: контрольна, що отримувала стандартну НАХТ без використання метформіну (n=53) перша група дослідження, що отримувала НАХТ із використанням метформіну в дозуванні 500 мг тричі на день (n=49) та друга група дослідження, що отримувала НАХТ із використанням метформіну в дозуванні 850 мг двічі на день (n=37).

Використані наступні критерії включення:

1. Жінки, старші за 18 років;
2. РМЗ, підтверджений клінічними, рентгенологічними та патоморфологічними методами;
3. Стадія пухлинного процесу за системою TNM AJCC 8-ї редакції від 2018р – T₁₋₄ N₀₋₃ M₀;
4. За гістологічною структурою пухлина є інвазивною карциномою неспецифічного типу від високої до низької диференціації (G₁₋₃);
5. Будь-який імуногістохімічний варіант, окрім люмінального-А;
6. Пацієнтки, що потребували системного НА протипухлинного лікування в межах застосування передопераційних протоколів НАХТ:
 - 6.1. 4 курси “АС” (доксорубіцин + циклофосфамід) + 4 курси «Т» (паклітаксел);
 - 6.2. 6 курсів “ТС” (доцетаксел + циклофосфамід);
 - 6.3. 6 курсів “РТ” (паклітаксел або доцетаксел + карбоплатін);

- 6.4. 6 курсів “ТСН” (доцетаксел + циклофосфамід + трастузумаб);
- 6.5. 8 курсів “4АС+4ТН” (як зазначено раніше, 4 курси доксорубіцин + циклофосфамід та 4 курси паклітакселу та трастузумабу);

7. Наявність вимірюваних осередків захворювання згідно системи RECIST 1.1 за даними спіральної комп’ютерної томографії, хоча б з одним максимальним діаметром первинної пухлини не менше 10 мм та/або метастатично змінених регіонарних лімфовузлів з мінімальним діаметром не менше 15 мм;

8. Показники стандартних клінічних та лабораторних методів обстеження в межах допустимої норми для проведення спеціального лікування;

9. Відсутність цукрового діабету 1 та 2 типу;

10. Загальний стан до початку лікування відповідав PS ECOG 0-1;

11. Добровільна інформована згода на участь у дослідженні, затверджена комісією з біоетики Дніпровського Державного медичного Університету (протокол № 7 від 28.10.2020 р.) та згода на лікування форма № 003-6/о згідно наказу МОЗ України №751 від 29.09.2012 та поточної редакції наказу №549 від 08.08.2014

Критеріями не включення / виключення були:

1. Відмова хворої від подальшого лікування,
2. Негативні явища / побічні реакції, що класифікуються класифікатором N
- Б. Зміна місця лікування в т.ч. вимушено міграція за кордон чи в інший регіон країни у зв’язку з війною в Україні,
4. Смерть хворого.
- Б. Жінки с важкими супутніми захворюваннями, або хворобами, що Можуть вплинути на результати дослідження або обмежити їх здатність Савершити період спостереження, або суттєво впливають на результати епостереження.
- А. Вагітні або жінки, що годують груддю.

Е

7. Хворі з метастатичним ураженням інших органів
8. Серцева недостатність або нестабільна стенокардія, навіть при умові, що вона контрольована. Наявність в анамнезі інформації про інфаркт міокарду протягом одного року до включення в дослідження, неконтрольована гіпертензія або високий ступінь ризику неконтрольованої аритмії.
9. Наявність в анамнезі інформації про серйозні неврологічні або психічні порушення, включаючи психічні розлади, деменцію або епілепсію, які перешкоджають розумінню і надання письмової згоди.
10. Активна неконтрольована інфекція.

Проведення дослідження ґрунтувалося на сучасних біоетичних принципах. Усі, включені у дослідження хворі, давали добровільну інформовану згоду на участь у ньому, після того, як їм повідомлялося про мету, завдання, методики та очікувану користь роботи. Не проводилось впровадження нових апаратних методів дослідження та використання нових фармакологічних препаратів. Не здійснювались експериментальні дослідження на тваринах чи людині. Клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження проводилися у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.) та з урахуванням положень Конвенції Ради Європи «Про захист прав гідності людини в аспекті біомедицини» (1997 р.). Проведення дослідження погоджено з Комісією з питань етики лікарні (протокол засідання №5 від 07.03.2024) та з Комісією з біоетики Дніпровський Державний медичний університет (протокол №7 від 28.10.20 р.), проведено етичну комісію при комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня» №4 Дніпровської міської ради від 07 березня 2024 року та за результатами оцінки етичних та морально-правових аспектів вважає, що наукові дослідження дисертаційної «Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неоад'ювантному системному лікуванню раку молочної залози» не становлять небезпеки для пацієнтів і не розкривають їхніх конфіденційних даних. Дослідження проведена ґрунтуючись на Законі України "Про лікарські засоби" від 28.07.2022 № 2469-ІХ.

2.1.2. Клінічні методи дослідження

Клінічна діагностика усіх пацієнтів починалася зі збору анамнезу з обов'язковим клінічним дослідженням МЗ та пахвинних ділянок, візуальна оцінка стану шкіри, та пальпаторне визначення пухлинної маси, її щільності, мобільності та больовий синдром. Проводився збір даних щодо усіх попередніх етапів лікування, інфекційного анамнезу, хронічного прийому ліків, сімейного / спадкового анамнезу, алергологічного анамнезу та проводилась стратифікація визначення мутацій.

Проводився збір даних щодо методів обстеження, які виконувалися до початку лікування та в анамнезі пацієнток: трепан-біопсія пухлини або вивчення операційного матеріалу з гістологічним дослідженням, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; рентгенологічне дослідження легень; остеосцинтиграфія; ультразвукове дослідження молочних залоз, регіонарних лімфовузлів; комп'ютерна томографія з або без внутрішньовенного підсилення та КТ дослідження або магнітно-резонансне дослідження головного мозку при розповсюджених варіантах хвороби.

Оцінка загального стану хворого оцінювалась за шкалою PS ECOG [199].

2.1.3. Морфологічні методи дослідження

Для первинної діагностики трепан біопсія проводилася під місцевою інфільтративною аналгезією із сонологічною навігацією.

Гістологічне дослідження включало стабілізацію морфологічного матеріалу (Модуль для виготовлення гістологічного матеріалу Thermo Scientific PT module), виготовлення парафінових блоків, фарбування (гематоксилін-еозин) для первинного вивчення гістологічної структури та ступеню гістологічного диференціювання. Мікроскопічна оцінка проводилася за допомогою мікроскопу Axio Scope.A1, система візуалізації Ultra Vision Quanto згідно WHO classification of tumours Breast Tumours 5th edition [240].

Первинна та післяопераційна оцінка імуногістохімічного підтипу та визначення статусу проводилась із використанням маркерів:

1. Визначення ER - Vitro master diagnostica - Rabbit Anti-Human ER (SP1), країна виробник Іспанія
2. Визначення PR - Vitro master diagnostica - Rabbit Anti-Human PgR (YR85), країна виробник Іспанія
3. Визначення рецепторів епідермального фактору росту - Vitro master diagnostica - Rabbit Anti-Human Her-2/neu (SP3), країна виробник Іспанія
4. Визначення Ki-67 - Vitro master diagnostica - Rabbit Anti-Human Ki-67 Monoclonal Antibody (Clone SP6), країна виробник Іспанія.
5. Вивчення показників CyclinD1 - Vitro master diagnostica - Rabbit Anti-Human CyclinD1 (SP4), країна виробник Іспанія.
6. Визначення рівня AR - Vitro master diagnostica - Rabbit Anti-Human AR (SP107), країна виробник Іспанія [209-211].

Для фінального визначення імунобіологічного статусу пухлини, що проводився на післяопераційному біологічному матеріалі використовувались ті ж самі гістологічні та імуногістохімічні методи.

За результатами гістологічного дослідження операційного матеріалу визначалося медикаментозне пошкодження пухлини за Г.О. Лавниковою, оскільки на момент початку дослідження ця методика була рутинною в клініці. Методика базується на врахуванні змін загальної структури пухлини та тканинному (співвідношення строма/паренхіма, структурна атипія) та клітинному (ступінь дистрофії і поліморфізму клітин, мітотична активність) рівнях. Класифікація виділяє 4 ступені пошкодження пухлини: I - більше 50 % паренхіми збережено, II - збережено 20–50 % пухлинної паренхіми. III - до 20 % паренхіми зберіглося у вигляді окремих осередків та IV - повна відсутність пухлинної паренхіми [99].

Для визначення мутаційного статусу використовувались дослідження 14 генів методом секвенування наступного покоління (англ. NGS). Предметом

дослідження були: ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, набір CleanPlex® Hereditary Cancer Panel v2 (Paragon Genomics, США), що виконано на обладненні «The Ion Proton Sequencer» (Thermo Scientific, США) лабораторія «LifeCode» або APC, BRIP1, MEN1, PALB2, RNF139, ATM, CDH1, MITF, PMS2, SMAD4, BAP1, CDK4, MLH1, POLD1, STK11, BARD1, CDKN2A, MRE11, POLE, TP53, BLM, CHEK2, MSH2, PTEN, XRCC2, 8MPR1A, EPCAM, MSH6, RADS0, BRCA1, FAM175A, MUTYH, RADS1C, BRCA2, GREM1, NBN, RAD51D.

Для більш коректного підрахунку патоморфозу було створено калькулятор для обчислення ступеню патоморфозу за Г.О. Лавниковою (додаток Г.2).

Для розрахунку NPI використовувалась формула: $NPI = (\text{Розмір пухлини(см)} \times 0.2) + \text{Ступінь ураження лімфатичної системи} + \text{Гістологічне диференціювання пухлини}$. Ступінь лімфатичного ураження має три можливі значення: 1 (немає уражених вузлів), 2 (ураження 1–3 вузлів), 3 (ураження 4 або більше вузлів). Гістологічне диференціювання пухлини оцінювалось за шкалою Скарффа – Блума - Річардсона (SBR) також варіюється від 1 до 3, де 1 означає добре диференційовану пухлину, 2 - помірно диференційовану, і 3 - погано диференційовану або недиференційовану пухлину.

Для адаптації результатів до міжнародних показників, а саме до оцінки залишкового пухлинного тягара (rCB), було створено калькулятор перерахунку (додаток Г.3).

Згідно стандартного морфологічного висновку, не вказується об'єм пухлини, що залишалась після лікування, включно з інвазійним та неінвазійним компонентом. Враховуючи, що Патоморфоз за Г.О. Лавниковою вказує на частку життєздатної пухлини, що залишилась, були взяті індекси що відповідають формулі: $4,0=0,0\%$, $3,5=10\%$, $3,0=20\%$, $2,5=25\%$, $2,0=30\%$, $1,5=40\%$, $1,0=50\%$, $0,5=75\%$, $0,0=100\%$, відповідно до ступеню патоморфозу за Г.О. Лавниковою до відсотка залишкового інвазійного компоненту (формула 2.1).

Формула 2.1 Загальний розрахунок ПМВ.

$$RCB = 1.4 \left[\left(1 - \frac{\%CIS}{100} * \frac{\%CA}{100} \right) * \sqrt{d_1 * d_2} \right]^{0.17} + [4(1 - 0.75^{LN})d_{met}]^{0.1}$$

%CIS – частка площі, зайнята карциномою in situ

%CA – частка площі, зайнята інвазійним компонентом (середня целюлярність)

d_1, d_2 – діаметри ложа пухлини

LN – число уражених пухлиною лімфатичних вузлів

d_{met} – діаметр найбільшого метастаза в лімфатичному вузлі

2.1.4. Рентгенологічні методи дослідження

Визначення первинного розміру пухлини за критеріями RECIST 1.1 за довгою віссю вогнищ МЗ та за короткою віссю лімфатичних вузлів, проміжна оцінка динаміки проводила в середині запланованого курсу лікування, фінальна оцінка динаміки захворювання (current control) проводилась на 10-14 день від останнього курсу НАХТ з попереднім лабораторним контролем показників клінічного аналізу крові (лейкоцити, еритроцити, гемоглобін, нейтрофіли та тромбоцити) та біохімічних показників роботи нирок (креатинін та сечова кислота). Для радіологічної оцінки використовувалась програмне забезпечення RADIANT Dicom Viewer CD/DVD версії 2021–2023.1. [200].

Перше сканування проводиться не більше, ніж за місяць до початку лікування (Рис. 2.4). Оцінка реакції на лікування базується та порівнянні з baseline-вимірювання або з проміжковим рентгенологічним контролем та вираховується за формулою: $a/b*100-100$, де «а» - фінальне вимірювання маркерних вогнищ, «b»-первинне вимірювання маркерних вогнищ [213].

Для вимірювання розповсюдженості та сумарного об'єму пухлини, використовувалось визначення 5 уражень, при цьому не більше двох на один орган. Визначається сума довжин довгої осі м'якотканинних (в молочній залозі) уражень та короткої осі лімфатичних вузлів. При аналізі наступного сканування (контролю) вимірювались ті самі ураження, і знову розраховувалась сума діаметрів маркерних

вогнищ. Вимірювання можуть здійснюватися не вздовж однієї осі, як на початковому етапі, але завжди вони повинні вказувати на найбільшу довжину ураження в даний момент. Також вимірювання можуть проводитися не на одній і тій же позиції зрізу, за умови, що вони стосуються одного й того ж ураження. Однак, якщо початкове вимірювання проводилось в аксіальній площині, всі подальші вимірювання цього ураження теж проводились в аксіальній площині. Те ж стосується і випадків, коли початкові вимірювання здійснені в коронарній площині.

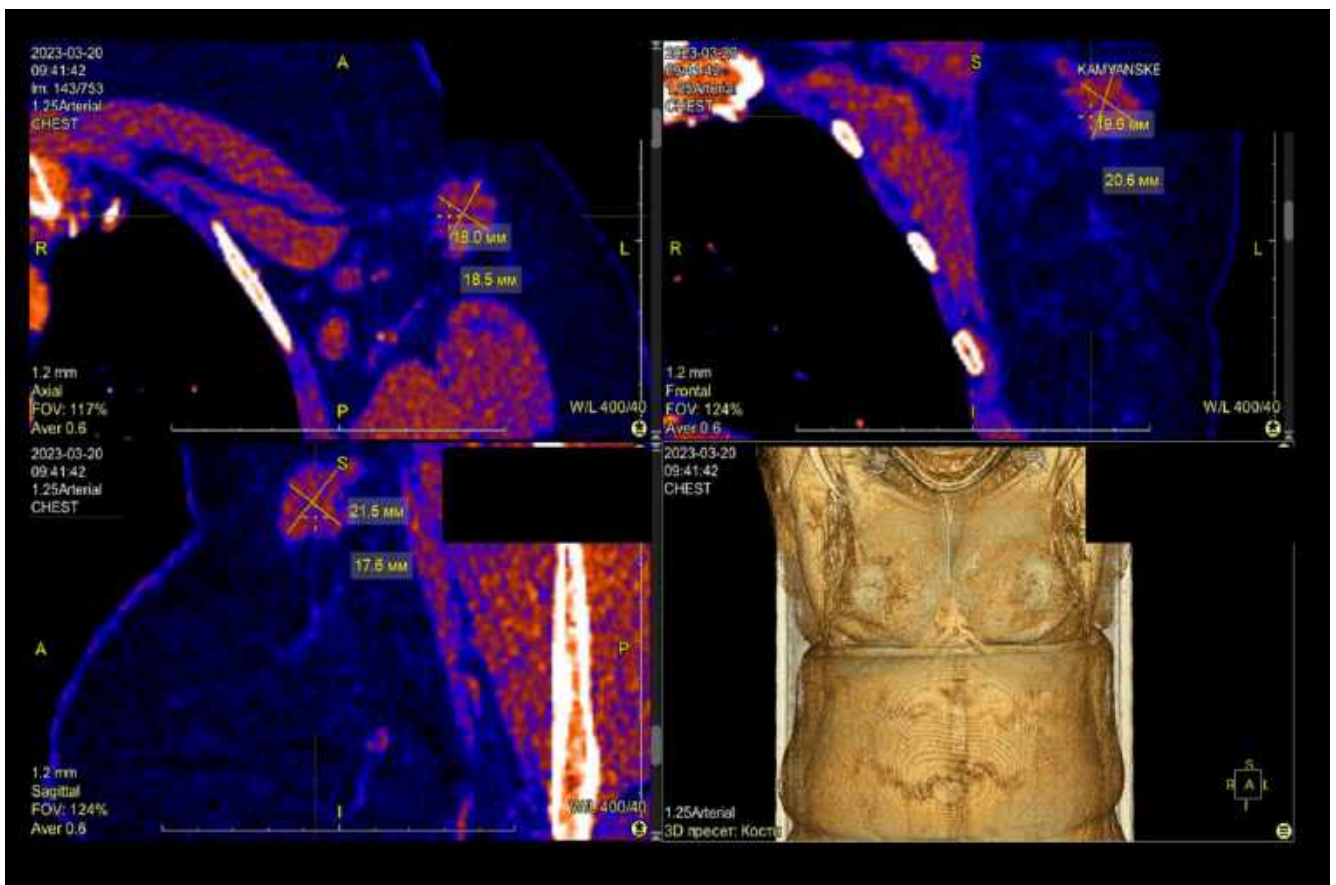


Рис. 2.2. Первинне маркерування вогнищ для визначення розповсюдженості пухлинного захворювання.

Якщо ураження зникло, при калькуляції його розмір дорівнював «0 мм», але якщо ураження залишається, але занадто мале для точного вимірювання, застосувалось стандартне значення 5 мм. Якщо розмір лімфовузлів зменшувався до <10 мм, вони вважались вільними від вторинного ураження РМЗ, але залишались маркерними вогнищами. Якщо пухлинні ураження зливаються, вимірюється довга

вісь сумарного розміру, як одне замість окремих показників. Якщо мультицентричні тіні пухлини розділялись, то проводилась калькуляція довгих осей кожного із окремих уражень.

Маркерні вогнища визначалися на початковому етапі та мали розмір ≥ 10 мм у найбільшому діаметрі якщо це утворення в молочній залозі та/або ≥ 15 мм у короткій осі, якщо це лімфовузол зі зміненою структурою, (при цьому лімфовузли розміром ≥ 10 мм вважаються патологічними, але не підлягали виміру) [201].

Для рентгенологічного контролю можливо використовувати ПЕТ-КТ та МРТ. Основна вимога полягає в тому, щоб протоколи зображень залишалися послідовними протягом усього періоду спостереження / лікування. Проте у дослідження виконувався тільки рентгенологічний контроль методом комп'ютерної томографії із використанням внутрішньовенного контрастування, та оцінка пухлини тільки під час артеріальної фази сканування.

2.1.5. Лабораторні методи дослідження

Хворим проводилися гематологічний та біохімічний аналізи крові, які виконувалися за стандартними методиками. Лабораторні (гематологічні) показники вивчалися на аналізаторах: Автоматичний гематологічний аналізатор SYSMEX серії XS "XS-1000i/XS-500i", Японія. Біохімічні показники вивчалися на біохімічних та імуноферментних аналізаторах «Miura» виробник «I. S. E. S. r. I», Італія, «BS-430» №YW-06004291, виробник «Mindray», КНР та Аналізатор біохімічний «BS-240» №YX27005776, виробник «Mindray», КНР. Ступінь прояву побічних ефектів хіміотерапії оцінювали відповідно до критеріїв токсичності NCI CTC-AE (версія 5.0). Оцінка ефективності і визначення токсичного профілю проводилися відповідно до загальноприйнятих критеріїв [108, 202].

2.1.6. Статистичні дослідження

Статистична обробка проводилась за допомогою надбудови StatPlus v7.8.4 (Build 01/05/2022) / Українська Excel PC 16.0.17328.20184 / uk-UA Microsoft Edge @ Windows NT 10.0, Microsoft Office 365 №6385333773035817622 (<https://account.microsoft.com/profile>), IBM SPSS Statistic v27.0.1.0., Minitab 19. Product version: Minitab® 19.1.1, 64-bit (<https://www.minitab.com/en-us/support/downloads/>). Для візуалізації графіків, вторинного статистичного розрахунку, а також написання коду (мова програмування python) було використано програмне забезпечення PyCharm Community Edition v2023.3 (<https://www.jetbrains.com/ru-ru/pycharm/download/?section=mac>) із використання відповідних бібліотек autograd v1.6.2, autograd-gamma v0.5.0, contourpy v1.2.0, cycler v0.12.1, fonttools v4.50.0, formulaic v1.0.1, future v1.0.0, interface-meta v1.3.0, kiwisolver v1.4.5, lifelines v0.28.0, matplotlib v3.8.3, numpy v1.26.4, packaging v24.0, pandas v2.2.1, pillow v10.2.0, pip v23.2.1, pyparsing v3.1.2, python-dateutil v2.9.0.post0, pytz v2024.1, scipy v1.12.0, six v1.16.0, typing_extensions 4.10.0, tzdata v2024.1, wrapt v1.16.0

Перевірка гіпотези щодо нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова, перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера. Для описання варіації кількісних ознак при нормальному розподілі використовували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD) та 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ); при асиметричному – медіану (Me), інтерквартильний розмах (25 %; 75 %) та 95 % ДІ медіани.

Для оцінки результатів дослідження проводився статистичний аналіз, що включав використання стандартних методів описової та аналітичної (параметричної та непараметричної) статистики, а також багатовимірний аналіз, простий та множинний логістичний регресійний аналіз з розрахунком відношення шансів (ВШ, OR - odds ratio) із 95% ДІ. Для створення математичної моделі

використовувався алгоритм випадкового лісу для формування математичної моделі (англ. Random forest).

Для якісних ознак розраховувалися відносні показники – інтенсивні (частоти), екстенсивні (%). 95 % довірчий інтервал для відносних величин розраховувався за методом нормальної апроксимації Вальда.

Оцінка статистичної значущості відмінностей середніх для кількісних ознак у непов'язаних групах проводилася за критерієм Ст'юдента за умов нормального розподілу та рівності дисперсій, у інших випадках – за критерієм Манна-Уїтні при попарних порівняннях та/або параметричним ANOVA та непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Волліса (KW-H) при множинних порівняннях. Апостеріорні множинні порівняння після проведення дисперсійного аналізу проводилися відповідно за критерієм Тьюкі-Крамера при параметричному ANOVA, за критерієм Дана – при непараметричному.

Для визначення взаємозв'язку між досліджуваними параметрами використовувались методи одно-, двох- та трьох факторному дисперсійному аналізі (ANOVA) з використанням апостеріорного критерія Фішера LSD.

Аналіз якісних даних у дослідженні проводили використовуючи критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі, який включає поправку Йейтса для корекції безперервності при аналізі даних з низькими частотами та значеннями, що наближаються до 0 або 100.

Для оцінки зв'язків порядкових та числових змінних проводився ранговий кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_s) при ненормальності розподілу досліджуемого показника. Сила взаємозв'язку параметрів оцінювалася за рівнем статистичної значущості, напрямком та силою: коефіцієнт кореляції у діапазоні $0 < |r_s| < 0,3$ – вказував на слабкий кореляційний зв'язок; зв'язок; $0,3 \leq |r_s| < 0,7$ – вказував на зв'язок середньої сили; $0,7 \leq |r_s| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок.

Для оцінки прогностичної здатності методів дослідження, біомаркерів та моделей проводився ROC-аналіз (ROC – Receiver Operating Characteristic) з розрахунком стандартних операційних характеристик: чутливості (sensitivity),

специфічності (specifity) та площі під ROC-кривою (area under ROC curve - AUC) з 95 % ДІ. Значення площі під ROC кривою інтерпретувалися у показниках діагностичної точності: 0,9–1,0 – відмінна; 0,8-0,9 – дуже добра; 0,7-0,8 – добра; 0,6-0,7 – середня; 0,5-0,6 – незадовільна; значення 0,5 вказує на відсутність статистично значимого результату.

Критичне значення рівня статистичної значимості (p) для всіх видів аналізу приймалося $<5\%$ ($p < 0,05$).

Перевірка матеріалів показала, що вони повністю віддзеркалюють зміст роботи і відображають ті показники, які наводяться в дисертації. При вибірковій перевірці першоджерел встановлене цілковитий збіг тексту дисертації з оригіналом – протоколами досліджень.

Встановлено адекватність вибору статистичних методів обробки даних, оформлення результатів аналізу відповідно до загальноприйнятих вимог, представлених експериментальних чисельних даних та правильність позначень фізичних величин.

Комісією перевірено надані дисертантом копії 5 статей (5 – опубліковані у фахових журналах, які входять до Переліку, рекомендованого наказом МОН від 12.03.2020), та 8 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій, з'їздів і конгресів. Опубліковані дані повністю відповідають матеріалам, що наведені у дисертації.

Таким чином, перевірка первинної документації показала повну достовірність матеріалів, на вивчені та обробці яких побудована дисертаційна робота. Суттєвих зауважень щодо упорядкування первинної документації немає. При порівнянні узагальнених даних з фактичними матеріалами виявлено повну їх відповідність.

2.2. Розподіл хворих в групах дослідження

Середній вік пацієнток в дослідженні був 51,86 років (95 % ДІ від 49,73 до 53,99), а мода 36 років. В досліджуваних групах вікові показники були такими (рис.

2.3, 2.4): в першій групі дослідження, що отримувала метформін в дозуванні 500 мг TN на день (n=49) середній показник 50,69 (95 % ДІ від 47,76 до 53,63, а мода 57 років, в другій групі, що отримувала метформін по 850 мг двічі на день (n=37), середній показник склав 51,24 (95 % ДІ від 46,47 до 53,02) з модою в 36 років, в контрольній групі (n=53) середній показник - (тире) 53,38 років (95 % ДІ від 49,62 до 57,13) з показником моди в 36 років. При поєднанні груп дослідження з використанням метформіну в одну, середні показники становили 53,38 (95 % ДІ від 49,62 до 57,13), а показник моди - 36 років.

Більшість хворих в усіх групах дослідження були віком від 20 до 60 років (n=102, або 73,38 %), а серед груп дослідження вікова категорія 20–60 років склала: в першій групі дослідження 83,67 %, в другій групі дослідження 70,27 % та в контрольній групі 66,04 %. Кількість хворих, що мали вік 60–75 років та старше 75 років в контрольній групі 28,3 % (n=15) та 5,6 % (n=3), в першій групі дослідження 14,29 % (n=7) та 2,04 % (n=1), а в другій групі дослідження (метформін 850 мг) 27,02 % (n=10) та 2,7 % (n=1) відповідно до вищезазначених вікових категорій (рис. 2.5). Пацієнткам, які мали показання до визначення спадкових мутацій (обтяжений сімейний анамнез, потрійно негативний підтип, ранній вік захворювання та визначена мутація у родича) визначено BRCA1/2 статус методом секвенування наступного покоління (NGS). Слід зазначити, що позитивний статус був пов'язаний тільки з більш агресивною хірургічною тактикою лікування, навіть в тих випадках, коли досягалася значна відповідь пухлини на лікування.

Так, серед досліджуваних груп позитивний статус мали 12,24 % (n=6) пацієнток в першій групі дослідження, 10,81 % (n=4) - у другій групі дослідження та 7,5 % (n=4) - в групі контролю. Серед тестованих пацієнток методом NGS визначалися також мутації інших генів.

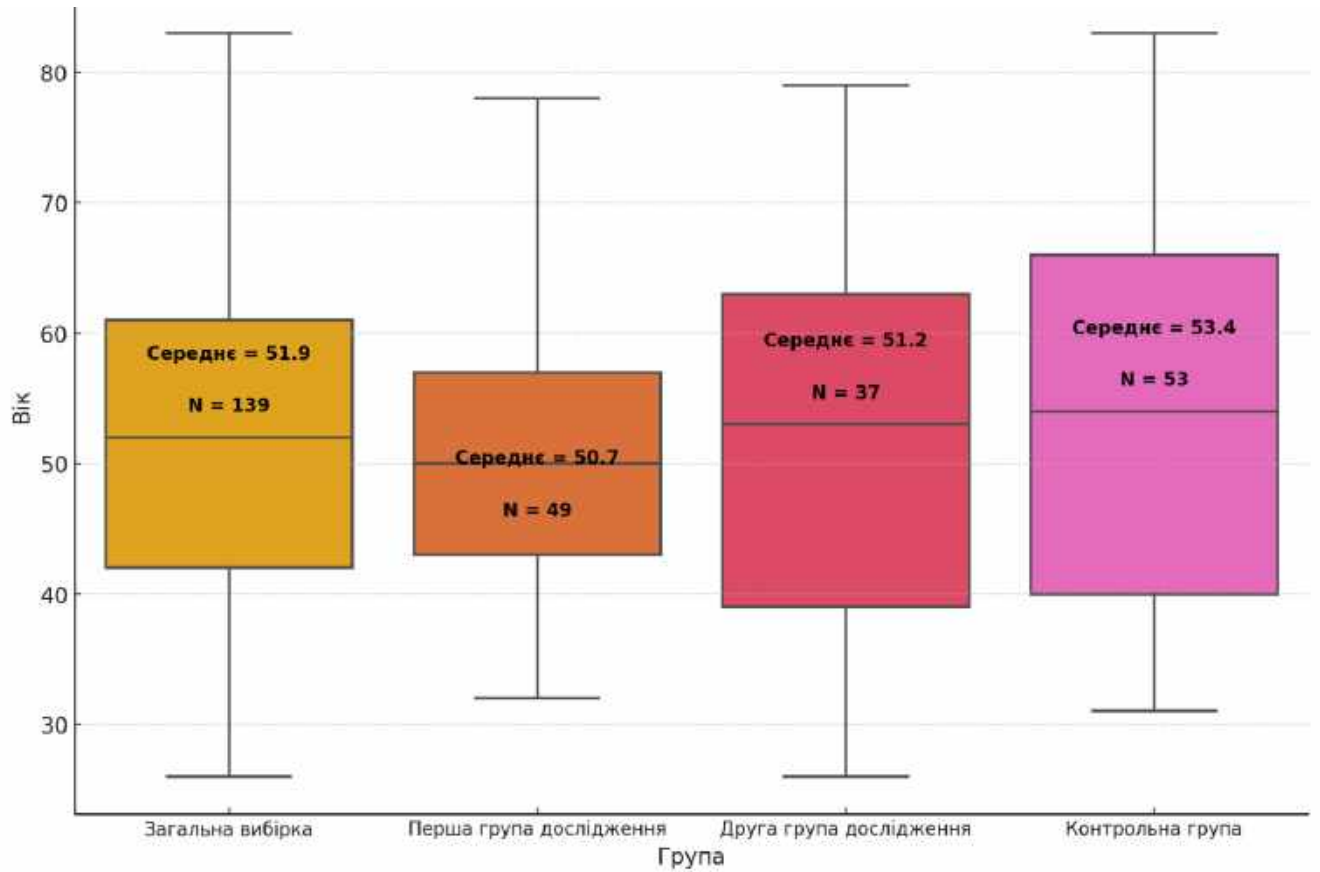


Рис. 2.3. Віковий розподіл пацієнтів в групах дослідження.

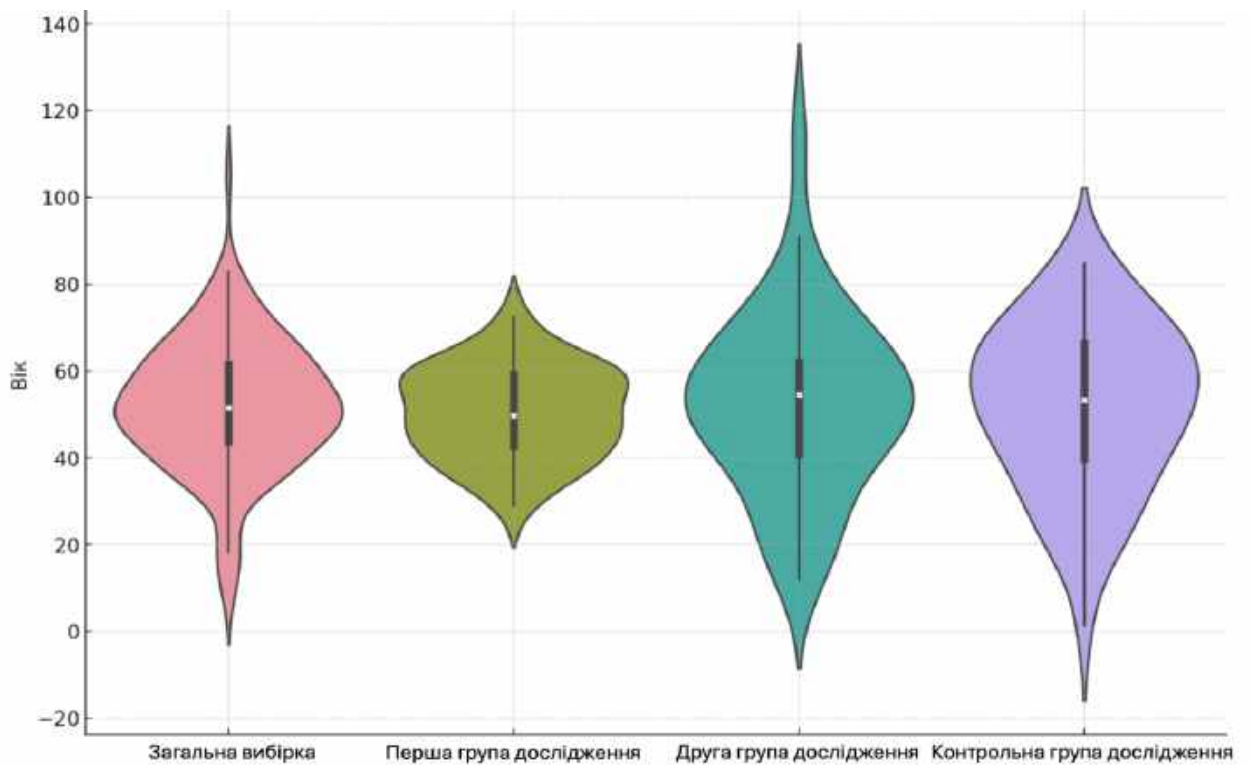


Рис. 2.4. Розподіл віку в загальній сукупності та в кожній групі дослідження окремо.

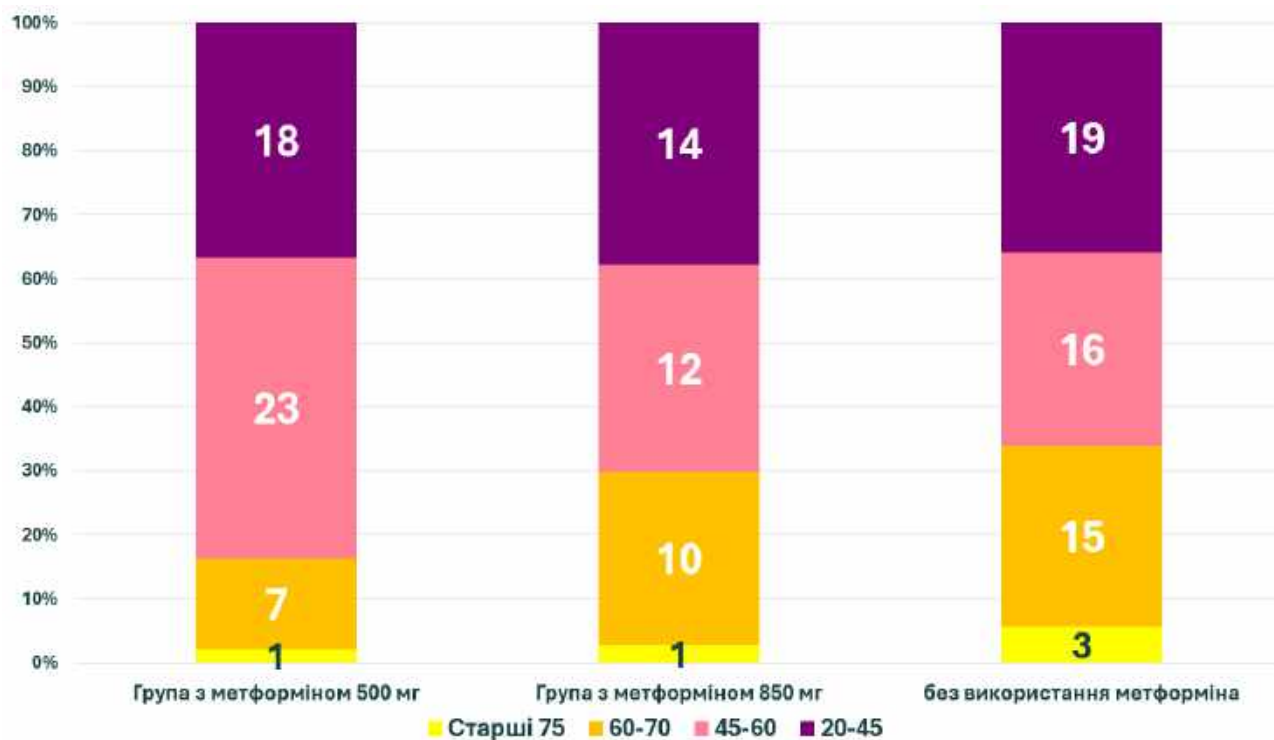


Рис. 2.5. Інтервальний віковий розподіл пацієнтів в групах дослідження

Так, тільки одна пацієнтка мала рідкісну гетерозиготну мутацію в гені MRE11 (с.1090C>T(p.Arg364Ter), що класифікована як патогенна, та визначається у 0,02 % [206, 207, 208], та не впливає на лікувальну тактику. Жодної іншої герміногенної мутації не було виявлено.

Середня тривалість НА лікування, а отже і тривалість використання метформіну в групах дослідження, склала 170,2 дні (95 % ДІ від 161,7 до 178,8 днів) для першої групи дослідження, 173,6 днів (95 % ДІ від 163,4 до 183,7 днів) для другої групи дослідження та 172,3 дні (95 % ДІ від 164,4 до 180,1 днів) для контрольної групи. Отримані дані перевірені на нормальність за критерієм Шапіро-Уїлка ($p < 0.05$) та проведено t-тест ($p > 0.05$), а отже немає достатніх доказів відхилення від нульової гіпотези про рівність значень кількості днів лікування в дослідницьких групах. Загальним висновком є те, що впровадження метформіну до стандартної НАХТ не збільшує тривалість лікування, а отже і не потенціює збільшення тривалості та інтенсивності симптомів ускладнень цитостатичного лікування.

2.2.1. Розподіл хворих за стадіями TNM та прогностичними факторами

Для планування стратегії лікування, визначення тактики та доцільності медикаментозного лікування на діагностичному етапі пухлинний процес стадіювався згідно чинній класифікації AJCC 8 редакції від 2017 року. Звичайною тактикою було зіставлення пальпаторного дослідження МЗ з ультразвуковими чи рентгенологічними методами візуалізації. У дослідженні після пропедевтичного обстеження всім хворим виконували трепанбіопсію під УЗД контролем, після верифікації проводили комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням головного мозку, органів грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу для визначення розміру первинної пухлини, мультицентричності, кількості та розмірів уражених регіонарних лімфатичних вузлів, виключення віддалених метастазів. Жодна включена в дослідження пацієнтка не мала ознак метастатичного ураження паренхіматозних органів, інших м'яких тканин або кісткових структур. Розподіл пацієнтів за TNM класифікацією та мультицентричністю первинного процесу відображений в таблиці 2.1.

Слід зазначити, що AJCC 8 редакції для РМЗ включає не тільки анатомічне стадіювання, а й клініко-прогностичне. Останнє включає не тільки ступінь ураження пухлиною, а й імуногістохімічні показники. Розбіжність між анатомічним та прогностичним стадіюванням в групах дослідження склала: в контрольній групі на 22,64 % (n=12), в першій групі дослідження з дозуванням метформіну 500 мг тричі на день 36,73 % (n=18) та в другій групі дослідження з дозуванням метформіну 850 мг двічі на день 43,24 % (n=16).

Таблиця 2.1

Розподіл стадіювання до початку лікування серед груп дослідження згідно AJCC

| | група метформіну 500 мг х 3 р/д (n=49) | | | | Група метформіну 850 мг х 2 р/д (n=37) | | | | Контрольна група (n=53) | | | |
|--|---|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Статус T | 2,27 (95 % ДІ 2,01–2,52) | | | | 2,57 (95 % ДІ 2,25–2,89) | | | | 2,36 (95 % ДІ 2,11–2,60) | | | |
| | T1 n=6 12,24 % | T2 n=32 65,31 % | T3 n=3 6,12 % | T4 n=8 16,33 % | T1 n=4 10,81 % | T2 n=16 43,24 % | T3 n=9 24,32 % | T4 n=8 21,62 % | T1 n=6 11,32 % | T2 n=31 58,49 % | T3 n=7 13,21 % | T4 n=9 16,98 % |
| Статус N | 1 (95 % ДІ 0,84–1,16) | | | | 1,22 (95 % ДІ 0,99–1,44) | | | | 0,9 (95 % ДІ 0,74–1,07) | | | |
| | N0 n=7 15,29 % | N1 n=35 71,43 % | N2 n=7 14,29 % | N3 n=0 0 % | N0 n=3 8,11 % | N1 n=25 67,57 % | N2 n=7 18,92 % | N3 n=2 5,41 % | N0 n=12 22,64 % | N1 n=34 64,15 % | N2 n=7 13,21 % | N3 n=0 0 % |
| Мультицентричність Відносний показник % | 40,82 % (n=20) | | | | 45,95 % (n=17) | | | | 47,16 % (n=25) | | | |
| Анатомічна стадія | 2,29 (95 % ДІ 2,14–2,43) | | | | 2,46 (95 % ДІ 2,29–2,63) | | | | 2,26 (95 % ДІ 2,11–2,42) | | | |
| Анатомічна стадія | I ст n=1 2,04 % | II ст n=33 67,35 % | III ст n=15 30,61 % | | I ст n=0 0 % | II ст n=20 54,05 % | III ст n=17 45,95 % | | I ст n=3 5,65 % | II ст n=33 62,27 % | III ст n=17 32,08 % | |
| Клініко-прогностична стадія | 2,45 (95 % ДІ 2,05–2,45) | | | | 2,4 (95 % ДІ 2,15–2,66) | | | | 2,23 (95 % ДІ 2,04–2,41) | | | |
| Клініко-прогностична стадія | I ст n=7 14,28 % | II ст n=23 46,94 % | III ст n=19 38,78 % | | I ст n=6 16,21 % | II ст n=10 27,03 % | III ст n=21 56,76 % | | I ст n=7 13,21 % | II ст n=27 50,94 % | III ст n=19 35,85 % | |

2.2.2. Розподіл хворих за схемами лікування та морфологічні результати проведеного лікування

В залежності від показників біологічного профілювання пухлин, індивідуальних особливостей та за рішенням МДЕ 139 пацієнтів, що приймали участь у дослідженні, приймали лікування за одним з 5 варіантів. (таб. 2.2, рис. 2.6), Жодна хвора не отримувала лікування в дозоінтенсивному режимі, або з додаванням імунних препаратів (пембролізумабу) чи подвійної таргетної терапії (трастузумабу+пертузумабу) при Her2/neu позитивних пухлинах. В залежності від підтипу пухлинного процесу, кардіологічного анамнезу та кардіологічного скринінгу, що включав ультразвукове дослідження серця та електрокардіографію до початку лікування, обирався протокол на основі антрациклінів (4АС+4Т) або на основі таксанів (6ТС або 6ТР). Для хворих із Her-2/neu позитивним або люмінальним-В Her-2/neu позитивним РМЗ підхід до вибору схеми був таким же, тільки із застосуванням трастузумабу. Стандартні протоколи передопераційної хіміотерапії в генеральній сукупності відображено в таб. 2.2.

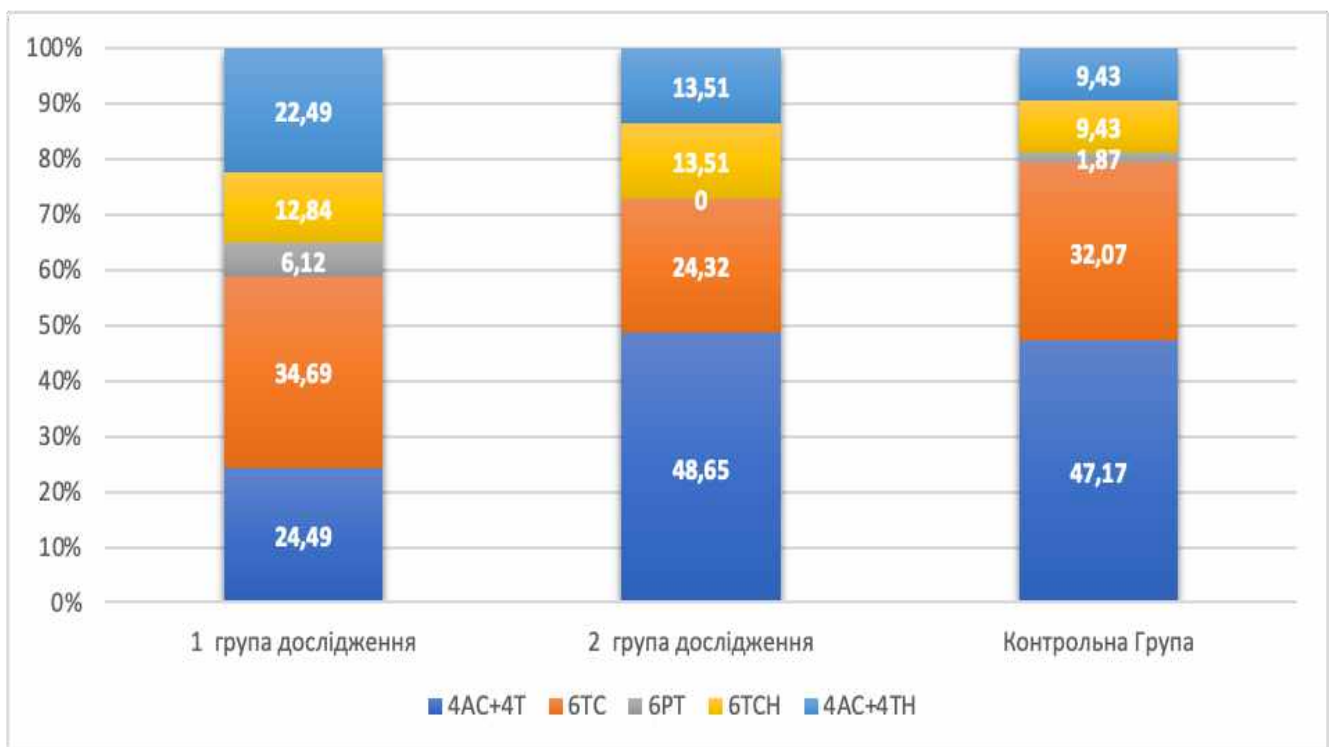


Рис. 2.6. Розподіл хворих за протоколами лікування в групах дослідження.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за протоколами хіміотерапевтичного лікування; група 1 – використання метформіну в дозування 500 мг тричі на день, група 2 – використання метформіну 850 мг двічі на день, КГ – контрольна група (без використання метформіну).

| | Протокол 1 (4АС+4Т) | | | Протокол 2 (6ТС) | | | Протокол 3 (6РТ) | | | Протокол 4 (6ТСН) | | | Протокол 5 (4АС+4ТН) | | |
|---------------------------------------|--|-------|-------|---|-------|-------|---|-----|------|---|-------|------|--|-------|------|
| Лікарські засоби (протокол лікування) | курси доксорубіцин 60 мг/м ² + циклофосфамід 600 мг/м ² із подальшими 4 курсами паклітакселу 175 мг/м ² | | | 6 курсів доцетаксел 75 мг/м ² та циклофосфамід 600 мг/м ² | | | 6 курсів Доцетаксел 75 мг/м ² та Карбоплатін із розрахунку AUC 6 | | | 6 курсів доцетаксел 75 мг/м ² та циклофосфамід 600 мг/м ² + трастузумаб | | | курси доксорубіцин 60 мг/м ² + циклофосфамід 600 мг/м ² із подальшими 4 курсами паклітакселу 175 мг/м ² та трастузумабу | | |
| | Перше введення трастузумабу із розрахунку дозування 8 мг/кг, подальші введення із розрахунку дозування 6 мг/кг | | | | | | | | | | | | | | |
| Кількість курсів | 8 | | | 6 | | | 6 | | | 6 | | | 8 | | |
| Кількість хворих | 55 | | | 43 | | | 4 | | | 16 | | | 21 | | |
| Кількість хворих за підгрупами | 1гр | 2гр | КГ | 1гр | 2гр | КГ | 1гр | 2гр | КГ | 1гр | 2гр | КГ | 1гр | 2гр | КГ |
| | 12 | 18 | 25 | 17 | 9 | 17 | 3 | 0 | 1 | 6 | 5 | 5 | 11 | 5 | 5 |
| Відносний показник % | 24,49 | 48,65 | 47,17 | 34,69 | 24,32 | 32,07 | 6,12 | 0 | 1,87 | 12,24 | 13,51 | 9,43 | 22,49 | 13,51 | 9,43 |

РОЗДІЛ 3. РОЗПОДІЛ КЛІНІЧНОЇ ТА МОФРОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ

3.1. Дозування хіміотерапевтичних агентів та редукція дозування

Важливою складовою ефективного та безпечного лікування є правильне визначення дозування цитостатичних хіміотерапевтичних агентів відповідно до коректної калькуляція площі поверхні тіла (рис. 3.1), що розраховувалась за формулою Дюбуа-Дюбуа. Редукція доз хіміопрепаратів застосовувалася при виникненні відповідних негативних явищ / побічних ефектів (наприклад фебрильна нейтропенія, або нейтропенія 3-4 ст, нудота 3-4 ст, полінейропатія 2-4 ст, діарея 2 ст., NCI CTC AE) тощо.

Для аналізу редукції дозування хіміотерапевтичних ЛЗ використано метод середніх значень. Факт редукції дозування розцінено бінарною класифікацією через максимальну корекцію дозування на -25 % (інших варіантів в дослідженні не визначалось), а динаміку корекції дозування відображено на рис. 3.2. Частота редукції дозування не залежить від факту дозування метформіну чи його дозування. Так при проведенні статистичного аналізу методом χ -квадрат ($p > 0,05$) та тестом Фішера між контрольною групою та групою дослідження (odd ratio = 0,859, $p = 0,807$) та між контрольною групою та другою групою дослідження (odd ratio = 1,833, $p = 0,229$). Проте зниження дозування цитостатичних ліків може бути пов'язане із кумулятивною дозою цитостатичних препаратів, загальним станом хворих або розвитком полінейропатії. Аналіз кореляції Спірмена між загальним самопочуттям пацієнтів (вимірюваним за шкалою ECOG) та редукцією дозування показав наявність від'ємних кореляцій на декількох курсах НАХТ. Статистично значущі кореляції були виявлені на 4-му курсі ($r_s = -0,206$, $p = 0,027$), 6-му курсі ($r_s = -0,285$, $p = 0,0034$) і 7-му курсі ($r_s = -0,287$, $p = 0,022$), що свідчить про значущий зв'язок між покращенням самопочуття пацієнтів та зниженням необхідності у редукції дозування. Інші курси показали від'ємні кореляції, але без статистичної значущості:

3-й курс ($rs=-0,159$, $p=0,091$) і 5-й курс ($rs=-0,173$, $p=0,079$). Ці висновки підкреслюють важливість адаптації лікування на основі оцінки фізичного стану пацієнтів, адже покращення в їх загального стану та превентивна корекція НЯ може зменшити потребу в зниженні розрахункових доз, а відповідно й зменшити результативність проведеного лікування.

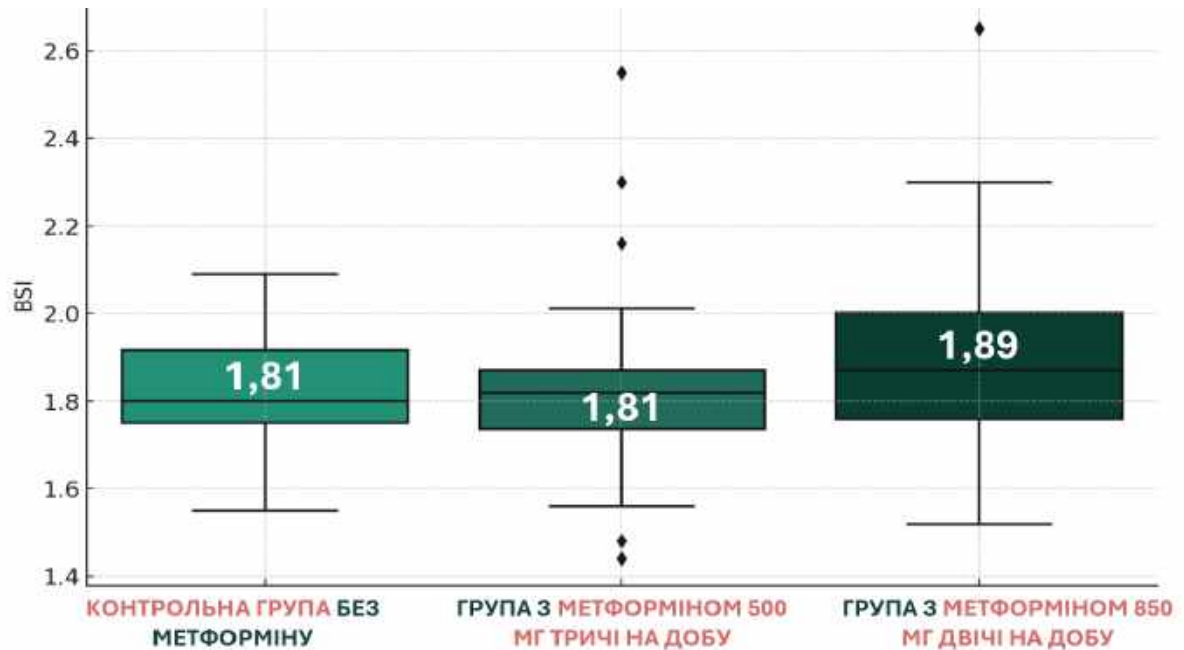


Рис. 3.1. Середній розподіл площі поверхні тіла в групах дослідження.

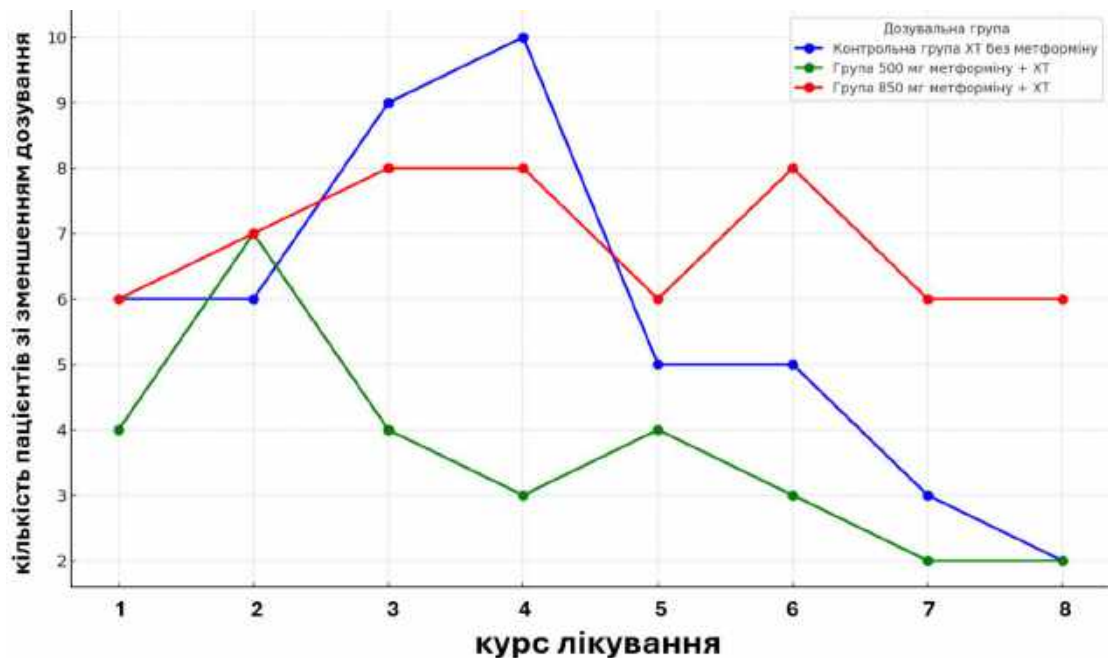


Рис. 3.2. Динаміка кількості хворих із редуцією дозування цитостатиків в групах дослідження протягом всього курсу НАХТ.

3.1.1. Зв'язок гістологічних та імуногістохімічних показників

Важливим фактором для визначення первинної тактики лікування є визначення рецепторного статусу пухлини та класифікація її за імуногістохімічними варіантами. Серед дослідницьких груп підтипи за Санкт-Галленською класифікацією, що згадувалась раніше, склали (рис. 3.3):

- 1) Люмінальний-В Her-2/neu негативний: в 1 групі - 38,81 % (n=19), в другій - 40,54 % (n=15), та в третій - 64,15 % (n=34).
- 2) Люмінальний-В Her-2/neu позитивний: 26,5 % (n=13), 16,22 % (n=6), та 3,77 % (n=2) відповідно до вищезазначених груп.
- 3) Her-2/neu позитивний: 10,2 % (n=5), 10,81 % (n=4) та 11,32 % (n=6) відповідно.
- 4) Потрійно-негативний РМЗ: 24,49 % (n=12), 32,43 % (n=12) та 20,76 % (n=11) відповідно.

Пацієнти з люмінальним А РМЗ в дослідження не включалися.

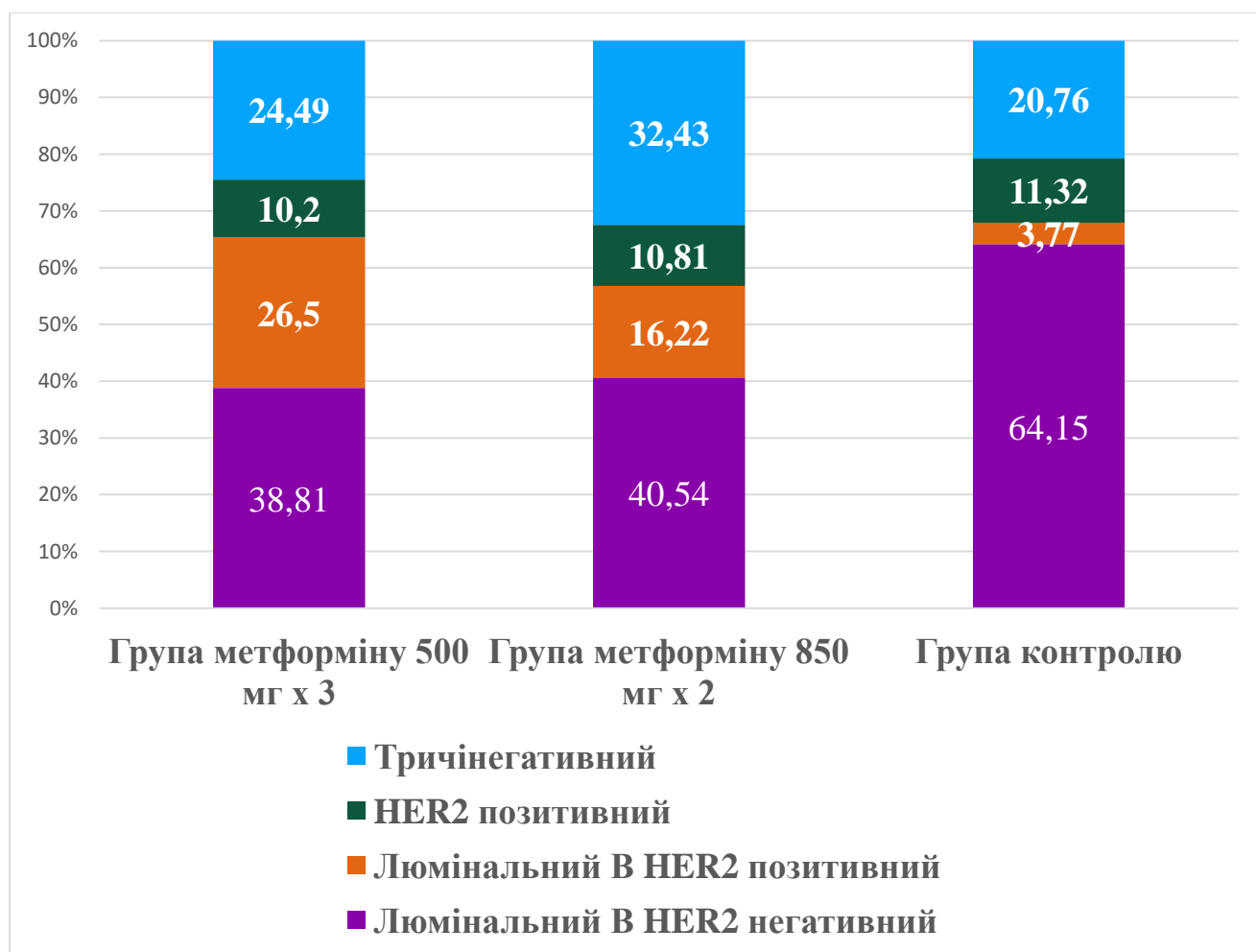


Рис. 3.3. Розподіл хворих за імуногістохімічним статусом в групах дослідження.

Визначення взаємозв'язку між морфологічними характеристиками пухлини має прогностичне значення для розуміння перебігу захворювання (таб. 3.1).. Кореляційним аналізом за Спірманом визначено взаємозв'язок між рівнями імуногістохімічних маркерів та диференціювання пухлини у загальній групі дослідження до початку лікування. Представлений кореляційний аналіз демонструє статистично значущі взаємозв'язки між різними маркерами, такими як EP та PR, Her-2/neu, Ki-67, Cyclin D1, та AP (рис. 3.4, 3.5, 3.6). Особливо помітна сильна кореляція між рівнями EP та PR, що підтверджує їх спільну роль у регулюванні росту пухлини, ґрунтуючись на її гормональній стимуляції .

Cyclin D1 та андрогенові рецептори були додатковими показниками, що вивчалися у роботі, в тому числі для створення математичної моделі передбачення результатів лікування та досягнення ПМВ. Рівні вираженості Ki-67 є більш однорідними в порівнянні з Cyclin D1 та андрогеновими рецепторами, які показують більшу розкиданість і потенційну асиметрію в даних. Також помітно, що в деяких випадках стандартні відхилення медіан значно вищі, що може вказувати на меншу точність оцінки медіани в цих групах.

Cyclin D1 є білком, який регулює клітинний цикл, зокрема фазу G1. Високий рівень цього показника часто спостерігається в пухлинах, та вказує на активну проліферацію клітин, а Ki-67, з іншого боку, є ядерним білком, який виражається тільки в активно проліферуючих клітинах. Тому високий рівень Ki-67 також свідчить про швидку клітинну проліферацію. Окремо було визначено проліферативний потенціал пухлин та залежність між маркером Cyclin D1 та Ki-67 тільки в тих випадках, коли показник імуногістохімічних маркерів не дорівнювали "0 %" (n=85). Кореляція Спірмена склала $r=-0,45$ ($p < 0,05$), що вказує на помірний негативний зв'язок між рівнями Ki-67 та Cyclin D1. Це значить, що при збільшенні одного показника інший має тенденцію зменшуватись, хоча обидва показника вказують на проліферативну здатність пухлинної клітини. Графічне відображення залежності на рис. 3.6 підтверджує негативний зв'язок, демонструючи, що вищі значення Ki-67 часто супроводжуються нижчими значеннями Cyclin D1.

Таблиця 3.1

Розподіл ступеню диференціювання пухлини та експресії основних імуногістохімічних маркерів в генеральній сукупності та окремих групах.

| ІГХ маркер | загальна вибірка (n=139) | група без використання метформіну (n=53) | група (метформін 500 мг х 3 р/д) (n=49) | Група (метформін 850 мг х 2 р/д) (n=37) |
|-------------------|--|---|--|--|
| G | 2,50 (95 % ДІ 2,41 до 2,58) | 2,51 (95 % ДІ 2,37 до 2,65) | 2,49 (95 % ДІ 2,34 до 2,63) | 2,49 (95 % ДІ 2,32 до 2,66) |
| ER | 41,72 (95 % ДІ 35,31-48,13) | 48,21 (95 % ДІ 37,42 до 58,99) | 40,65 (95 % ДІ 29,72 до 51,59) | 33,84 (95 % ДІ 21,70 до 45,98) |
| PR | 28,87 (95 % ДІ 23,61 до 34,13) | 33,06 (95 % ДІ 24,05 до 42,06) | 32,94 (95 % ДІ 23,21 до 42,67) | 17,49 (95 % ДІ 9,92 до 25,05) |
| Her-2/neu | 0,90 (95 % ДІ 0,70 до 1,10) | 0,68 (95 % ДІ 0,38 до 0,97) | 1,10 (95 % ДІ 0,73 до 1,47) | 0,95 (95 % ДІ 0,56 до 1,33) |
| Ki-67 | 43,32 (95 % ДІ 40,34 до 46,30) | 41,51 (95 % ДІ 36,54 до 46,48) | 46,63 (95 % ДІ 41,79 до 51,48) | 41,54 (95 % ДІ 35,40 до 47,68) |
| Cyclin D1 | 26,45 (95 % ДІ 21,33 до 31,56) | 29,58 (95 % ДІ 20,06 до 39,11) | 24,22 (95 % ДІ 16,81 до 31,64) | 24,89 (95 % ДІ 14,71 до 35,07) |
| AR | 31,50 (95 % ДІ 25,12 до 37,87) | 32,19 (95 % ДІ 21,78 до 42,60) | 30,18 (95 % ДІ 19,28 до 41,09) | 32,24 (95 % ДІ 19,10 до 45,39) |

В кореляційному аналізі Спірмена між рівнем Кі-67 та диференціюванням пухлини у загальній вибірці (всі хворі у дослідженні) кореляційний зв'язок склав 0,3 при ($p < 0,001$). У зв'язку з цим, ці маркери часто досліджують разом, оскільки їх спільне використання може допомогти в оцінці агресивності пухлини.

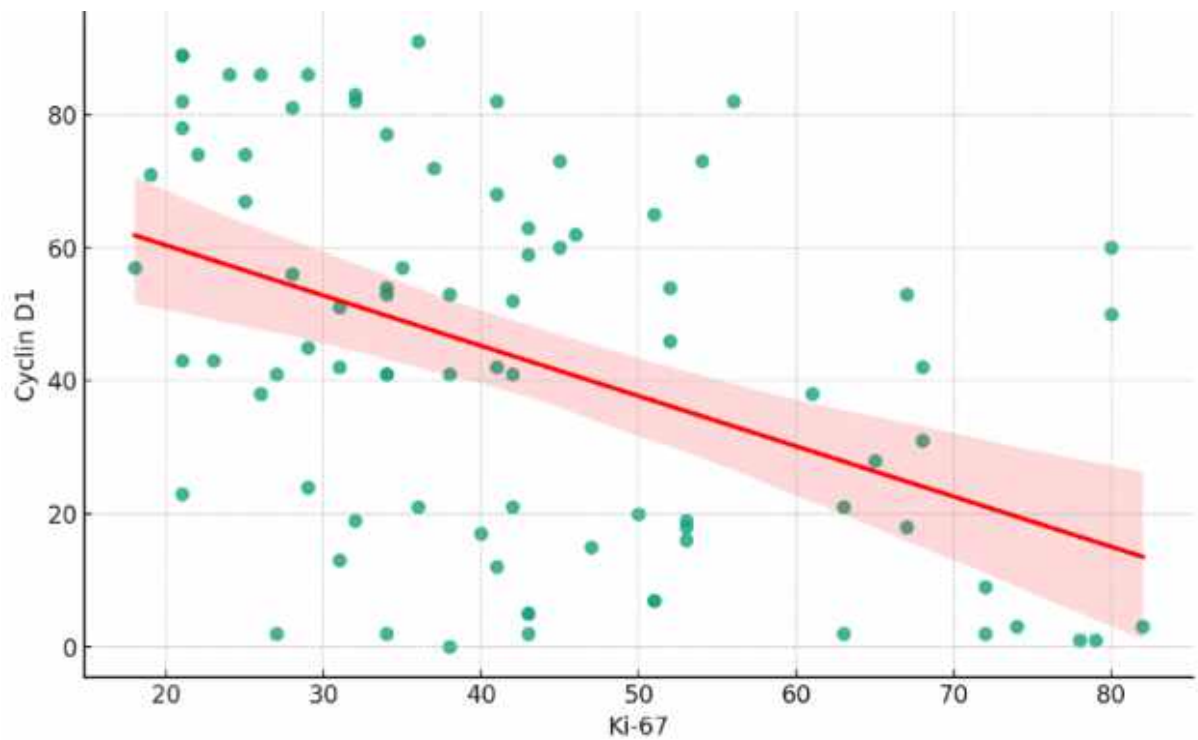


Рис. 3.4. Діаграма розсіювання Кі-67 та Cyclin D1 в групі дослідження з виключенням нульового показника Cyclin D1.

Таблиця 3.2

Кореляційний зв'язок між гістологічними та імуногістохімічними ознаками пухлин пацієнтів у дослідженні до початку лікування (примітка: позначка «*» вказує на значення $p > 0,05$).

| | G | ER | PR | Her-2/neu | Ki-67 | Cyclin D1 | AR |
|------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| G | | r=-0,20 (p < 0,05) | r=-0,23 (p < 0,01) | r=0,17 (p < 0,05) | r=0,30 (p < 0,001) | r=-0,03 * | r=-0,07 * |
| ER | r=-0,20 (p < 0,05) | | r=0,75 (p < 0,001) | r=-0,10 * | r=-0,32 (p < 0,001) | r=0,39 (p < 0,001) | r=0,29 (p < 0,001) |
| PR | r=-0,23 (p < 0,05) | r=0,75 (p < 0,001) | | r=-0,10 * | r=-0,29 (p < 0,001) | r=0,19 (p < 0,05) | r=0,15 (p=0,08) |
| Her-2/neu | r=0,17 (p < 0,05) | r=-0,10 * | r=-0,10 * | | r=-0,00 * | r=0,09 * | r=0,06 * |
| Ki-67 | r=0,30 (p < 0,001) | r=-0,32 (p < 0,001) | r=-0,29 (p < 0,001) | r=-0,00 * | | r=-0,28 (p < 0,001) | r=-0,23 (p < 0,01) |
| Cyclin D1 | r=-0,03 * | r=0,39 (p < 0,001) | r=0,19 (p < 0,05) | r=0,09 * | r=-0,28 (p < 0,001) | | r=0,68 (p < 0,001) |
| AR | r=-0,07 * | r=0,29 (p < 0,001) | r=0,15 (p=0,08) | r=0,06 * | r=-0,23 (p < 0,01) | r=0,68 (p < 0,001) | |

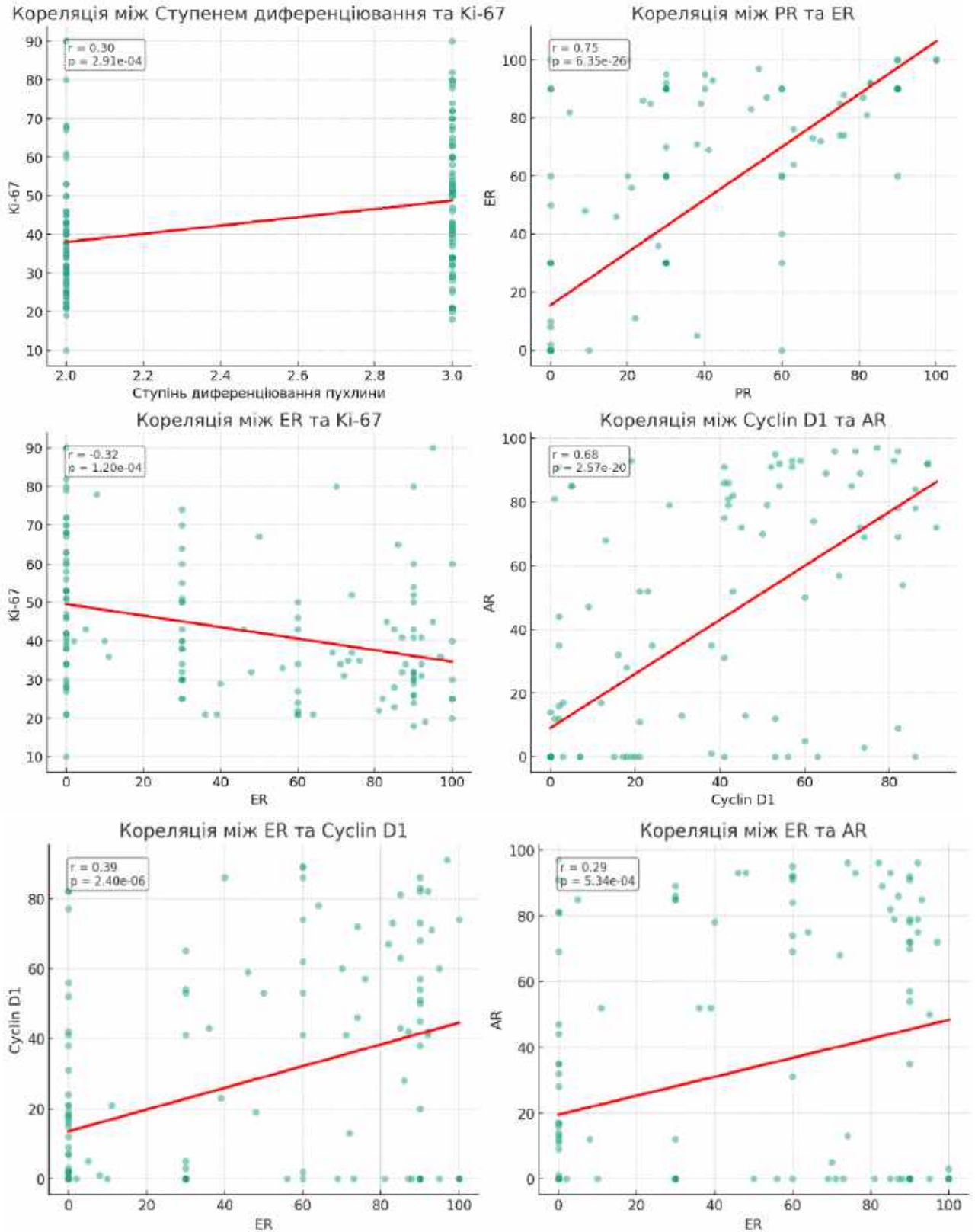


Рис. 3.5. Кореляційний аналіз за Спірменом між експресією імуногістохімічних маркерів.

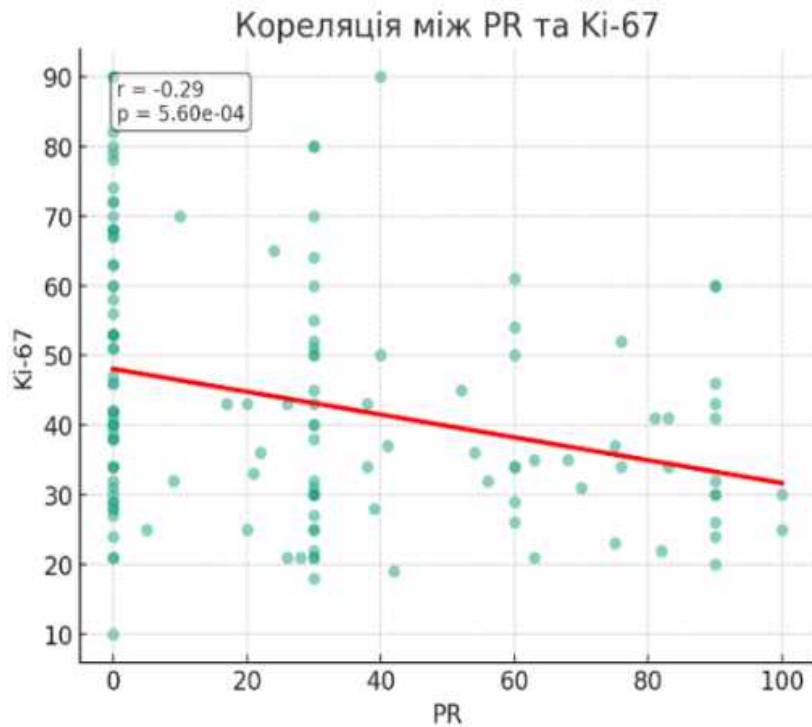


Рис. 3.6. Кореляційний аналізу між експресією PR та Ki-67.

Визначення доцільності та перспективності додавання метформіну до стандартного цитостатичного передопераційного лікування є основним питанням дослідження. Для оцінки результативності його додавання, хворих було рандомізовано на 2 групи, контрольна (n=53), та загальна група дослідження (n=86). Враховуючи, що визначення патоморфозу за Г.О. Лавниковою передбачає ступені від 0 (пухлина без терапевтичного ушкодження) до 4 (повна морфологічна відповідь), в статистичному аналізі застосовано середньо-арифметичний показник патоморфозу з точністю до сотих. В групі дослідження показник склав 3,22 ст. (95 % ДІ 2,99-3,45), в контрольній - 2,38 ст. (95 % ДІ 2,07-2,69), ($\chi^2=20,056$, $p=0.00049$) (рис. 3.7). Група, що використовує метформін, має вищі середні значення (рис. 3.10), що може свідчити про більш виражений позитивний вплив на патоморфоз. При аналізі з диференціацією за дозуванням метформіну ($\chi^2=20,056$, $p=0,00049$) (рис. 3.8), перша група дослідження має середній патоморфоз 3,39 (95 % ДІ 3,11-3,67), а друга група дослідження 3,0 (95 % ДІ 2,64-3,36). Частота досягнення повної патологічної відповіді в групах дослідження була значно вище ніж в контрольній групі.

Проведений тест Манна-Уїтні вказує на статистично значущу різницю в результатах між групами дослідження: група контролю та перша група дослідження ($p < 0,001$) і другою групою дослідження ($p < 0,01$). Частота досягання pCR-0 (рис. 3.9) в контрольній групі склала 20.8 % , в групі з дозуванням метформіну 500 мг на 44.51 % вище ніж в контрольній групі ($\chi^2=18.937$, $p < 0,001$), а в групі з дозуванням метформіну 850 мг на 25,1 % ($\chi^2=5.33$, $p < 0,05$).

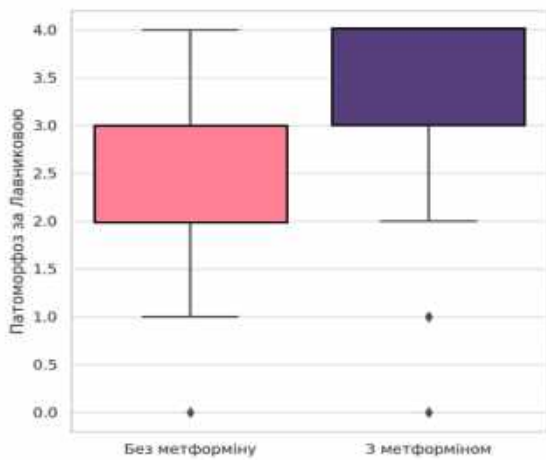


Рис. 3.7. Оцінка середнього ступеню патоморфозу залежно від використання метформіну.

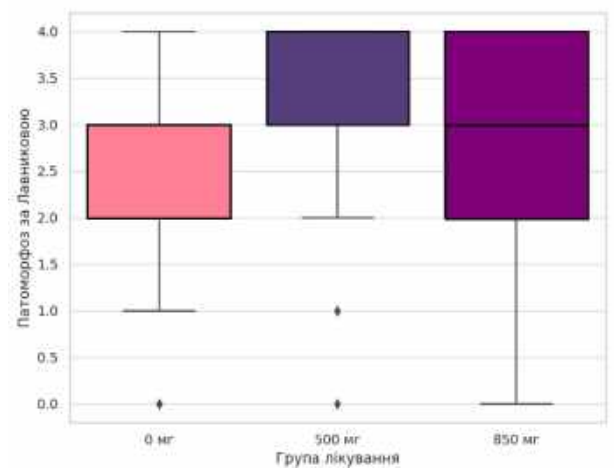


Рис. 3.8. Оцінка середнього ступеню патоморфозу залежно від дозування метформіну



Рис. 3.9. Відсоток досягнення повної патологічної відповіді (pCR) у різних групах дослідження (розподіл за імуногістохімічними підтипами $\chi^2=14,63$, $p < 0,002$).

Кореляція Спірмена між дозуванням метформіну та патоморфозом за Г.О. Лавниковою (рис. 3.10) становить 0.27 ($p < 0.05$), що вказує на наявність слабого, позитивного, монотонного зв'язку між цими параметрами. При обчисленні кореляційного зв'язку за Спірменом (Рис. 3.11) між патоморфозом пухлини та фактом використання метформіна, без врахування дозування, показник склав 0,37 ($p < 0.0001$).

Для визначення залежності між терапевтичним пошкодження пухлини та використанням метформіну було проведено логістичну регресію (Рис. 3.12). Це дозволяє оцінити прогнози та вплив використання метформіну на патоморфоз у більш загальних умовах. Перш за все, визначено поріг для патоморфозу та створено бінарну залежну змінну. Поріг для високого патоморфозу встановлено на рівні 3. Змінна "Високий патоморфоз" встановлена як 1, якщо показник патоморфозу більший за 3, і як 0, якщо він менший або дорівнює 3. За результатами обчислення константи (const) коефіцієнт становить -1.34 (контрольна група група). При використанні метформіну коефіцієнт становить 1.62. Це означає, що шанси отримання більш високого ступеню патоморфозу збільшуються при додаванні до НАХТ досліджуваного ЛЗ ($p < 0.001$).

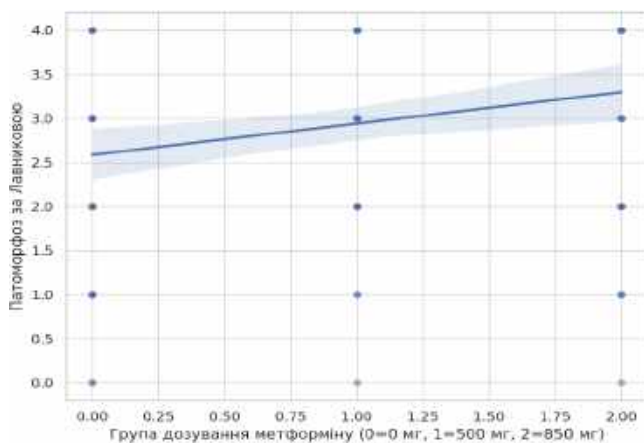


Рис. 3.10. Кореляційний зв'язок між використанням метформіну та ступенем патоморфозу за Г.О. Лавниковою з врахуванням дозування

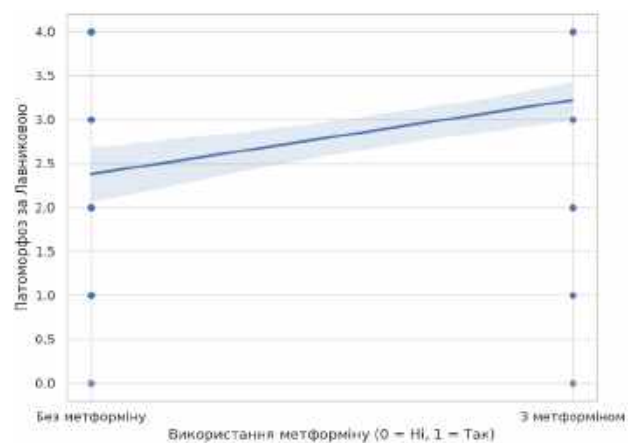


Рис. 3.11. Кореляційний зв'язок між використанням метформіну та ступенем патоморфозу за Г.О. Лавниковою без врахування дозування.

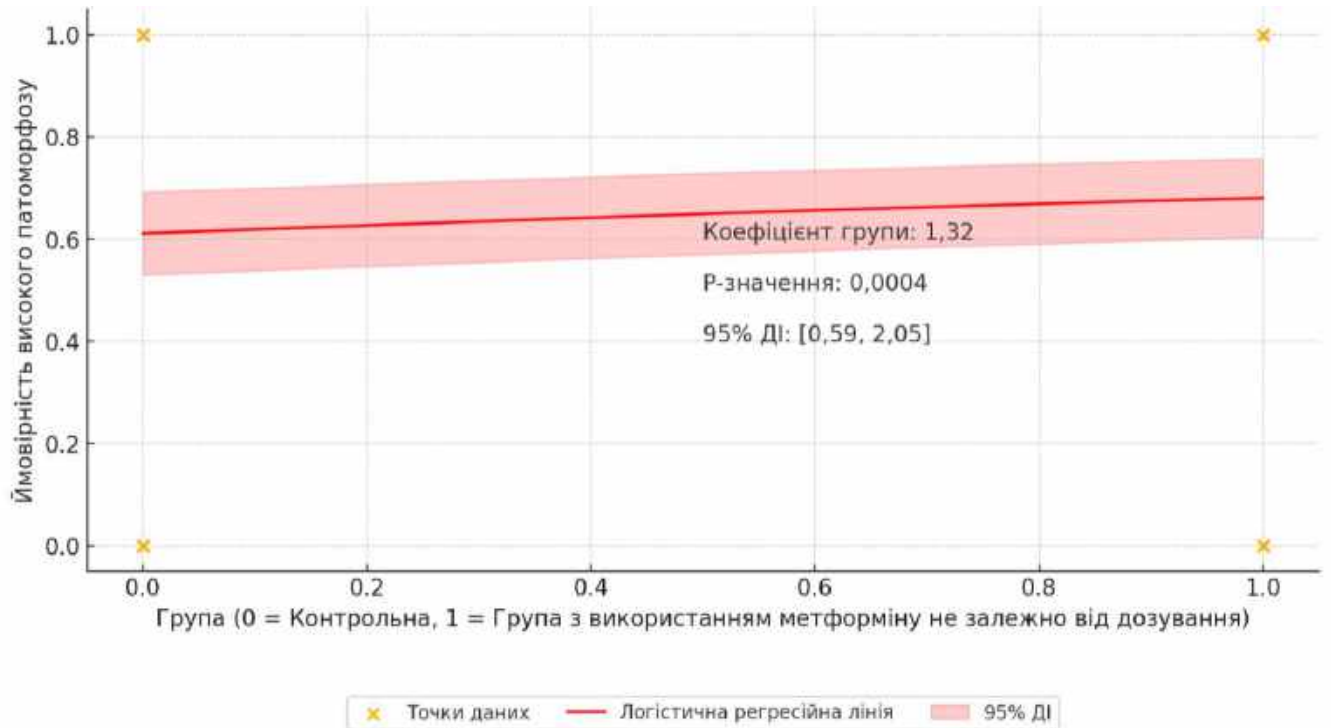


Рис. 3.12. Логістична регресія ймовірності більш високого патоморфозу в залежності від використання метформіну.

Для оцінки ефективності додавання метформіну проаналізовано рівні патоморфозу за Г.О. Лавниковою для кожного підтипу РМЗ у трьох групах дослідження з використанням теплової мапи (рис. 3.13). Для люмінального-В Her-2/neu негативного найвищий показник в групі з досліджуваним ЛЗ в дозуванні 500 мг (3.5 ст.), у групі без метформіну (1.938 ст.), що є найнижчим, а у групі з метформіном 850 мг проміжним (2.3 ст.). При аналізі тільки люмінального-В Her-2/neu позитивного показники в групах з метформіном 500 мг (3 ст.) та 850 мг (3.333 ст.) вищі, ніж у групі без метформіну. Для Her-2/neu позитивного найвищий показник у групі з метформіном 850 мг (4 ст патоморфозу), група з метформіном 500 мг (3.6 ст.), і найменше - без метформіну (3.167 ст.). А серед частот досягнення pCR серед різних імуногістохімічних підтипів найбільш помітна різниця при люмінальному-В, HER2 негативному РМЗ, що склала 8,6 % в контрольній групі проти 57,9 % та 20 % відповідно в першій та другій групі дослідження (рис. 3.14). При порівняння груп дослідження за критерієм хі-квадрат між контрольною та

першою групою дослідження (500 мг метформіну) різниця склала 49,3 % ($\chi^2 = 12,681$, $p = 0,00037$), що вказує на значущу різницю між групами в досяганні. Але, при порівнянні контрольної та другої групи дослідження (850 мг метформіну) не виявлено значної статистичної різниці, а різниця склала 11,4 % ($\chi^2=0,393$, $p=0,531$), та при порівнянні груп дослідження між собою різниця складала 37,9 % ($\chi^2 = 3,528$ при $p = 0,0603$), що свідчить про тенденцію до різниці, але без статистичною значимості.



Рис. 3.13. Теплова мапа із визначенням середнього ступеню патоморфозу за Г.О. Лавниковою серед різних імуногістохімічних підтипів РМЗ та груп дозування метформіну.

При подальших статистичних розрахунках з використанням двухфакторного ANOVA аналізу між групою дослідження, схемою хіміотерапії та патоморфозом за Г.О. Лавниковою (фактор відгуку), що є первинною контрольною точкою у дослідженні, виявлено статистичну різницю у відповіді при порівнянні протоколу

4АС+4Т проти протоколу 4АС+4ТН, та виявлено значну статистичну різницю в середніх -0.8286 ($p=0.0002$ за Фішером LSD). Це означає, що додавання трастузумабу істотно покращує результати порівняно з тією ж схемою без таргетного препарату, що показують і інші дослідження. Виявлено вагому статистичну різницю між протоколом 4АС+4Т та протоколом 6ТСН на користь останнього в 0.7750 ($p=0.0017$ за Фішером LSD) в патоморфозі за Г.О. Лавниковою, що також демонструє користь від додавання трастузумабу.

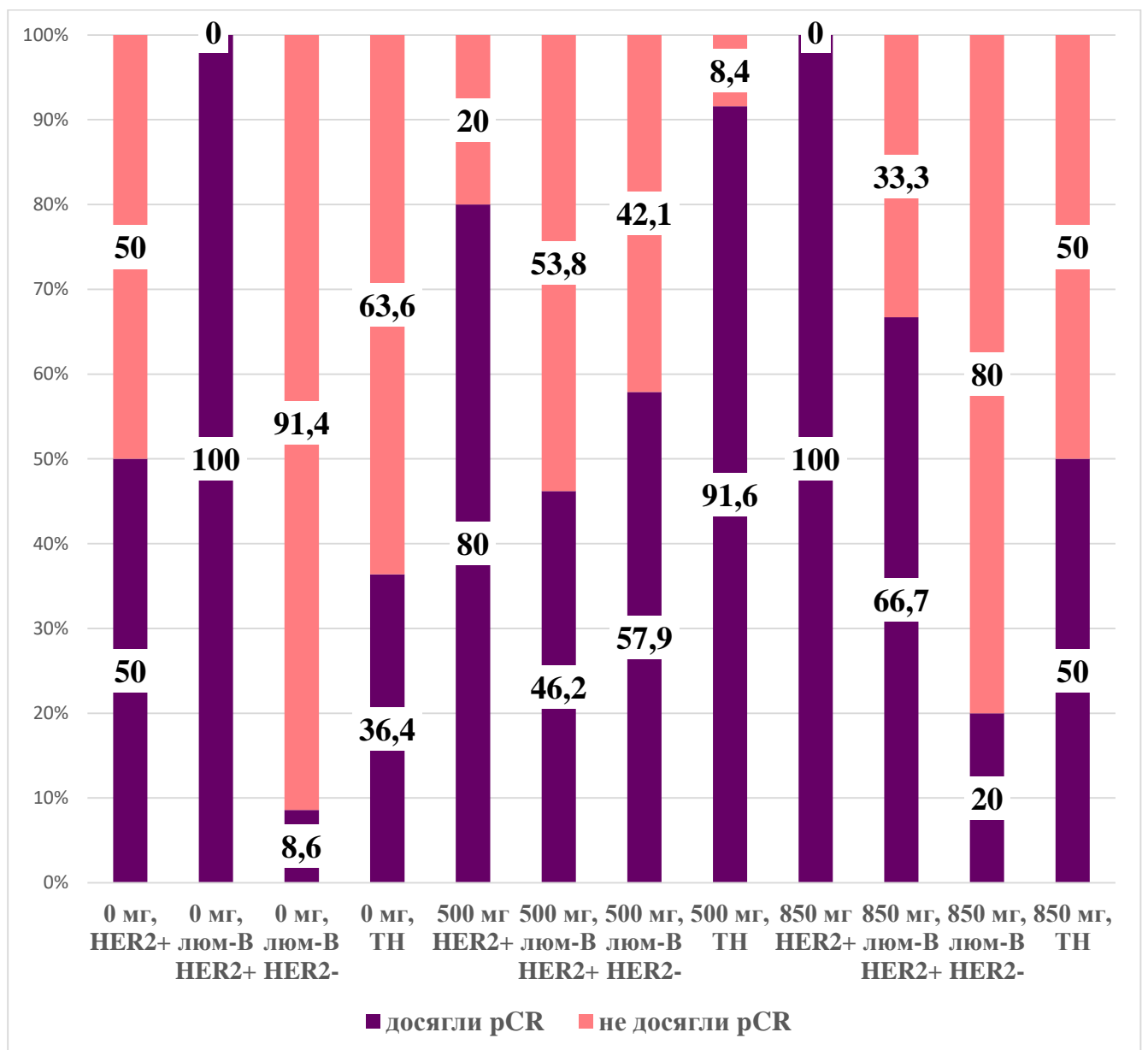


Рис. 3.14. Аналіз досягнення патологічної повної відповіді (pCR) залежно від дозування метформіну та імуногістохімічних підтипів у пацієнтів.

При виключенні з розрахунку хворих, що отримували протоколи лікування з додаванням таргетної терапії (трастузумабу), кількість не «Her-2/neu позитивних» хворих склала 101, що є 72,66 % від загальної сукупності. Для дослідження перспективності додавання метформіну без викривлення результатів таргетною терапією, ці хворі були розподілені на 12 підгруп (таб. 3.3). Основними принципами поділу стали первинна рандомізація за групою дослідження (контрольна група, перша група дослідження та друга група дослідження), імуногістохімічний підтип пухлини та протокол хіміотерапії. При перевірці на нормальність розподілення за критерієм Шапіро-Вілка нульова гіпотеза про нормальність розподілення не прийнята ($p < 0,05$), тому для подальшого статистичного аналізу обрано тест Краскела-Валліса на комбінованій змінній. Було виявлено статистично значущу відмінність у терапевтичному ушкодженні (досягнення pCR), а за результатами показник Kruskal H = 32,71 ($p < 0,001$) підтверджує значущі відмінності в патоморфозі між різними підгрупами, що аналізувалися. Таким чином групи, що отримували 500 мг метформіну при ТН РМЗ (незалежно від протоколу), показали найвищі результати в досягненні повного патоморфозу. Це може вказувати на те, що додавання метформіну при цьому імунобіологічному підтипі є ефективнішим у цьому дослідженні. Висока ефективність спостерігається також у підгрупі гормонозалежного (люмінального-В) РМЗ при дозуванні метформіну 500 мг, та протоколі 6ТС. Найбільш виражені переваги дозування метформіну в 850 мг були визначені при ТН РМЗ та в тому ж самому безантрацикліновому протоколі лікування (6ТС) (рис. 3.15). Kruskal-Wallis H-test має однаковий результат для всіх груп, що свідчить про значні відмінності між деякими групами загалом. Однак, для точнішого аналізу потрібно триваліше дослідження із збільшенням кількості хворих у групах лікування, в яких інтегрується метформін.

В порівнянні відповіді між контрольною групою та першою групою дослідження є значна різниця в середніх -1,0104 ст. патоморфозу за Г.О. Лавниковою ($p < 0,0001$ за критерієм Фішера LSD), що свідчить про те, що

додавання метформіну має значний вплив на терапевтичне пошкодження пухлинних клітин. При порівнянні патоморфозу в контрольній та другій групі дослідження різниця в середніх 0,6226 (ступінь патоморфозу за Г.О. Лавниковою) на користь досліджуваної ($p=0,0008$ за критерієм Фішера LSD) що підтверджує доцільність використання метформіну й у дозуванні 850 мг двічі на день.

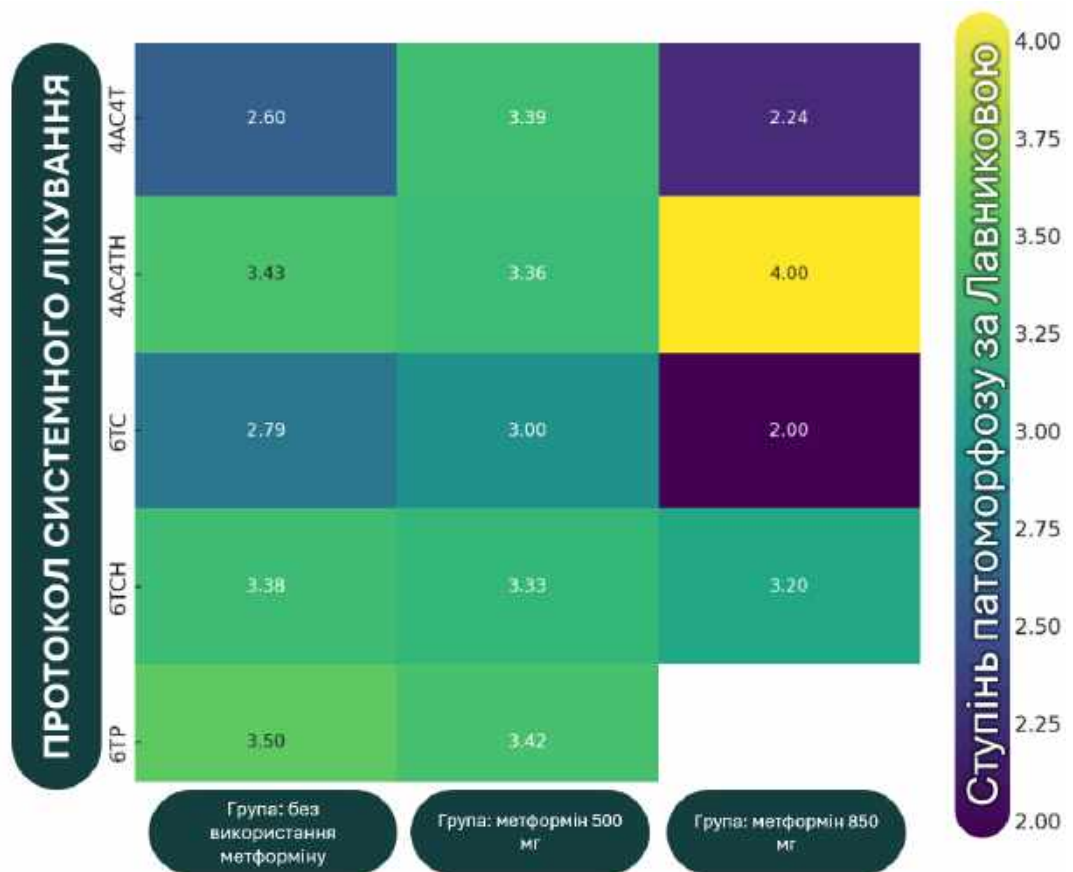


Рис. 3.15. Теплова мапа середнього ступеню патоморфозу в групах дослідження в залежності від схеми НАХТ.

Для схеми лікування «4AC4T» було встановлено, що різниця між контрольною групою та першою група дослідження статистично значуща з різницею в середніх 1,1767 на користь останньої ($p=0,0001$ критерієм за Фішера LSD). У протоколі 6TC статистично значущі різниці між групами дослідження не були виявлені ($p > 0,05$). Для протоколів 6TP, 6TCH і 4AC4TH кількість даних може бути замала для висновків, але значущі різниці між дозуванням не були виявлені.

Зібрані дані свідчать про те, що ефективність протоколів хіміотерапії може залежати від факту додавання метформіну більше ніж від його дозування.

Найбільш виражені результати при застосуванні протоколу 4АС4ТН та дозуванням метформіну в дозі 500 мг тричі на день в підгрупі Her-2/neu залежних РМЗ. Це підкреслює важливість індивідуального підходу до лікування та необхідність подальшого дослідження для оптимізації терапевтичних стратегій із визначенням оптимальних доз та кратності прийому метформіну.

Таблиця 3.3

Оцінка медіани та частки ПМВ за різними протоколами НАХТ, серед груп дослідження з кореляційним аналізом за Крускелом-Валлісом.

| Комбінована група | Медіана | Стандартне відхилення | Середній % досягнення ПМВ | KW-Н | р-значення |
|-----------------------------------|---------|-----------------------|---------------------------|--------------|-----------------|
| 0 мг, люм-В , Протокол 4АС4Т | 0,0 | 0,25 | 6,25 % (n=16) | 32,71 | 0,001076 |
| 0 мг, люм-В , Протокол 6ТС | 0,0 | 0,34 | 12,50 % (n=16) | | |
| 0 мг, ТН РМЗ, Протокол 4АС4Т | 0,0 | 0,53 | 44,44 % (n=9) | | |
| 0 мг, ТН РМЗ, Протокол 6ТС | 0,0 | 0,00 | 0,00 % (n=2) | | |
| 500 мг, люм-В , Протокол 4АС4Т | 0,0 | 0,55 | 40,00 % (n=5) | | |
| 500 мг, люм-В , Протокол 6ТС | 1,0 | 0,50 | 64.29 % (n=14) | | |
| 500 мг, ТН РМЗ, Протокол 4АС4Т | 1,0 | 0,00 | 100.00 % (n=6) | | |
| 500 мг, ТН РМЗ, Протокол 6ТС | 1,0 | 0,41 | 83,33 % (n=6) | | |
| 850 мг, люм-В , Протокол 4АС4Т | 0,0 | 0,48 | 30,00 % (n=10) | | |
| 850 мг, люм-В, Протокол 6ТС | 0,0 | 0,52 | 33,33 % (n=6) | | |
| 850 мг, ТН РМЗ, Протокол 4АС4Т | 0,5 | 0,53 | 50,00 % (n=8) | | |
| 850 мг, ТН РМЗ, Протокол 6ТС | 1,0 | 0,58 | 66,67 % (n=3) | | |

При дослідженні загальних змін в морфологічних та імуногістохімічних показниках в групах дослідження, були виявлені значні переваги від використання метформіну. Якщо враховувати зміни, що включають досягнення ПМВ, то середній ступінь зниження диференціювання пухлини спостерігався в усіх трьох групах, а найбільш виражене зниження було у першій групі дослідження, де середній показник градації зменшився на 64,66 % ($p < 0,001$). Аналогічні зміни були в рівнях ER та PR, що знизились у всіх групах дослідження, з найбільшим зниженням у групі, що отримувала НАХТ з метформіном в дозуванні 500 мг, на 48,44 % ($p < 0,01$) та 66,87 % ($p < 0,001$) відповідно. Рівні Her-2/neu та Ki-67 також значно знизилися у всіх групах, з найбільшим змінами в тієї ж у групі на 68,18 % ($p < 0,001$) та 87,86 % ($p < 0,001$) відповідно.

На відміну від інших біомаркерів, середні рівні CyclinD1 були зі збільшення в контрольній та другій групі дослідження, а середні рівні андрогенових рецепторів збільшились тільки в контрольній групі. Це вказує на те, що стандартні хіміотерапевтичні агенти не впливають на вищезазначені маркери.

Лікування показало значно вищу ефективність в групі додаванні метформіну в дозуванні 500 мг тричі на день, що було асоційоване зі значним зниженням більшості імуногістохімічних маркерів.

Визначено залежність між зміною експресії маркерів за допомогою тесту Краскела - Уолліса: для диференціювання пухлини Н-статистика склала 13,65 ($p < 0,001$), для ER Н-статистика склала 11,80 ($p < 0,01$), для PR Н-статистика склала 6,60 ($p < 0,05$), для Her-2/neu статусу Н-статистика склала 0,095 ($p > 0,05$), для рівня Ki-67 Н-статистика склала 21,01 ($p < 0,001$), для рівня CyclinD1 Н-статистика склала 11,55 ($p < 0,01$) та для рецепторів андрогену Н-статистика склала 6,24 ($p < 0,05$).

Для більш достовірного аналізу та виключення викривлення показників досягненням ПМВ, серед тих хворих, що не досягли 4-го патоморфозу (pCR або RCB class 0) важливим питанням є визначення зміни морфологічних показників та імуногістохімічних маркерів (Рис. 3.16). В усіх трьох групах спостерігалось зниження середнього ступеню диференціювання пухлини після лікування, при

чому найбільш виражене зниження було в контрольній групі ($p < 0,001$), а найменший показник був в групі дослідження з використанням метформіну в дозуванні 850 мг двічі на добу, проте статистично незначимо ($p > 0,05$).

Окремо були проаналізовані імуногістохімічні маркери (таб. 3.4). Так, серед маркеру проліферації Ki-67 найбільше зменшення було виявлено в групі з використанням метформіну 500 мг тричі на добу та склало -25,82 %, що майже на 10 % більше ніж в інших групах ($p < 0,001$). Для Cyclin D1 найвираженіша зміна була виявлена в групі дослідження з використанням метформіну 850 мг двічі на добу +21,4 % ($p < 0,01$), а найменша в групі використання метформіну 500 мг двічі на добу +5,59 % ($p < 0,01$), що значно менше ніж в групі контролю +12,64 %. Така динаміка маркерів проліферації підтверджує більш вдалий контроль пухлини з використанням метформіну в дозуванні 500 мг тричі на добу, що також збільшує шанси на отримання ПМВ, та підтверджує судження, щодо нозокоміальної селекції більш агресивних клонів пухлин.

Серед гормональних рецепторів (естрогенові, прогестеронові та андрогенові), що зазвичай асоційовані з високодиференційованими пухлинами найбільш виражені зміни були в груді дослідження з метформіном 500 мг та контрольній групі. Так, естрогенові рецептори збільшились на 6,71 %, 7,9 % та 4,55 % відповідно до груп 500 мг, 850 мг та групи контролю ($p > 0,05$). Прогестеронові рецептори суттєво змінились в групі 500 мг метформіну, та склали -16,18 %, що значно більше ніж в групі 850 мг метформіну на $\approx 15\%$ та групі контролю $\approx 10\%$ ($p > 0,05$), а андрогенові рецептори збільшились на 17,65 %, 3,65 % та 15,76 % відповідно до 500 мг, 850 мг та НАХТ без метформіну ($p < 0,05$).

Враховуючи дані проведеного тесту розподілення показників за Шапіро-Вілком ($p < 0,05$), статистична значимість змін біологічних показників після лікування в групах дослідження прораховувалась попарним порівнянням за допомогою U-тесту Манна-Уїтні, (таб. 3.5).

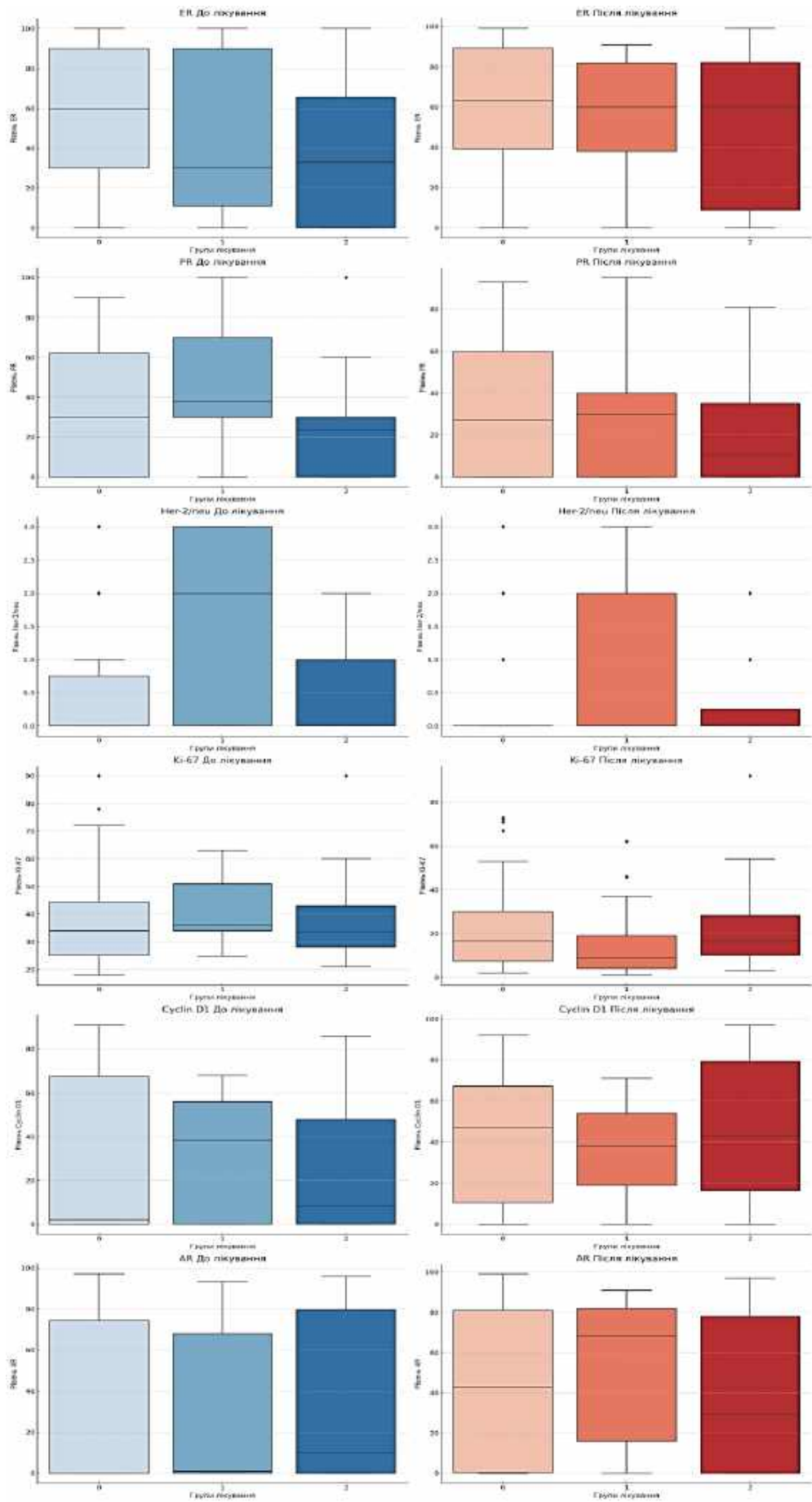


Рис. 3.16. Динаміка ІГХ маркерів в групах дослідження.

Таблиця 3.4

Зміни середніх рівнів імуногістохімічних показників в групах дослідження з t-тестом, серед тих пацієнтів, що не досягли ПМВ.

| Маркер | Середнє до лікування (95% ДІ) | Середнє після лікування (95% ДІ) | Зміна показника | Група | p-value |
|------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------|------------------|---------|
| ER | 48,65 (28,29–69,00) | 55,35 (39,93–70,78) | 6,71 | метформін 500 мг | 0,0685 |
| PR | 46,82 (29,86–63,79) | 30,65 (15,42–45,87) | -16,18 | метформін 500 мг | 0,0592 |
| Her-2/neu | 1,59 (0,88–2,29) | 1,00 (0,40–1,60) | -0,59 | метформін 500 мг | 0,0502 |
| Ki-67 | 41,65 (35,13–48,16) | 15,82 (6,98–24,67) | -25,82 | метформін 500 мг | <0,001 |
| Cyclin D1 | 31,47 (18,13–44,81) | 37,06 (26,20–47,92) | 5,59 | метформін 500 мг | 0,0037 |
| AR | 33,53 (13,87–53,19) | 51,18 (32,39–69,97) | 17,65 | метформін 500 мг | 0,0201 |
| ER | 39,60 (22,51–56,69) | 47,50 (30,07–64,93) | 7,9 | метформін 850 мг | 0,0685 |
| PR | 24,35 (12,21–36,49) | 23,25 (10,77–35,73) | -1,1 | метформін 850 мг | 0,0592 |
| Her-2/neu | 0,50 (0,22–0,78) | 0,40 (0,05–0,75) | -0,1 | метформін 850 мг | 0,0502 |
| Ki-67 | 38,50 (30,95–46,05) | 23,60 (13,47–33,73) | -14,9 | метформін 850 мг | <0,001 |
| Cyclin D1 | 26,35 (11,77–40,93) | 47,75 (32,15–63,35) | 21,4 | метформін 850 мг | 0,0037 |
| AR | 35,20 (16,33–54,07) | 38,85 (21,15–56,55) | 3,65 | метформін 850 мг | 0,0201 |
| ER | 53,64 (42,09–65,20) | 58,19 (47,36–69,02) | 4,55 | Контрольна група | 0,0685 |
| PR | 38,14 (27,70–48,59) | 31,55 (21,16–41,94) | -6,6 | Контрольна група | 0,0592 |
| Her-2/neu | 0,48 (0,19–0,76) | 0,40 (0,13–0,68) | -0,07 | Контрольна група | 0,0502 |
| Ki-67 | 38,29 (32,93–43,64) | 23,43 (16,92–29,94) | -14,86 | Контрольна група | <0,001 |
| Cyclin D1 | 29,50 (18,58–40,42) | 42,14 (33,13–51,15) | 12,64 | Контрольна група | 0,0037 |
| AR | 31,55 (19,32–43,78) | 47,31 (35,94–58,68) | 15,76 | Контрольна група | 0,0201 |

Таблиця 3.5

Результати U-тесту для кожного маркера між кожною парою груп після лікування, де статистично значущі відмінності відзначені низькими р-значеннями (менше 0.05) та виділені зеленим кольором.

| № | Маркер | Порівняння груп | U-статистика | р-значення |
|----|-----------|--------------------|--------------|------------|
| 1 | Grade | Група 0 vs Група 1 | 1804 | 0,000192 |
| 2 | Grade | Група 0 vs Група 2 | 1079 | 0,362659 |
| 3 | Grade | Група 1 vs Група 2 | 675,5 | 0,027377 |
| 4 | ER | Група 0 vs Група 1 | 1755,5 | 0,000970 |
| 5 | ER | Група 0 vs Група 2 | 1229 | 0,032449 |
| 6 | ER | Група 1 vs Група 2 | 812,5 | 0,346963 |
| 7 | PR | Група 0 vs Група 1 | 1625 | 0,012484 |
| 8 | PR | Група 0 vs Група 2 | 1136 | 0,164933 |
| 9 | PR | Група 1 vs Група 2 | 802 | 0,275859 |
| 10 | Her-2/neu | Група 0 vs Група 1 | 1301 | 0,983524 |
| 11 | Her-2/neu | Група 0 vs Група 2 | 959 | 0,795967 |
| 12 | Her-2/neu | Група 1 vs Група 2 | 885,5 | 0,786645 |
| 13 | Ki-67 | Група 0 vs Група 1 | 1969 | 0,000004 |
| 14 | Ki-67 | Група 0 vs Група 2 | 1100,5 | 0,322334 |
| 15 | Ki-67 | Група 1 vs Група 2 | 603 | 0,004508 |
| 16 | Cyclin D1 | Група 0 vs Група 1 | 1792 | 0,000508 |
| 17 | Cyclin D1 | Група 0 vs Група 2 | 1126,5 | 0,219915 |
| 18 | Cyclin D1 | Група 1 vs Група 2 | 733 | 0,094632 |
| 19 | AR | Група 0 vs Група 1 | 1627 | 0,017809 |
| 20 | AR | Група 0 vs Група 2 | 1171 | 0,098787 |
| 21 | AR | Група 1 vs Група 2 | 850,5 | 0,583343 |

Зміни маркерів проліферації Ki-67 та Cyclin D1 свідчать про більш вдалий контроль над пухлиною під час проведення НАХТ та достовірніше визначені при порівнянні контрольної та першої група дослідження (НАХТ + метформін 500 мг, тричі на день) де різниці в терапевтичному шкодженні була найбільш помітною.

При аналізі ТН РМЗ найвищий показник у групі з метформіном 850 мг (3,667), в групі метформіну 500 мг (3,125), а в групі без метформіну (2,591). Таким чином у двох імуногістохімічних підгрупах (Her-2/neu позитивний та потрійно-негативний), що отримували 850 мг метформіну, демонструють найвищі показники

патоморфозу. Проте для Lum-B, Her-2/neu позитивного РМЗ група з 850 мг метформіну дещо нижчі результати, ніж у двох інших групах дослідження. Для більш агресивних підтипів РМЗ (люмінальний-B, her-2/neu негативний та ТН РМЗ) група з меншим дозуванням метформіну (500 мг) демонструє перевагу над іншими групами дослідження. Серед всіх випадків, що закінчили лікування зі зміною імуногістохімічного підтипу пухлини (n=44, 31,65 %), в 9 випадках (6,48 %) це було пов'язано зі значною зміною ад'ювантної тактики.

3.2. Рентгенологічна відповідь

Для визначення стадії процесу використовувалась КТ навігація для визначення розмірів первинної пухлини (рис. 3.17) та ураження лімфатичних вузлів (рис. 3.18) (CT scan baseline measure). Рентгенологічний середній розмір пухлини та вторинного ураження л/в у групах при первинному вимірюванні склав 52,15 мм (95 % ДІ від 43,9 мм до 60,4 мм) в першій групі дослідження (метформін 500 мг), в другій 67,17 мм (95 % ДІ від 52,17 мм до 82,17 мм), а в контрольній групі 49,78 мм (95 % ДІ від 49,78 мм до 56,95 мм). Для проміжного рентгенологічного контролю середня відповідь за критеріями RECIST 1.1 склала: зменшення пухлини на 42,67 % (95 % ДІ від 34,12 до 51,23) в першій групі дослідження, на 39,36 % (95 % ДІ від 32,29 до 46,43) в другій групі дослідження та на 44,06 % (95 % ДІ від 34,93 до 53,18) в контрольній групі.

За фінальним вимірюванням повної радіологічної відповіді (що відповідає повній клінічній відповіді) за критеріями RECIST 1.1 досягли 13 пацієнтів в першій групі дослідження, що складає 35,14 %, 3 пацієнта в другій групі (8,1 %) та 6 (13,63 %) в контрольній групі (рис. 3.20).

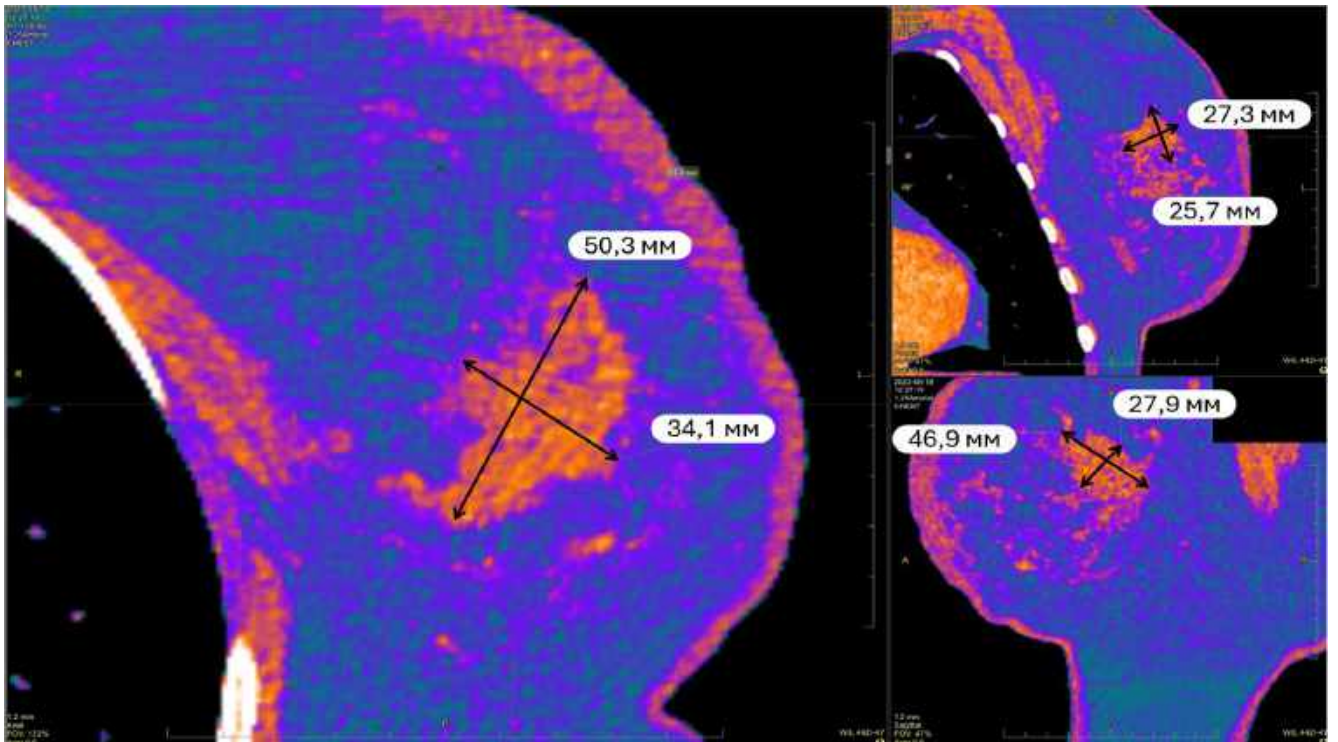


Рис. 3.17. Визначення ураження первинною пухлиною тканин МЗ та згідно критеріям RECIST 1.1, сагітальна площина, артеріальна фаза.

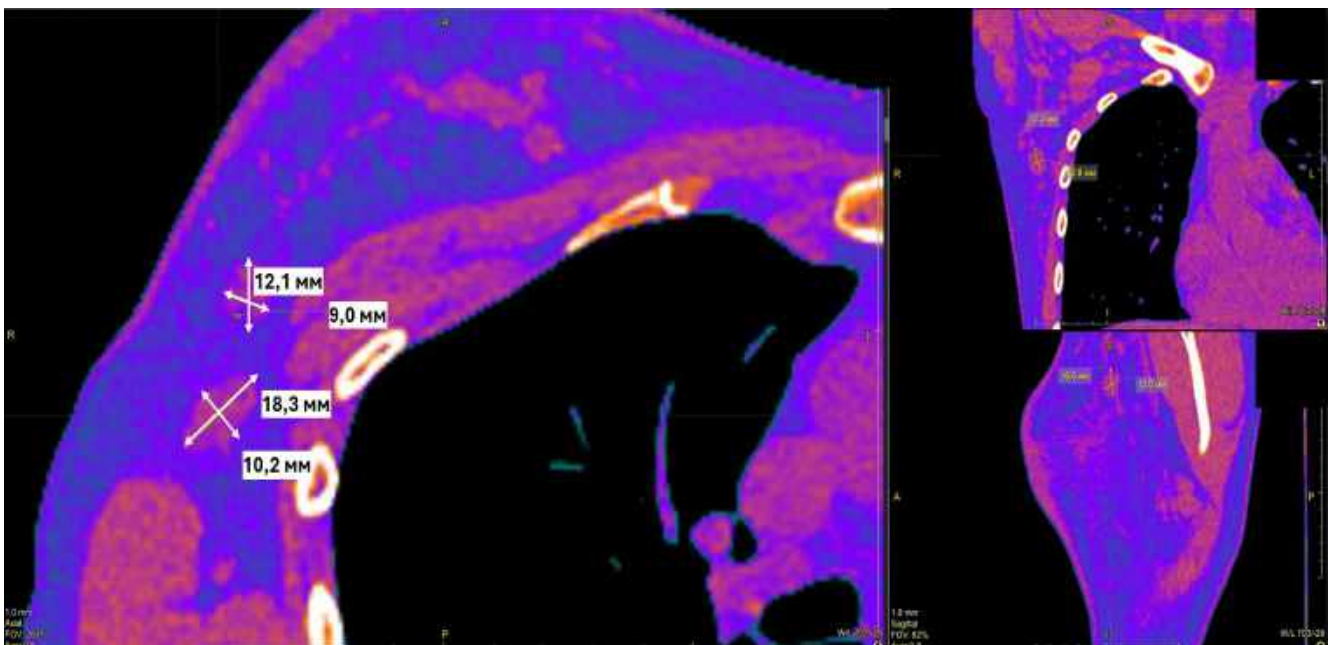


Рис. 3.18. Визначення ураження лімфатичної системи та маркування вогнищ згідно критеріям RECIST 1.1, сагітальна площина, артеріальна фаза.

Рентгенологічна прогресія, як ознака первинної резистентності пухлини в процесі лікування, була встановлена лише в одному випадку в першій контрольній групі, проте визначалась від проміжного КТ контролю (+24,6 %), а при визначенні

від первинного вимірювання сумарне збільшення становило 3,44 %, що відповідає стабілізації захворювання (рис. 3.20).

Розрахунок відповіді за RECIST 1.1 серед пацієнтів у кожній з трьох досліджуваних груп показує, що найбільша частка пацієнтів у групах мала рентгенологічну позитивну динаміку - часткову відповідь, незалежно від використання метформіну ($p > 0,05$), а середнє зменшення пухлини (рис. 3.19) склало в групі контролю на 53,91 % (95 ДІ =45,59-62,23 %), в групі дослідження з використанням метформіну 500 мг на 64,76 % (95 ДІ =53,32-73,2 %) та в групі дослідження з використанням метформіну 850 мг на 56,54 % (95 ДІ =47,53-65,55 %). Інтеграція метформіну не мала суттєвого впливу на рентгенологічну відповідь, а ні за критеріями відповіді за RECIST 1.1 ($\chi^2 = 5,83$ при $p = 0,212$), а ні у відсотковому порівнянні (KW-H=3,93, $p = 0,14$) серед пацієнтів після проведення НАХТ.

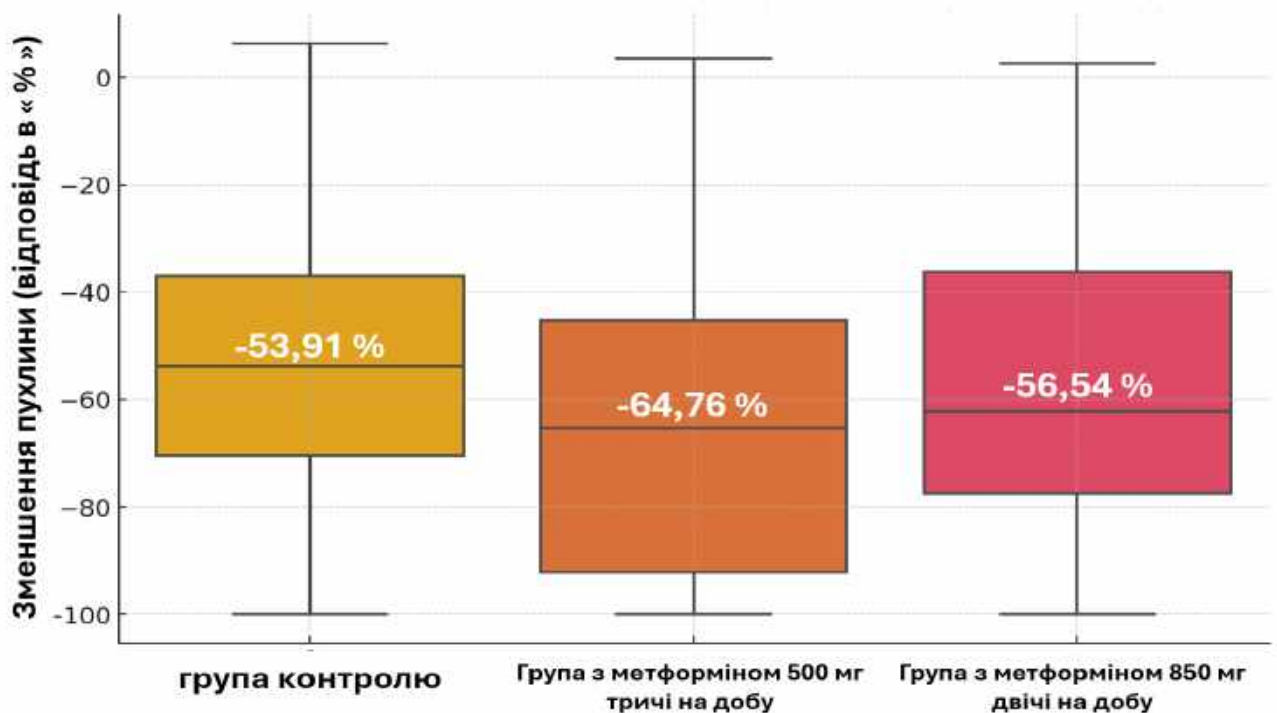


Рис. 3.19. Середній ступінь зменшення пухлини в групах дослідження після проведення лікування

Проведено статистичний аналіз взаємозалежності рентгенологічної відповіді від патоморфологічних змін в пухлині та досягнення повної морфологічної відповіді в ній. Аналіз кореляції за Спірменом між рентгенологічною відповіддю,

та морфологічною відповіддю за Г.О. Лавниковою показав значущі позитивні результати у всіх досліджуваних групах лікування. У групі контролю $r=0,401$ ($p = 0,007$), що вказує на середню позитивну кореляцію, у групі з дозою 500 мг тричі на добу $r=0,451$ ($p = 0,001$), а найвищий кореляційний коефіцієнт спостерігався у групі з дозою 850 мг двічі на добу $r=0,597$ ($p < 0.001$), що вказує на високий позитивний взаємозв'язок. Це може свідчити про те, що вищі дози лікування сприяють більшій узгодженості між рентгенологічною та морфологічною відповіддю.

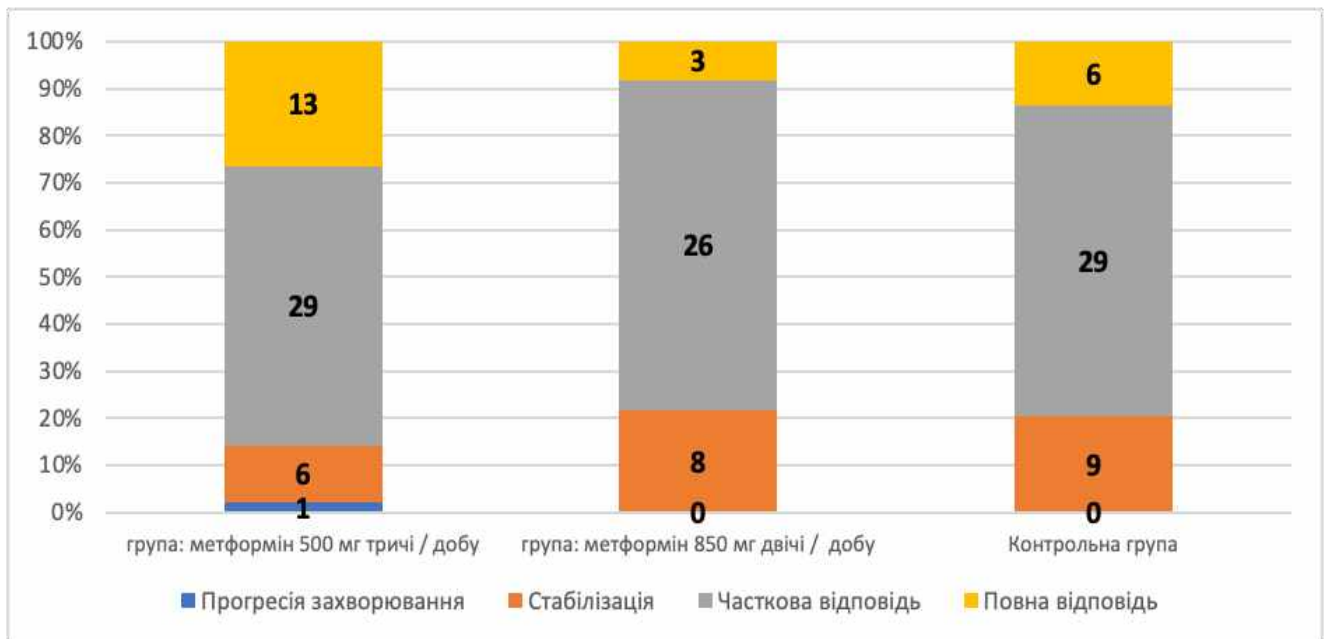


Рис. 3.20. Розподіл рентгенологічної відповіді пухлини після проведення НАХТ в різних групах дослідження.

Визначено також залежність (кореляційний аналіз за Спірменом) між рентгенологічною відповіддю та зміною статусу Кі-67 в генеральній сукупності із виключенням випадків досягнення повної морфологічної відповіді (рис. 3.21), а результати тесту становили: $r=-0,33$ (95 % ДІ $-0,526-0,093$, $p < 0,01$). Для математичного розрахунку рентгенологічної динаміки для кожного окремого випадку використовувалася формула: $a/b*100-100$, де «а» - фінальне вимірювання маркерних вогнищ, «b»- первинне вимірювання маркерних вогнищ. Для визначення динаміки маркеру Кі-67 використовувалась формула: $100-(c*100/d)$, де

«с» - вимірювання Ki-67 в післяопераційному матеріалі, а «d» - первинне вимірювання в біопсійному матеріалі.

Проведений кореляційний аналіз між первинним рівнем Cyclin D1 та фінальною рентгенологічною відповіддю вказував на слабку позитивну залежність (кореляція Спірмена 0,235 $p < 0,01$). Проте, не було виявлено достовірного зв'язку між фінальним показником змін за RECIST 1.1 та групами дослідження, а $r = -0,058$ ($p > 0,05$).

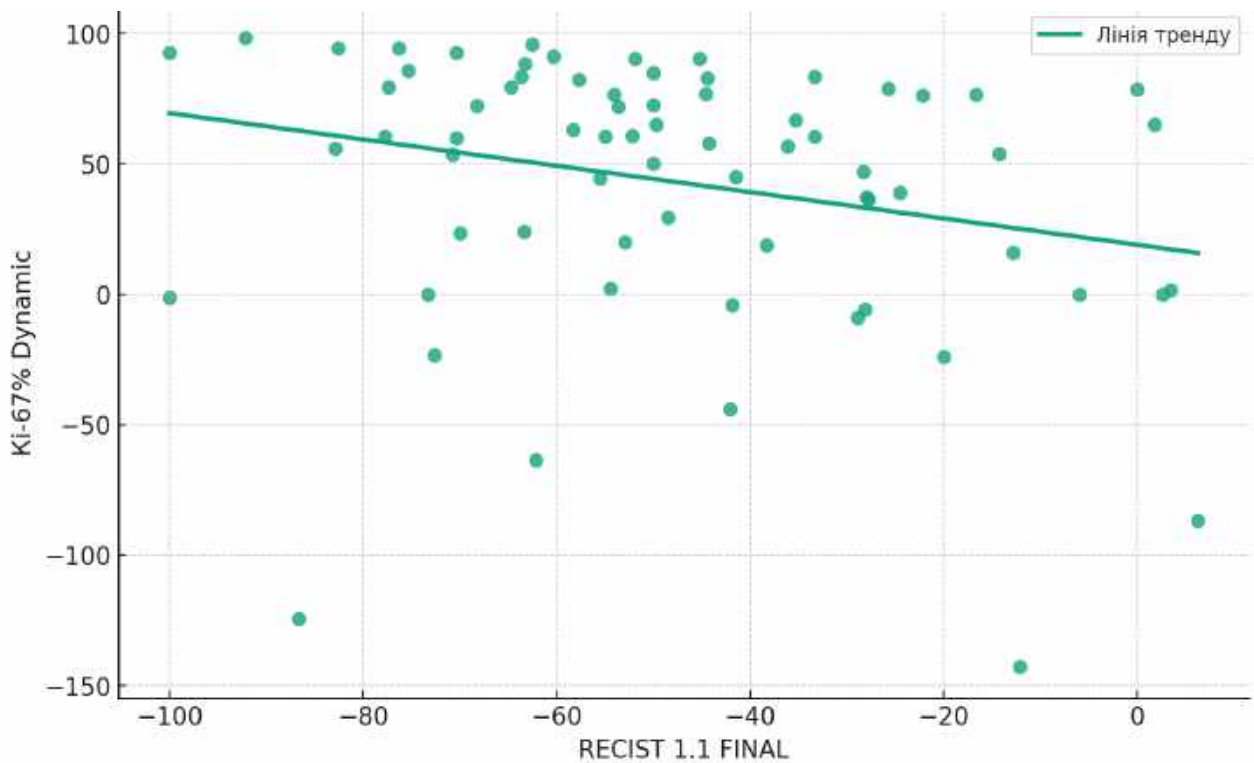


Рис. 3.21. Кореляційний аналіз Спірмена залежності Ki-67 та рентгенологічної відповіді пухлини за RECIST 1.1 (baseline/current).

Було проаналізовано зв'язок між ступенем рентгенологічної відповіді (RECIST 1.1 FINAL) та морфологічною відповіддю (Патоморфоз за Г.О.Лавниковою) в тих випадках, коли не було досягнуто 4 степеню або повної морфологічної відповіді, що є ключовим аспектом для оцінки ефективності лікування. Отримані дані свідчать про помірно від'ємну кореляцію між цими двома змінними, з кореляційним коефіцієнтом $-0,455$ ($p < 0,0001$). Враховуючи, що для розрахунку рентгенологічної відповіді використовуються визначення

від'ємним числом, то чим менший показник, тим більш виражене зменшення пухлини, що пояснює негативний коефіцієнт. Отриманий зв'язок має важливе клінічне значення, адже дозволяє зіставляти рентгенологічний з морфологічним патоморфозом, що може бути вкрай важливо при лікуванні люмінальних-В, her-2/neu негативних пухлин, коли досягнення повного морфологічного регресу пухлини рідше.

3.3. Особливості хірургічного етапу лікування

В дослідженні була визначена частота проведення органозберігаючих операції, що склала 35,85 % в групі контролю, 42,86 % в групі дослідження з метформіном 500 мг тричі на добу та 32,43 % в групі дослідження з 850 мг двічі на добу. Слід зазначити, що при додаванні метформіну не було виявлено статистичної відмінності між групами щодо зниження проведення радикальної мастектомії (KW-N=0,98, $p = 0,61$), проте на прийняття рішення щодо оперативного втручання, значний вклад мала клініко-прогностична стадія захворювання (KW-N=9,09, $p = 0,011$). Це пов'язано з тим, що для планування об'єму хірургічного втручання враховуються декілька факторів, в тому числі первинні імуногістохімічні показники. При визначенні взаємозв'язку між видом хірургічного етапу лікування та ПВМ не було виявлено статистичної різниці ($\chi^2 = 0,14$ при $p = 0,709$).

Одним з головних факторів прийняття рішення для проведення органозберігаючого або реконструктивного хірургічного втручання є оцінка рентгенологічної динаміки. Таким чином в загальній вибірці було виявлено залежність між рентгенологічною відповіддю та оперативною тактикою ($\chi^2 = 8,16$ при $p = 0,017$). Тому, перспективним стає визначення чи може це бути пов'язано з впровадженням метформіну до системного лікування РМЗ.

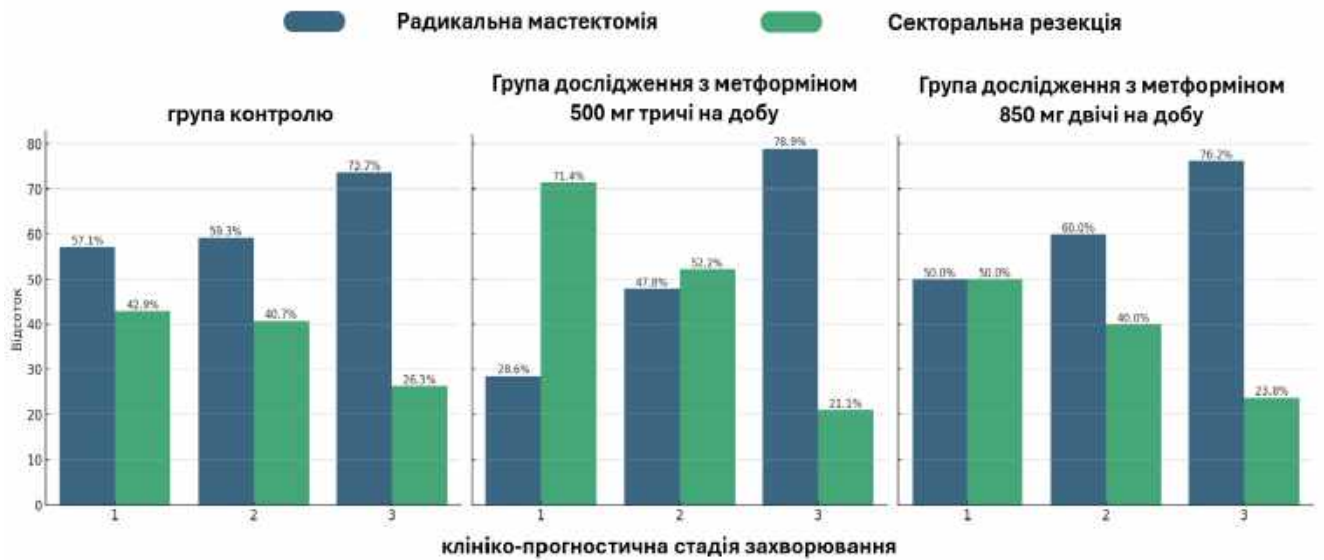


Рис. 3.22. Розподіл проведення органозберігаючих операцій та мастектомій серед груп дослідження та залежно від клініко-прогностичної стадії захворювання

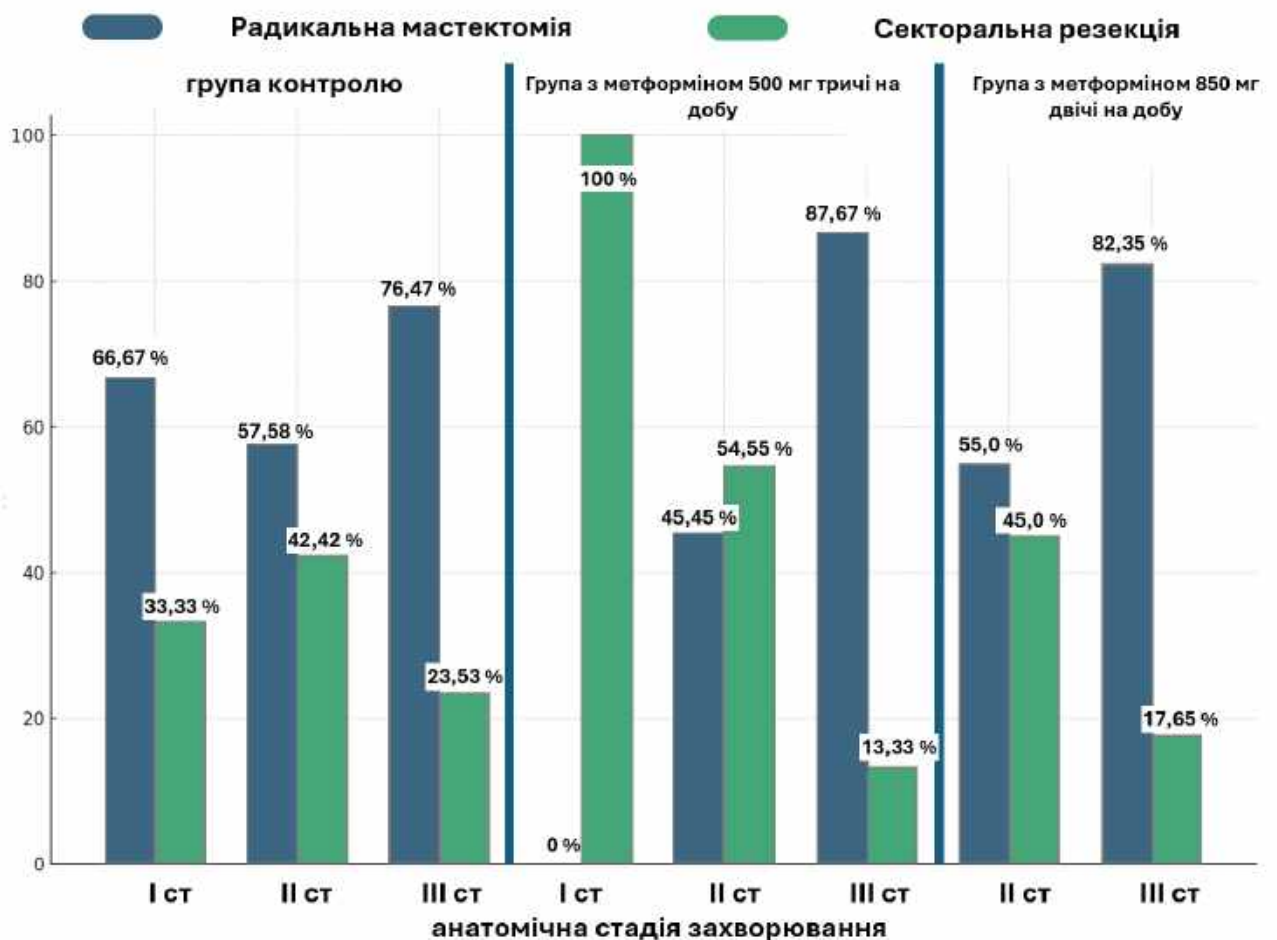


Рис. 3.23. Розподіл проведення органозберігаючих операцій та мастектомій серед груп дослідження та залежно від анатомічної стадії захворювання.

Так при розподілі хворих на групи дослідження, статистична значимість були виявлено лише в групі контролю ($\chi^2 = 8,71$ при $p = 0,013$), а в групах дослідження, незалежно від дозування метформіну не було виявлено статистичною значимості обранню хірургічної тактики від досягнення різних ступенів рентгенологічної відповіді ($p > 0,05$). Тому перспективним є подальше визначення взаємозв'язку між ступенями RICIST 1.1 та кількістю органозберігаючих операції шляхом розширення загальної вибірки. Одним з основних факторів, що впливав на об'єм операції було враховано вибір пацієнтки, який, в тому числі, спирався на подальші перспективи проведення променевої терапії.

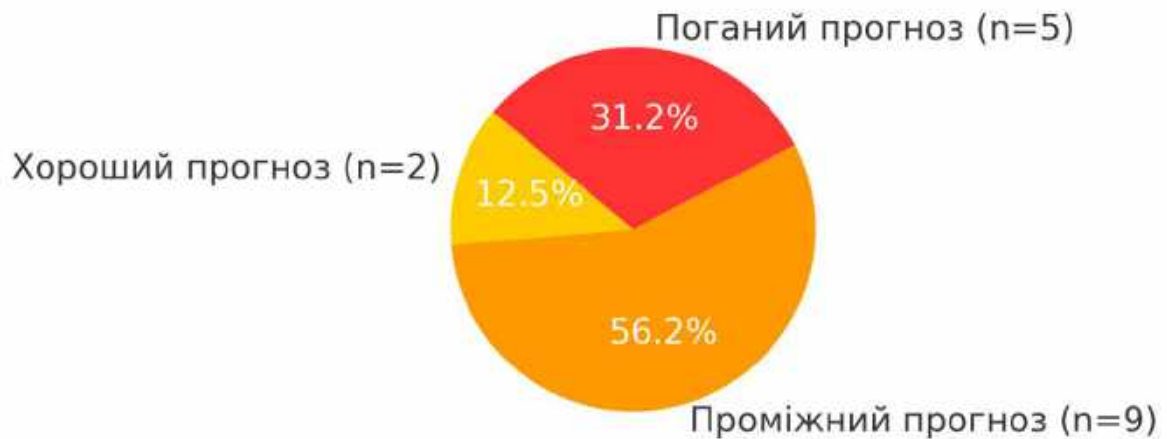
3.4. Нотінгеймський прогностичний індекс

Серед найбільш доступних та доказових параметрів або індексів прогнозу для пацієнта після НАХТ, що не досяг ПМВ, є Ноттінгемський прогностичний індекс (Nottingham Prognostic Index, NPI). Він стратифікує ризики на хороший прогноз ($NPI < 3,4$), проміжний прогноз ($3,4 \leq NPI \leq 5,4$) та поганий прогноз ($NPI > 5,4$). Так, серед всі пацієнтів, що не досягли ПМВ було прораховано цей показник (рис. 3.24).

Слід зазначити, що цей індекс враховує тільки анатомічну розповсюдженість пухлини та ступінь її диференціювання, а не здатність до проліферації. Було проведено аналіз, як цей показник пов'язаний з анатомічним та клініко-прогностичним стадіюванням до початку лікування, та чи впливає на нього інтеграція метформіну (рис. 3.25.).

Було проведено лінійний регресійний аналіз за допомогою методу найменших квадратів для виявлення залежності NPI від групи дослідження, анатомічної та клініко-прогностичної стадії. Загальна модель правильно пояснює залежність тільки в 11.4 % ($R^2=0.114$, $F=5,033$, $p < 0,01$). Рівень NPI, в контексті дослідження, не залежить від стадії захворювання, як анатомічної, так і клініко-прогностичної, а фактор інтеграції метформіну потребує подальшого дослідження ($p > 0.05$).

**група з метформіном 500 мг тричі на добу
(n=16)**



**група з метформіном 850 мг двічі на добу
(n=23)**



**контрольна група
(n=42)**

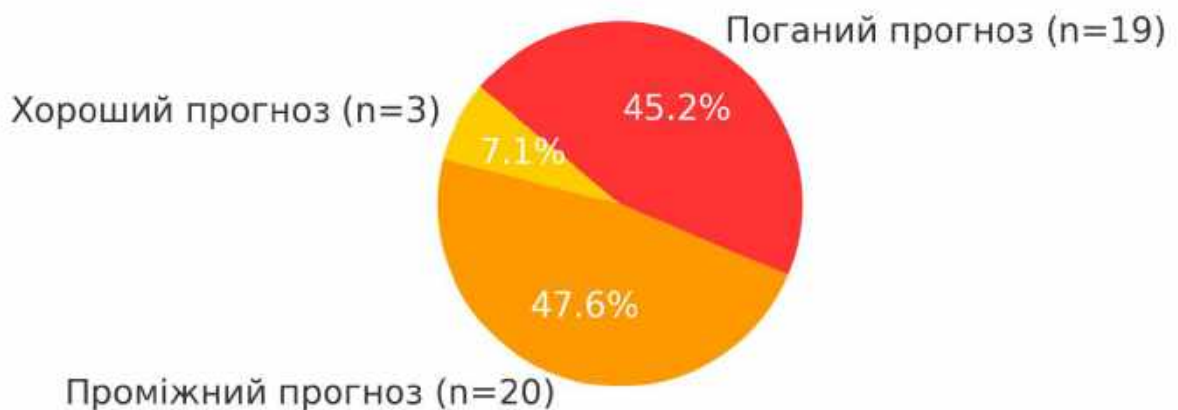


Рис. 3.24. Категоріальний розподіл NPI серед груп дослідження.

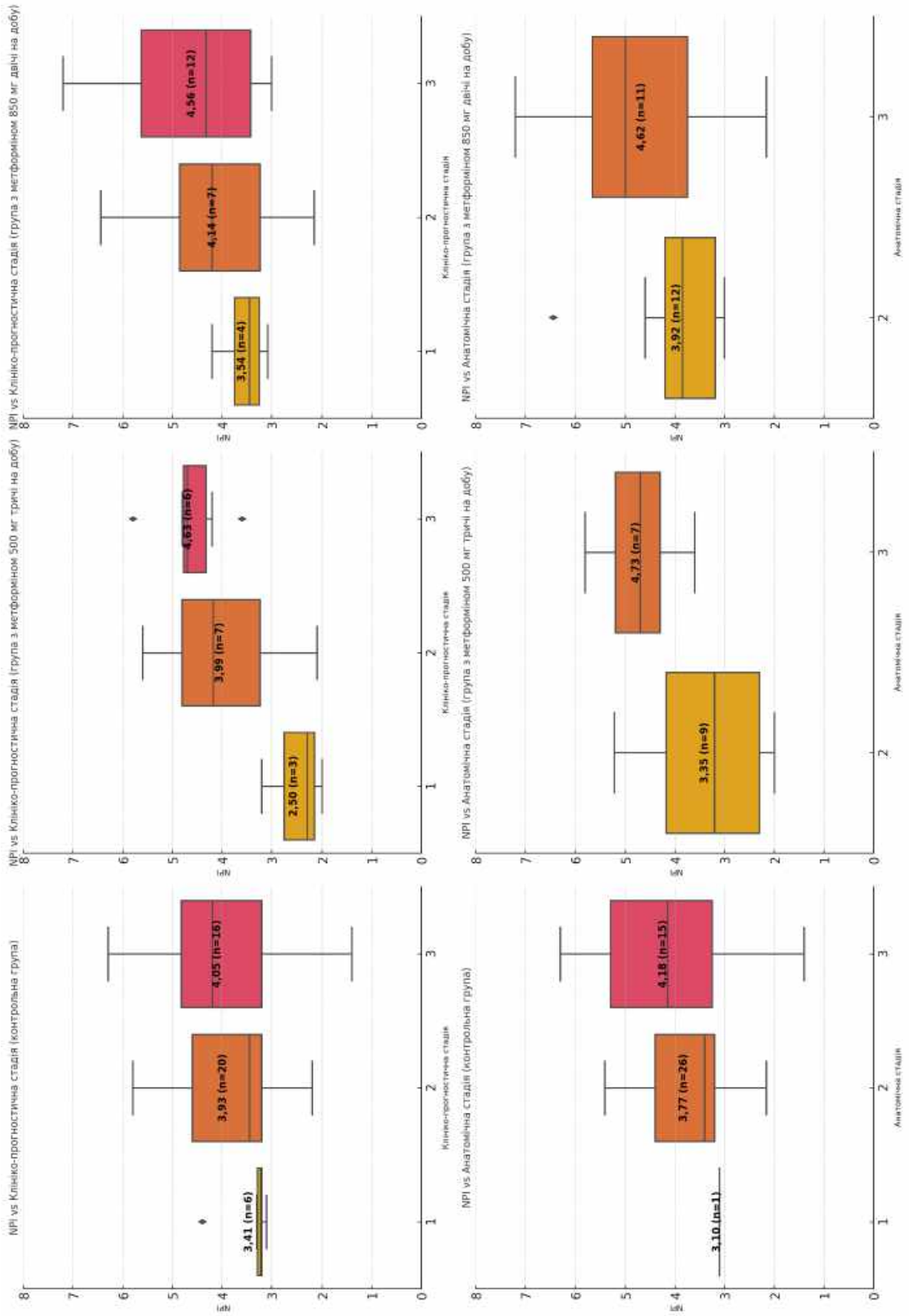


Рис. 3.25. Розподіл Нотінгеймського прогностичного індексу серед груп дослідження в залежності від анатомічної та клініко-прогностичної стадії

3.5. Математична модель

Для передбачення результату лікування, який під час НА лікування може вимірюватися об'єктивно тільки патоморфологічними параметрами, було використано декілька варіантів розробки математичної моделі (алгебраїчну та методи машинного навчання). Основною ціллю розробки моделі було визначення результатів лікування ґрунтуючи виключно на клініко-морфологічних даних, що відомі до початку НАХТ. Основними цілями визначення прогнозування ПМВ є визначення переваги та ризиків проведення системного протипухлинного лікування з максимально допустимою точністю, та прогнозування доцільності інтеграції метформіну до НАХТ. А створення алгоритму та подальшого калькулятору сприяє подальшій персоніфікації лікуванню в онкології. Це єдина математична модель / модель машинного навчання, що враховує інтеграцію метформіну.

3.5.1. Множинний регресійний аналіз

На основі 139 випадків, включених до дисертаційної роботи для проведення статистичного аналізу, досліджували вплив змінних «без метформіну=0, з метформіном=1», «G», «ER», «PR», «Ki-67» та «Cyclin D1» на кінцевий результат, а саме патоморфоз пухлини за Г.О. Лавниковою. Множинна регресія дозволяє оцінити вплив кількох незалежних змінних на одну залежну змінну. Коефіцієнти регресії у моделі множинної лінійної регресії були визначені за допомогою методу найменших квадратів. Цей метод мінімізує суму квадратів різниць між спостережуваними та передбаченими значеннями залежної змінної, виходячи зі значень незалежних змінних. У контексті моделі дослідження, залежна змінна — це «досягнення ПМВ», а незалежні змінні включають «без метформіну=0, з метформіном=1», «G», «ER», «PR», «Her-2/neu», «Ki-67», «Cyclin D1».

Алгебраїчний аналіз із зазначенням формул розрахунку та використаних бібліотек представлено в додатку Г.5. Після проведення статистичного аналізу

Результати множинного регресійного аналізу 29,6% ($R^2=0,296$) варіації залежної змінної "ПМВ" можна пояснити незалежними змінними ($F=4,413$, $p < 0,0001$), що вказує на статистично значущу модель, а імпакт метформіну в цьому розрахунку носить один з вагоміших вкладів 0,34 ($p < 0,0001$).

Однак, ці результати надають деяке уявлення про вплив досліджуваних змінних на патоморфоз. Проте, для більш глибокого розуміння може знадобитися подальший аналіз, можливо, з використанням інших статистичних методів або включенням додаткових змінних, а також збільшення обсягу вибірки для більш достовірних статистичних показників.

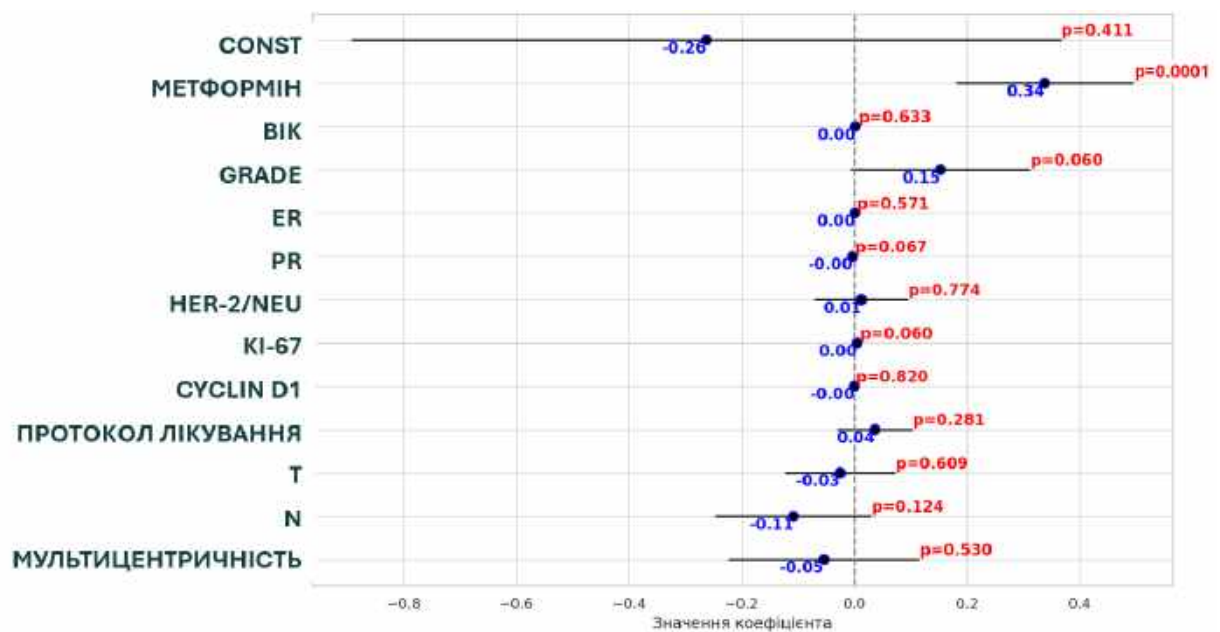


Рис. 3.26. Множинний лінійний регресійний аналіз для оцінки впливу незалежних змінних на одну залежну «досягання ПМВ» (синій колір- значення коефіцієнту, красний колір- рівні статистичної значимості)

3.5.2. Машинне навчання та алгоритм випадкового лісу

Окрім того, алгоритм випадкового лісу використовують для аналізу генетичних даних, дозволяючи ідентифікувати генетичні варіанти, які можуть збільшувати ризик розвитку раку. Це сприяє розробці персоналізованих

лікувальних підходів, які можуть бути більш ефективними для конкретного пацієнта.

Таким чином, випадковий ліс як інструмент машинного навчання має важливе значення для просування медичної науки та покращення лікування онкологічних захворювань, дозволяючи лікарям приймати обґрунтовані рішення на основі глибокого аналізу даних. Він має значну перевагу у фінальному результаті через значну вищу чутливість, а послідовне навчання може підвищити загальну точність в декілька разів, на відміну від алгебраїчної моделі. Тому для створення більш ємкісної математичної моделі для передбачення патоморфологічної відповіді було використано алгоритм випадкового лісу.

Цей підхід часто використовується для імуногістохімічного профілювання пухлин МЗ, візуалізації, передбаченні морфологічної відповіді тощо. Перевагами алгоритму випадкового лісу є стійкість до перенавчання, висока гнучкість через високу точність, та може враховувати не тільки категоріальні а і числові дані.

Побудова першої моделі передбачала використання кластеру «RandomForestClassifier», оскільки цей алгоритм добре справляється з класифікаційними завданнями і здатний виявляти нелінійні залежності в даних (додаток Г.6). Загалом було використано 15 показників (таб. 3.6) для розрахунку, що були включені в модель: "додавання метформіну", "вік пацієнта", "категорія Т", "категорія N", "мультицентричність", "гістологічне диференціювання пухлини", "% рецепторів естрогену", "% рецепторів прогестерону", "статус HER-2/neu", "% маркера Ki-67", "% показника Cyclin D1", "% рецепторів андрогену", "BRCA статус", "Схема лікування", "Загальна кількість курсів лікування". Модель у фінальному результаті повинна підраховувати середню морфологічну відповідь / патоморфоз за Г.О. Лавниковою. Наступним етапом було розділення даних на навчальну та тестову вибірки у співвідношенні 80%/20% відповідно, та визначення основних показників спроможності моделі із загальною точністю (Precision) 71,43%. Для класу 0 «не досягнуто pCR, що відповідає патоморфозу за Г.О. Лавниковою 0-3 ступінь»: точність склала 76%, повторення = 76%, а F1-бал склав 76%. Для класу 1 «досягнуто pCR, що відповідає патоморфозу за Г.О.

Лавниковою виключно 4 ступінь» : точність склала 64 %, повторення = 64 %, а F1-бал склав 64 %. Виконано ROC-аналіз для визначення спроможності алгоритму передбачати результати лікування, щодо отримання повної морфологічної відповіді та враховуючи тільки ті дані, які пацієнт мав до початку лікування (Рис. 3.27). Модель прийняття рішень алгоритму випадкового лісу зазначена в додатку Г.8.

Таблиця 3.6

Результативний імпакт кожного маркера, що використовується в моделі при первинному її навчанні без тюнінгу гіперпараметрів.

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| % Ki-67 статус | 0,148656 |
| Метформін (0=not used, 1=used) | 0,103192 |
| % рецептори естрогену | 0,100523 |
| Вік | 0,098540 |
| % Cyclin D1 | 0,091915 |
| % рецептори андрогену | 0,071188 |
| % рецептори прогестерону | 0,071104 |
| T категорія | 0,067164 |
| N категорія | 0,057008 |
| Сумарна кількість курсів лікування | 0,043209 |
| HER-2/neu статус | 0,041332 |
| Протокол лікування | 0,038440 |
| Ступінь диференціювання пухлини | 0,029871 |
| Мультицентричність | 0,023573 |
| BRCA статус | 0,014285 |

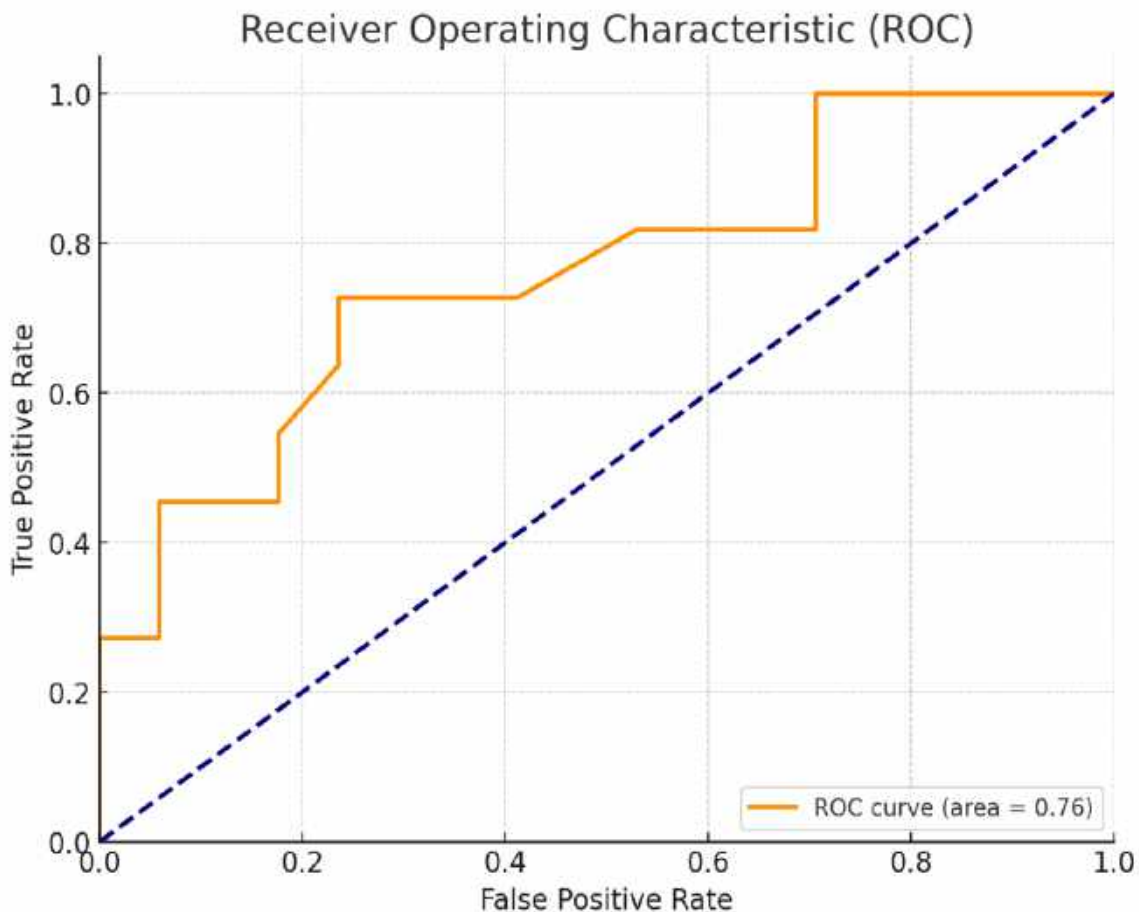


Рис. 3.27. ROC-аналіз для алгоритму випадкового лісу для вибірки, що представлена дослідженням.

Для покращення моделі використовувався метод тюнінгу гіперпараметрів з крос-валідацією щоб знайти найкращі значення для декількох ключових параметрів. До них було включено кількість дерев ($n_estimators=50$), максимальну глибину дерев ($max_depth=10$), та мінімальну кількість зразків для розділу вузла ($min_samples_split=6$). З найкращим набором параметрів середня точність моделі на тренувальному наборі становить приблизно 60,3 %. З оптимізацією гіперпараметрів, модель випадкового лісу показує точність на тестовому наборі 75 %, що є покращенням порівняно з попередньою точністю (71,4 %). Таким чином після збільшення чутливості точність для класу 0 покращилася до 81 % і для класу 1 становить 67 %, а відгук (recall) для класу 1 зріс до 73 %, показуючи, що модель краще ідентифікує цей клас. Виконано повторний ROC-аналіз для визначення

спроможності покращеного алгоритму передбачати результати лікування, для раніше встановлених початкових даних (Рис. 3.28).

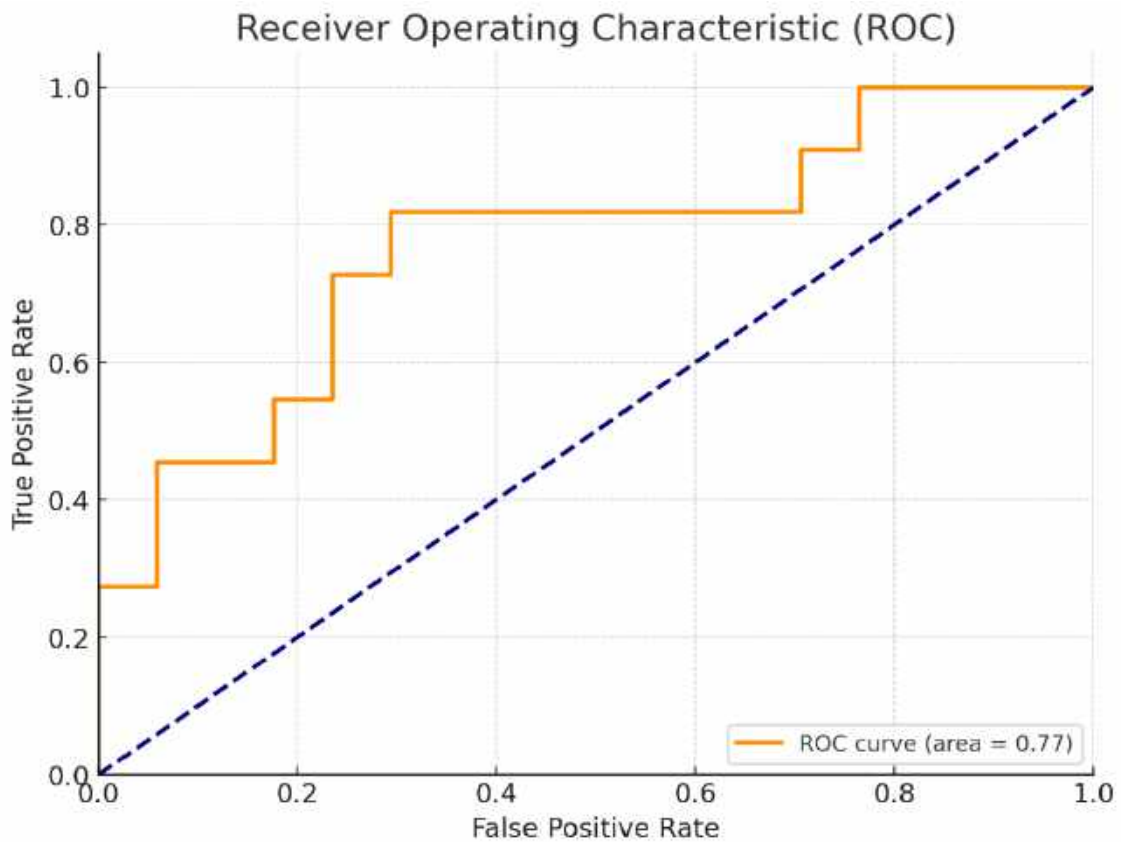


Рис. 3.28. ROC-аналіз для алгоритму випадкового лісу для вибірки, що представлена дослідженням після первинної оптимізації.

Було проведено адаптацію алгоритму випадкового лісу при штучному збільшенні вибірки в 2 рази (кількість випадків $n=278$) та з використанням крос-валідації з пошуком по сітці (рис. 3.29). Таким чином, використовуючи бінарність фінального показника (pCR), з врахування всіх аналогічних клініко-морфологічних показників, precision (точність) моделі з часткою правильних передбачень серед позитивних результатів складає 100 %, recall (повнота) серед реальних позитивних результатів дорівнює 100 %, а F1-score також рівна 100 % для обох класів.

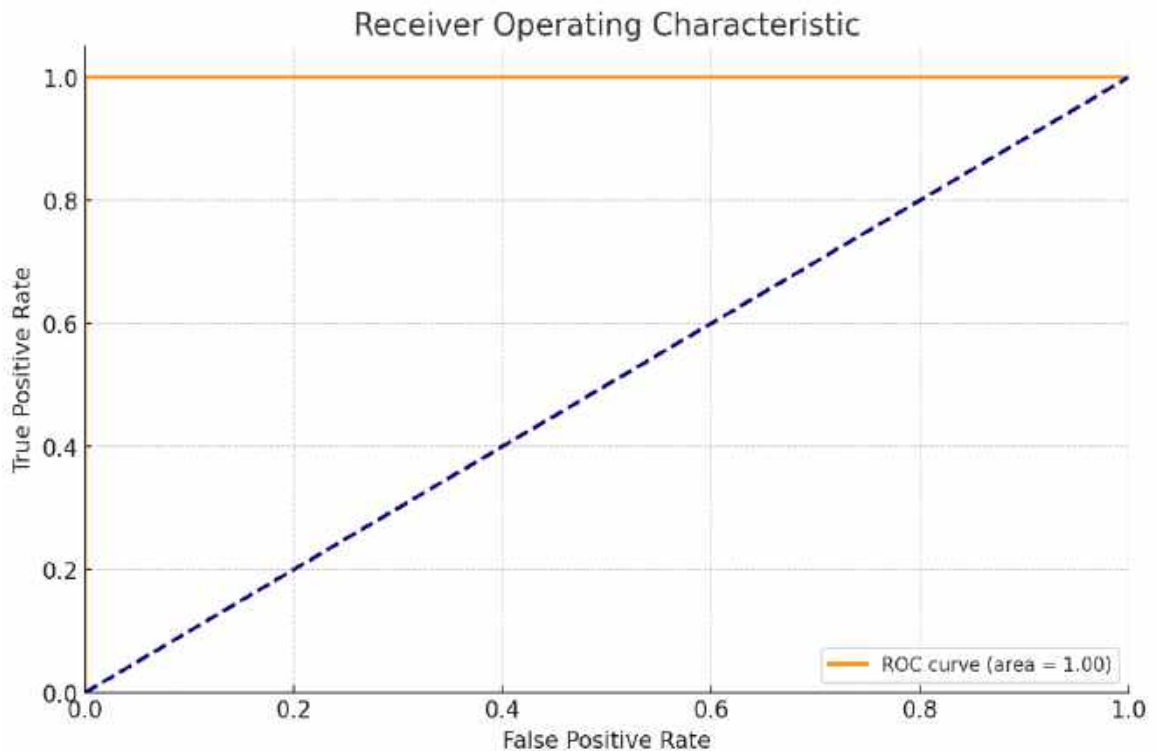


Рис. 3.29. ROC-аналіз для алгоритму випадкового лісу для вибірки, що представлена дослідженням з двократним потенціюванням кількості випадків (перенавчена модель).

Випадковий ліс, будучи ансамблем дерев рішень, здатен моделювати складні нелінійні зв'язки і стійкий до шуму та викидів, забезпечуючи краще узагальнення для різноманітних даних. Тому цей метод може відтворювати більш точні передбачення у складніших сценаріях, ніж лінійна регресія. Проте, для написання калькулятора або програми (дод. №6, мова python) для розрахунку вірогідності відповіді можна використати формулу лінійної регресії, що буде наближена до алгоритму, але не зможе його відтворити тому що припускає лінійний зв'язок між змінними і чутлива до викидів, що обмежує її використання до даних, що добре апроксимуються лінією. Загальна формула із вкладом кожного показника (Рис. 3.30), розрахунок яких проведено на основі вищезгаданого статистичного аналізу, зазначено формулою нижче та створено калькулятор (дод. Г.5, мова python):, що ґрунтується на алгебраїчній формулі (формула 3.1.)

Формула 3.1

Переведення значимості факторів алгоритму випадкового лісу до алгебраїчного формату.

$$pCR=0,0889*A+0,1279*B+0,0561*C+0,0947*D+0,0864*E+0,0571*F+0,1676*G+0,1043*H+0,0666*I+0,0719*T+0,0448*N+0,0337*M$$

- Де:
- a= це група дослідження (показник 0=без використання метформіну, 1= з використанням метформіну)
 - b= вік хворого
 - c= ступінь диференціювання пухлини згідно TNM класифікації
 - d= відсоток ER (ІГХ заключення)
 - e= відсоток PR (ІГХ заключення)
 - f= показник Her-2/neu (0-3, залежно від кількості «+»)
 - g= відсоток Ki-67 (ІГХ заключення)
 - h= відсоток Cyclin D1 (ІГХ заключення)
 - j= протокол лікування (4AC4T=1, TC=2, PT=3, TCH=4, 4AC4TH=5)
 - T= показник розміру первинної пухлини до початку лікування
 - N= показник ураження лімфатичної системи до початку лікування
 - M= мультицентричність (0= не виявлено, 1= виявлено)

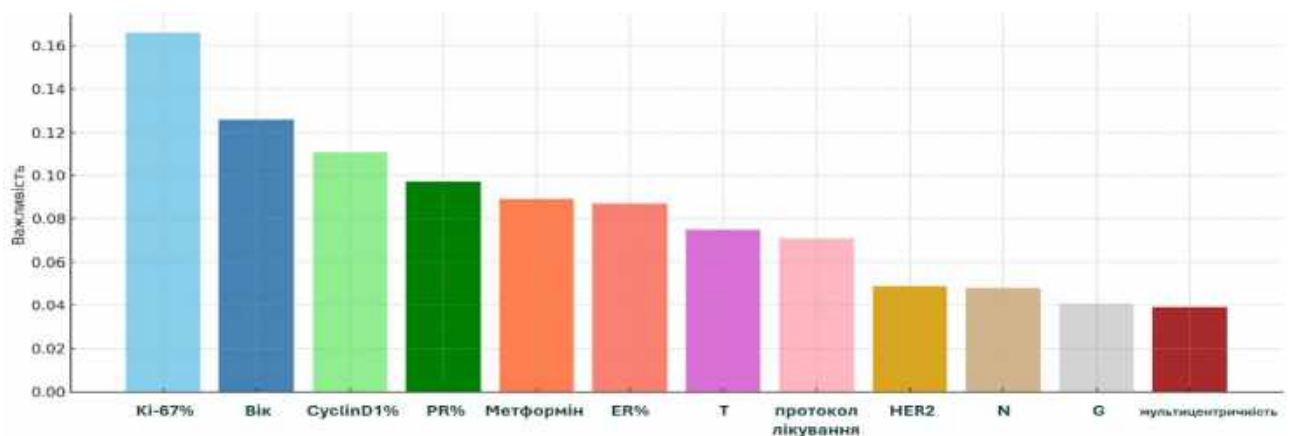


Рис. 3.30. Діаграма імпаку кожного клініко-морфологічного параметру при моделюванні алгоритму випадкового лісу та потенціалією вибірки, крос-валідацією з пошуком по сітці (Ki-67, CyclinD1, PR та ER вказуються у відсотках та відображені на графіку із 100 % значенням).

З погляду практичного значення, високий показник TPR (True Positive Rate або чутливість моделі) означає, що модель ефективно ідентифікує більшість позитивних випадків, що є критично важливим для клінічних застосувань, де пропуск позитивного випадку може мати серйозні наслідки, а низький показник FPR (False Positive Rate) означає, що модель рідко помилково класифікує негативні випадки як позитивні, знижуючи кількість хибно позитивних результатів.

Загалом, модель випадкового лісу показала достатню ефективність у завданні прогнозування pCR, але може бути покращена через подальше налаштування гіперпараметрів або використання більш розширених технік моделювання. Основним фактором покращення результативності алгоритмів машинного навчання є збільшення кількості досліджуваних хворих, а також поділ всіх випадків на 3 підгрупи – це для навчання, для контролю та для прогнозу.

Таким чином модель, завдяки своїй високій точності та гнучкості, стає незамінним інструментом у прогнозуванні результатів лікування. Вона сприяє глибшому розумінню зв'язку між клініко-морфологічними даними, пропонуючи обґрунтовані, дані-орієнтовані рішення для клінічної практики. Однак, успіх її застосування залежить від точності збору бази даних, якість яких має бути забезпечена через ретельний контроль та валідацію. Крім того, для підвищення загальної точності та відтворюваності результатів, постійне удосконалення алгоритмічних моделей та методів обробки даних є обов'язковими.

Слід зазначити, що досягнення точності в 100 % можливо лише з штучним збільшенням вибірки в 2 рази, проте чи дійсно модель буде передбачати настільки якісно, як це зроблено при її адаптації кількістю залишається предметом майбутніх досліджень та потребує виключення перенавчання такої моделі методом порівняння результатів. Тільки подальше вивчення інтеграції метформіну до НАХТ, визначення всіх клініко-морфологічних параметрів до та після лікування та подальший статистичний аналіз із повторним моделюванням алгоритму випадкового лісу зможе відповісти на питання достовірності передбачення результату.

3.6. Висновок до розділу

НАХТ є важливим етапом в комплексному лікуванні раку молочної залози, оскільки вона може зменшувати розміри пухлин перед оперативним втручанням та збільшувати шанси на консервативнішу хірургічну тактику. Метформін, як відомо, використовується для лікування цукрового діабету типу 2, але останні дослідження вказують на його потенційну користь у терапії онкологічних захворювань через його вплив на метаболічні шляхи в ракових клітинах.

В групах дослідження з інтеграцією метформіну до стандартних протоколів НАХТ середні показники патоморфозу були вищими порівняно з контрольною групою (що не використовувала метформін). Середні значення для групи 500 мг тричі на день становили 3,39 (95 % ДІ від 3,11 до 3,67), для групи 850 мг двічі на день – 3,0 (95 % ДІ від 2,64 до 3,36), порівняно з контрольною групою, де середнє значення становило 2,38 (95 % ДІ від 2,07 до 2,69). Статистичний аналіз (t-тест, $p < 0,05$) підтвердив значущість відмінностей між контрольною та досліджуваними групами. Кореляційний аналіз за Спірменом між дозуванням метформіну та патоморфозом показав слабкий позитивний зв'язок ($r=0,27$, $p < 0,05$), що свідчить про прямий вплив метформіну на покращення результатів НАХТ в контексті більш вираженого терапевтичного пошкодження пухлини (дод. Г.8). Логістична регресія показала, що використання метформіну збільшує шанси отримання більш високого ступеня патоморфозу з коефіцієнтом для інтеграції метформіну склав 1,62 ($p < 0,001$), що вказує на значний вплив цього препарату на терапевтичне пошкодження пухлинних клітин.

Імуногістохімічні показники також зазнали змін після лікування під впливом цитостатичного лікування. Середній рівень ER знизився у всіх групах, найбільше в групі з метформіном 500 мг, де зміна склала -19,67 ($p < 0,01$). PR також знизилась, найбільше в групі 500 мг зі зміною -22,02 ($p < 0,001$). Her-2/neu знизився у всіх групах, з найбільшою зміною в групі 500 мг (-0,75, $p < 0,001$). Рівень Ki-67 зменшився найбільше в групі 500 мг (-40,96, $p < 0,001$). Cyclin D1 показав від'ємну

кореляцію з рівнем Ki-67, зміна в групі 500 мг склала -9,20 ($p < 0,05$). Андрогенові рецептори (AR) знизилися в групі 500 мг (-9,96, $p > 0,05$).

Кореляційний аналіз виявив значущі кореляції між різними маркерами, такими як ER та PR, де кореляція склала $r=0,75$ ($p < 0,001$). Тест Краскела-Валліса показав статистично значущу різницю між змінами біологічних показників після лікування в групах. Н-статистика для Ki-67 склала 21,01 ($p < 0,001$). U-тест Манна-Уїтні виявив статистично значущі відмінності між парами груп після лікування для кожного маркера, наприклад, різниця для Ki-67 між контрольною групою та групою 500 мг: $U=1969$, $p=0,000004$.

Рентгенологічний контроль показав, що зменшення пухлини за критеріями RECIST 1.1 було найбільше в першій експериментальній групі (42,67 %). Кореляція між рентгенологічною відповіддю та зміною статусу Ki-67 склала $r=-0,33$ ($p < 0,01$). Було також проведено кореляційний аналіз між первинним рівнем Cyclin D1 та фінальною рентгенологічною відповіддю, який вказав на слабку позитивну залежність (кореляція Спірмена 0,235, $p < 0,01$).

Математична модель відіграє ключову роль у цьому дослідженні, дозволяючи точно передбачати результати лікування. У дослідженні використовувалися як методи множинної регресії, так і алгоритм випадкового лісу для створення моделі прогнозування патоморфозу пухлини.

Множинна регресія дозволяє оцінити вплив кількох незалежних змінних, що відповідає первинним клінічним та морфологічним параметрам, на одну залежну змінну. У дослідженні залежна змінна - це патоморфоз пухлини за Г.О. Лавниковою, а незалежні змінні включають використання метформіну, рівні імуногістохімічних маркерів (ER, PR, Her-2/neu, Ki-67, Cyclin D1, AR) та ступінь диференціювання пухлини, схему лікування, поширеність пухлини та вік пацієнта. За результатами проведення статистичного аналізу з використанням методу множинної лінійної регресії, модель прогнозує лише 21 % варіацій у ступені патоморфозу (дод. Г.5). Це означає, що моделі, побудовані методом множинного регресійного аналізу недостатньо для клінічних застосувань, тому необхідні

додаткові дослідження та включення додаткових змінних для підвищення точності моделі.

Алгоритм випадкового лісу забезпечує високу гнучкість і стійкість до перенавчання, що дозволяє виявляти нелінійні залежності між досліджуваними показниками. Були використані ті ж самі клінічні та морфологічні показники. Алгоритм випадкового лісу показав високу точність у прогнозуванні та здатність прогнозувати коректний ступінь патоморфозу в 65 % ($R^2=0.65$), що значно перевищує точність моделі множинної регресії. Проте, при продовженні тренування алгоритму випадкового лісу та переведення таких показників до бінарної класифікації (факт використання метформіну, досягання повної морфологічної відповіді) модель продемонструвала середню точність прогнозування патоморфозу пухлини з AUC (площею під ROC-кривою) 0.87, що є показником високої діагностичної здатності моделі та відповідає вірогідності в 87 %. Ці статистичні показники підтверджують ефективність використання машинного навчання для передбачення результатів лікування і його потенціал для впровадження в клінічну практику, порівняно з регресійним аналізом

Математичні моделі можуть використовуватися для розробки персоналізованих стратегій лікування, які враховують індивідуальні характеристики пухлини. Це може включати оптимізацію дозування метформіну та інших терапевтичних агентів, вибір схеми лікування, а також опосередковане прогнозування ризику рецидиву або побічних ефектів. Використання алгоритмів машинного навчання, таких як випадковий ліс, дозволяє швидко і точно аналізувати великі обсяги медичних даних, що може значно покращити результати лікування і підвищити виживаність пацієнтів.

Дослідження підкреслює значущість включення метформіну, як модифікатору НАХТ, до стандартного НАТ раку молочної залози. Підвищені показники патоморфозу у групах дослідження вказують на його потенційну користь у покращенні терапевтичної відповіді та можливість досягнення більш вираженого зменшення пухлини перед хірургічним втручанням. Ці дані можуть

служувати основою для подальших клінічних досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів та деталізації протоколів лікування, що включають метформін.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

1. Avierin, D., & Zavizion, V. (2024). Evaluating the efficacy of metformin in combined treatment for breast cancer: Analysis of pathomorphological markers and development of a predictive mathematical model. *Prospects and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")*, 5(39), 1019-1039. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1019-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1019-1039)
2. Avierin, D., Zavizion, V., Petrianyk, S., & Tishkov, O. (2024). Addition of metformin on neoadjuvant therapy of breast cancer. In Ł. J. Walczak, A. Rocka, I. Wieleba, & A. Bakiera (Eds.), International Conference: OncoPhD. Lublin, 20-22th October 2023 (p. 39). Medical University of Lublin
3. Avierin, D. I., & Zavizion, V. F. (2024). Mathematical model for calculating therapeutic damage to the tumor after neoadjuvant therapy for breast cancer with or without metformin modification. In Innovations in medicine: Achievements of domestic and foreign representatives (pp. 65-69). Dnipro State Medical University. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-439-9-18>
4. Avierin, D., Zavizion, V., & Yehoshkin, D. Impact of metformin addition to standard neoadjuvant chemotherapy on biomarkers and treatment outcomes in breast cancer patients: A random forest analysis. Paper presented at the All-Ukrainian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International Participation "Modern Trends in Diagnostics, Treatment and Biotechnologies in Clinical Practice", Kharkiv Institute of Medicine and Biomedical Sciences, Kharkiv, Ukraine. 2024.

РОЗДІЛ 4. ПОБІЧНІ ЯВИЩА ВПРОВАДЖЕННЯ МЕТФОРМІНУ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

4.1. Оцінка лабораторних та клінічних показників.

Як зазначалось раніше, дослідження сплановано таким чином, що досліджуються 3 групи пацієнтів: перша група дослідження із використанням метформіну в дозуванні 500 мг тричі на день, друга група дослідження із використанням метформіну 850 мг двічі на день, та третя група – контрольна, без використання метформіну. Оцінка клінічної переносимості включає лабораторні дослідження та клінічну переносимість, а оскільки побічні ефекти хіміотерапії часто згадуються у наукових дослідженнях, існує недостатньо інформації про їхню поширеність у повсякденній клінічній практиці. Цей розділ має на меті визначити найчастіші короткотривалі побічні ефекти серед пацієнтів що проходили НАХТ на основі антрациклінів і таксанів з додавання метформіну або без нього. Лабораторні показники пацієнтів оцінювались щокурсово, а анкета суб'єктивної оцінки переносимості лікування заповнювалась після проходження НАХТ.

4.1.1. Гематологічний профіль токсичності

Одним з найбільш частих негативних явищ проведення цитостатичного лікування є зниження загальної кількості лейкоцитів та нейтрофілів, як зазначено в розділі 1.6.1. Ризики розвитку гематологічних ускладнень у хворих на РМЗ при проходженні НАХТ в дослідженні контролювались щотижнево, методом оцінки клінічного аналізу крові із лейкоформулою. При зниженні абсолютного показника нейтрофілів нижче $1,5 \cdot 10^9$ (2 ст. та більше) в клінічному аналізі крові проводилась терапія Г-КСФ та антибіотикотерапія. Через ризик розвитку фебрильної нейтропенії до подальшої терапії застосовувалося профілактичне використання філграстиму. Загальний розподіл ступенів нейтропенії зображено на рис. 4.1. При розвитку нейтропенії 3 та 4 ступеню, абсолютну кількість якої зображено на малюнку 4.2, проводився моніторинг температури тіла та, при розвитку лихоманки, призначався моксіфлоксацин у добовій дозі 400 мг, оральна форма. За розподілом

в контрольній групі (без використання метформіну) середній ступінь нейтропенії змінюється від 0,66 (8-й курс) до 1,97 (4-й курс). В першій групі дослідження (метформін 500 мг тричі на день) середній ступінь нейтропенії змінювався від 0,70 (8-й курс) до 1,76 (4-й курс). В другій групі дослідження (метформін 850 мг двічі на день) середній ступінь нейтропенії змінювався від 0,79 (8-й курс) до 2,00 (2-й курс). Мінімальні та максимальні значення для всіх груп дослідження становили від 0 ст. до 4 ст, а середні рівні нейтропенії, що класифіковані за NCI CTC-AE v5.0 зображені на малюнку 4.3.

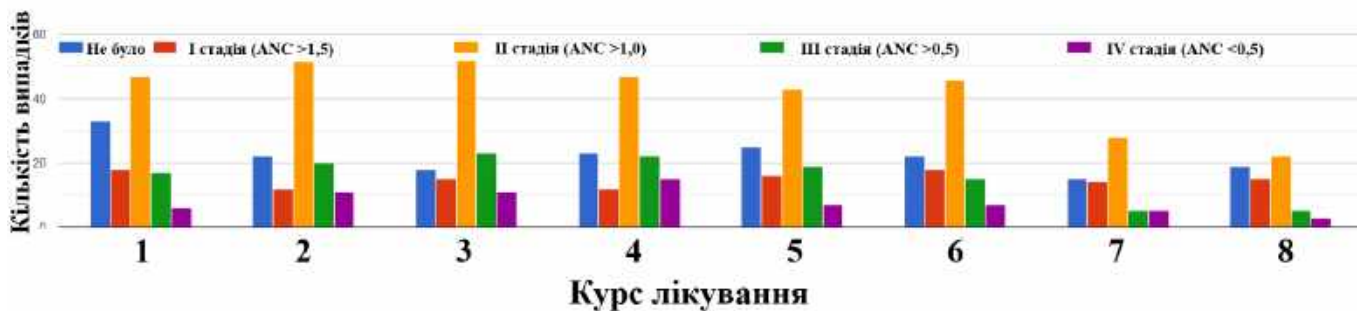


Рис. 4.1. загальний розподіл ступенів нейтропенії між всіма хворими та всіма курсами лікування (ANC – англ. absolute neutrophil count або абсолютна кількість нейтрофілів)

При регресійному аналізі для оцінювання взаємозв'язку між групою прийому метформіну, курсом лікування та ступенем нейтропенії встановлений коефіцієнт для групи метформіну складає 0,0874 ($p > 0,05$). Це свідчить про статистично незначимий вплив між інтеграцією метформіну до НАХТ та ризиком розвитку більш важкого ступеню нейтропенії, а коефіцієнт для кожного наступного курсу лікування склав -0,1390 ($p < 0,001$), що свідчить про достовірне зниження ступеню зниження гранулоцитів з кожним наступним курсом лікування.

Проте, коефіцієнт детермінації виявився низьким ($R\text{-squared}=0,067$), що пояснює лише 6,7 % варіації у ступенях нейтропенії. Це вказує на наявність інших факторів, які також могли впливати на ступінь цього гематологічного ускладнення, крім метформіну та номера курсу. Враховуючи, що між групами дослідження не було виявлено статистичної різниці в ступенях прояву нейтропенії, середні

показники лейкоцитів та нейтрофілів перед початком кожного курсу лікування відображені на рисунку 4.4.

Згідно проведеному статистичному аналізу, метформін не впливає на ризик розвитку нейтропенії та не потенціює більш виражений ступінь цього ускладнення. Методи превенції та боротьби з цим НЯ такі ж і, як і при стандартній цитостатичній терапії та потребують такого ж моніторингу стану хворого.

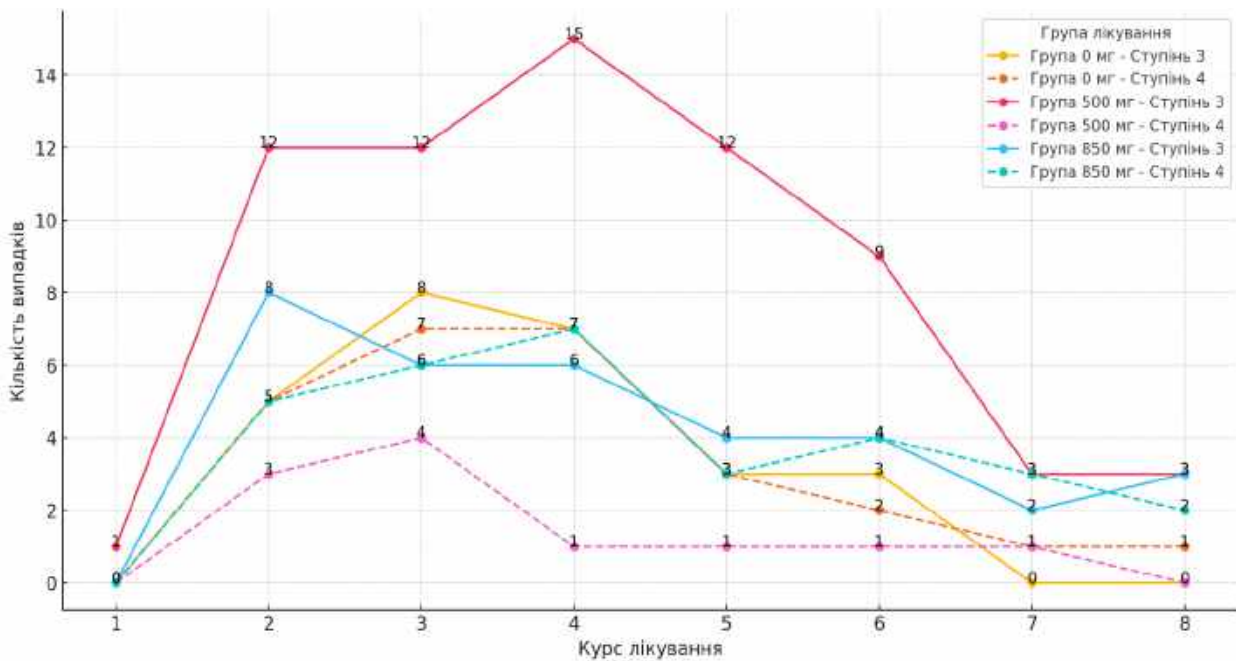


Рис. 4.2. Кількість випадків 3 та 4 ступеню нейтропенії серед груп дослідження, щокурсова динаміка

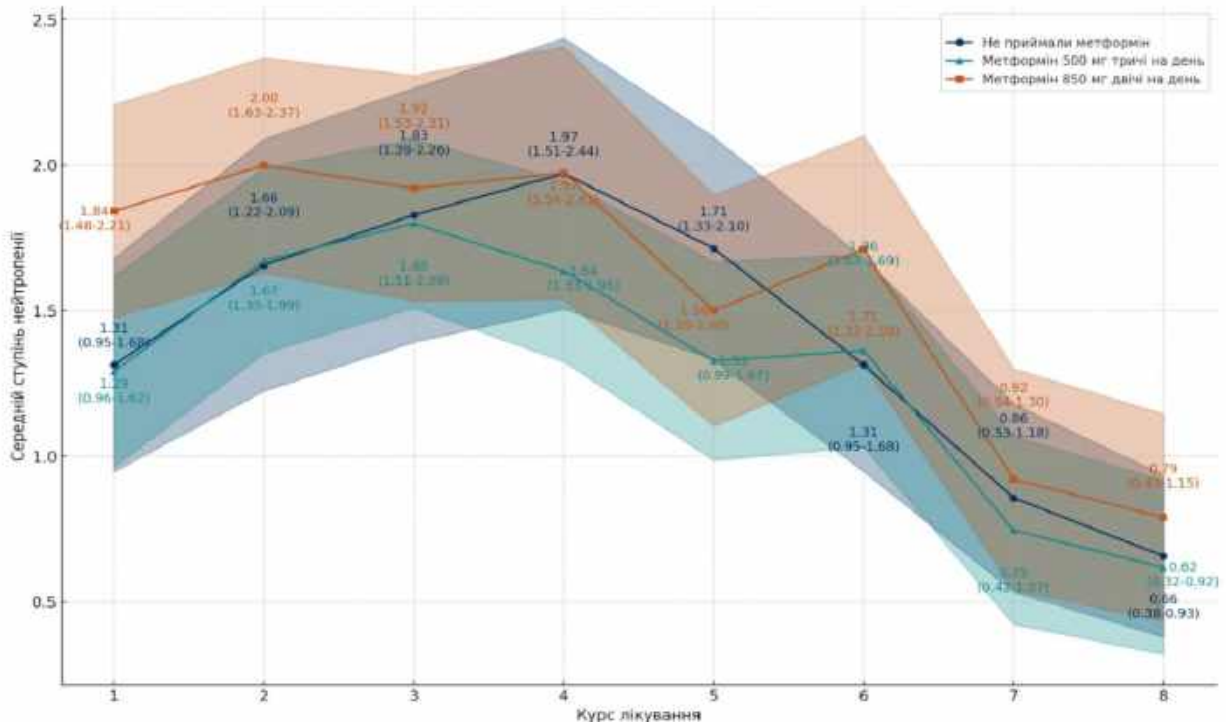


Рис. 4.3. динаміка середніх значень та 95 % ДІ для ступенів нейтропенії в залежності від курсу лікування в групах дослідження

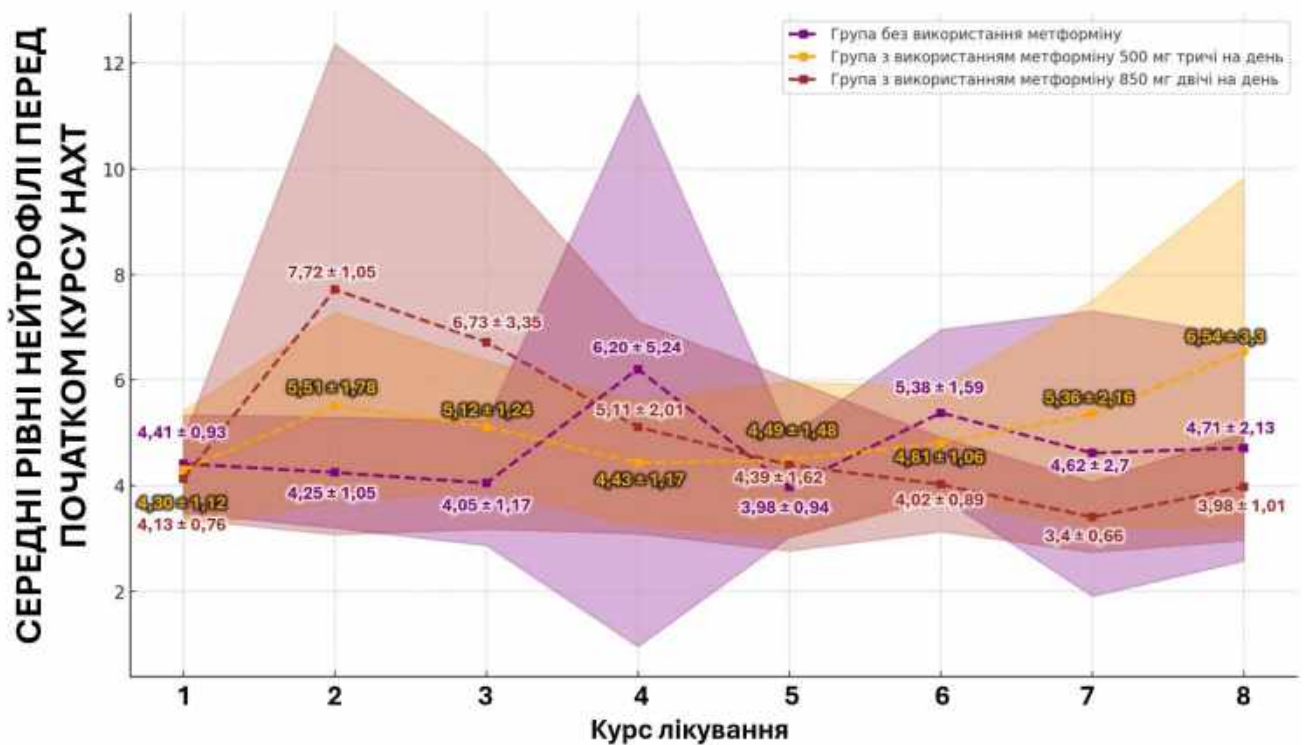


Рис. 4.4. Середні значення з 95 % ДІ показників нейтрофілів для кожного курсу лікування в групах дослідження.

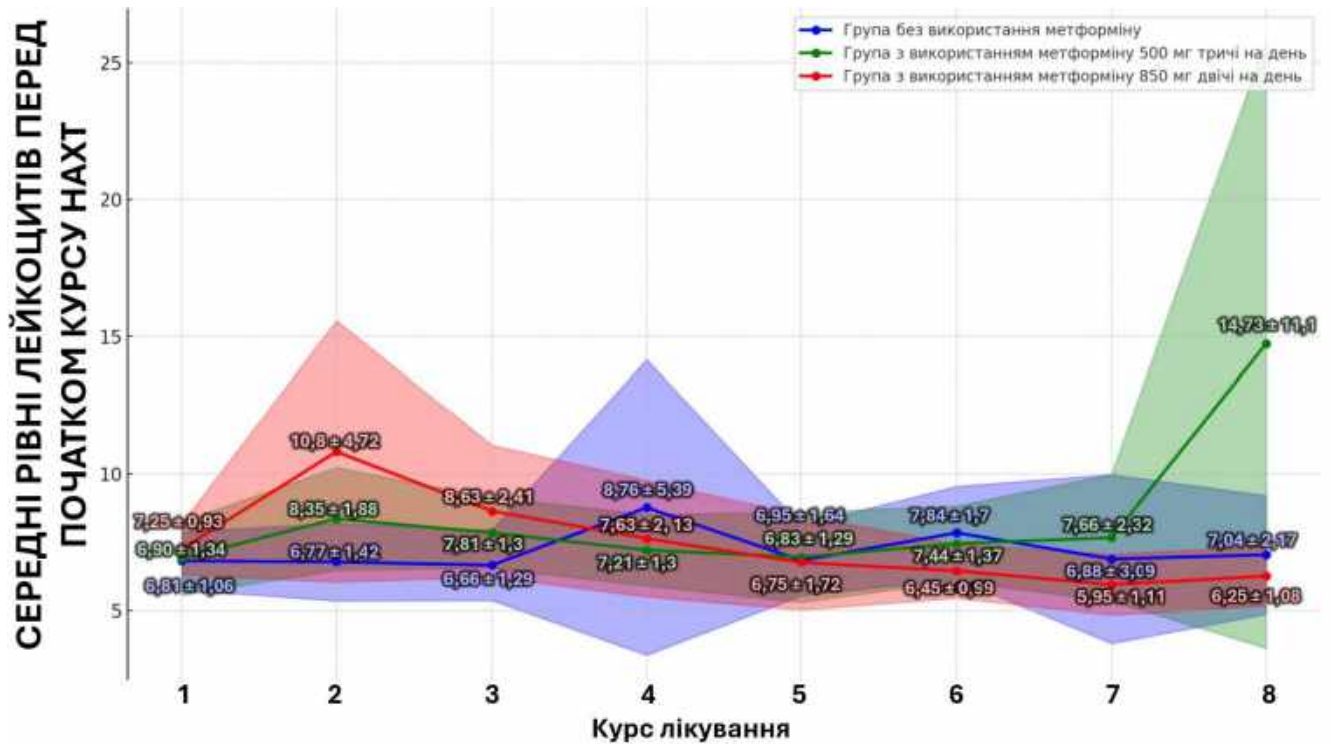


Рис. 4.5. Середні значення з 95 % ДІ показників лейкоцитів для кожного курсу лікування в групах дослідження.

Іншим питанням є оцінка ступенів тромбоцитопенії через селективне пригнічення роботи Г-КСФ в тому числі й пролонгованої дії. Тому, оцінка ступенів її розвитку, та залежність від нейтропенії є першочерговим питанням дослідження. У всіх курсах лікування $p < 0,05$, що вказує на відсутність статистично значущої кореляції між рівнем тромбоцитів та фебрильною нейтропенією. Найнижче p -value спостерігалось у хворих в третьому курсі НАХТ ($p=0,058$), що хоч і близьке до порога в 0,05, все ж не досягає статистичної значущості. Спостерігається деякі коливання між курсами, але оскільки всі критерії достовірності перевищують межу достовірності, це не вказує на наявність явного тренду або взаємозв'язку. У контексті даного дослідженні (Рис. 4.6) немає достатніх доказів того, що рівень тромбоцитів і нейтропенія корелюють між собою в ході лікування. Враховуючи те, що жоден пацієнт в дослідженні не мав важкий або середній ступінь тромбоцитопенії, подальше визначення серед груп дослідження не проводилось.

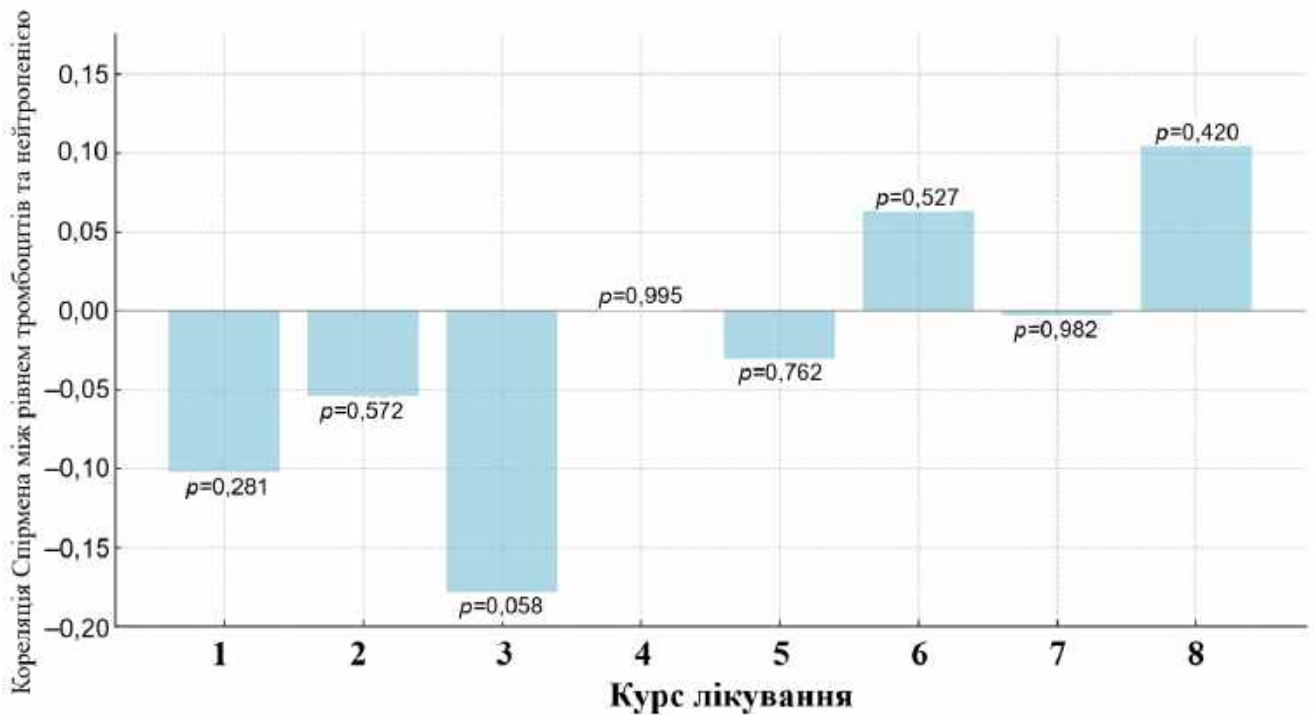


Рис. 4.6. Кореляційний аналіз Спірмена в залежності від курсу лікування між нейтропенією та тромбоцитопенією.

Пацієнти різних груп проведеного дослідження мали багатofакторний вплив на рівень глюкози крові. Потрібно враховувати, що метформін – це лікарський засіб з антигіперглікемічним ефектом з доведеною відсутністю гіпоглікемічного ефекту, а згідно чинних протоколів Австралійської спілки медичних онкологів (рекомендації eviQ) рекомендована премедикація та постмедикація здійснюється дексаметазоном (8мг, орально або внутрішньовенно), що здатен піднімати рівень глюкози в крові. Дослідження рівнів глюкози крові при першому курсі лікування є актуальним питанням визначення профілю безпеки. Середні рівні глюкози крові пацієнтів у різних групах дослідження (Рис. 4.7) мали тенденцію до зниження, проте при жодному вимірюванні рівень цукру крові не було визначено нижче 3,5 ммоль/л. Окремо проаналізовано кількість хворих, що мала надлишковий рівень глюкози крові вище ніж (6,1 ммоль/л) та динаміку показника серед груп дослідження (Рис. 4.8).

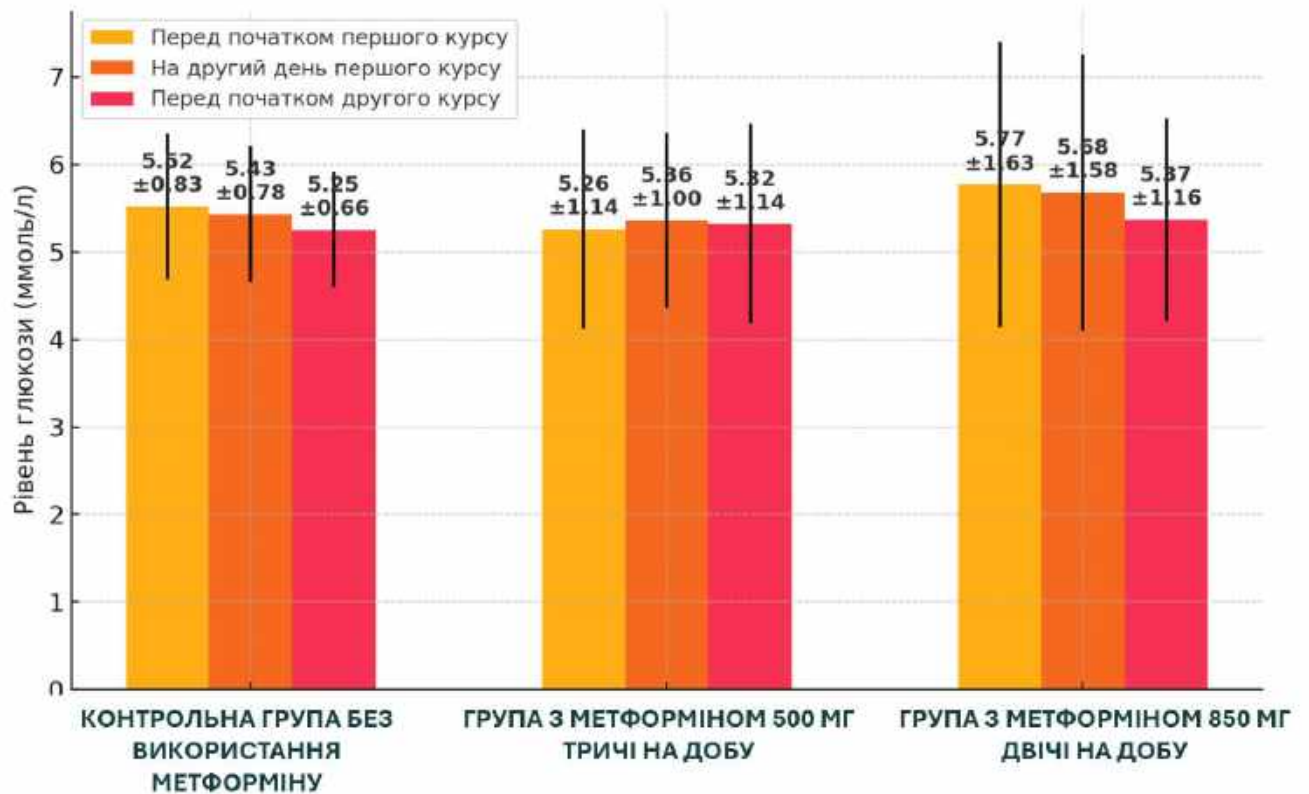


Рис. 4.7. Середні рівні глюкози перед початком лікування, на другий день після початку проведення курсу НАХТ та перед початком другого курсу НАХТ серед різних груп дослідження з 95 % ДІ.

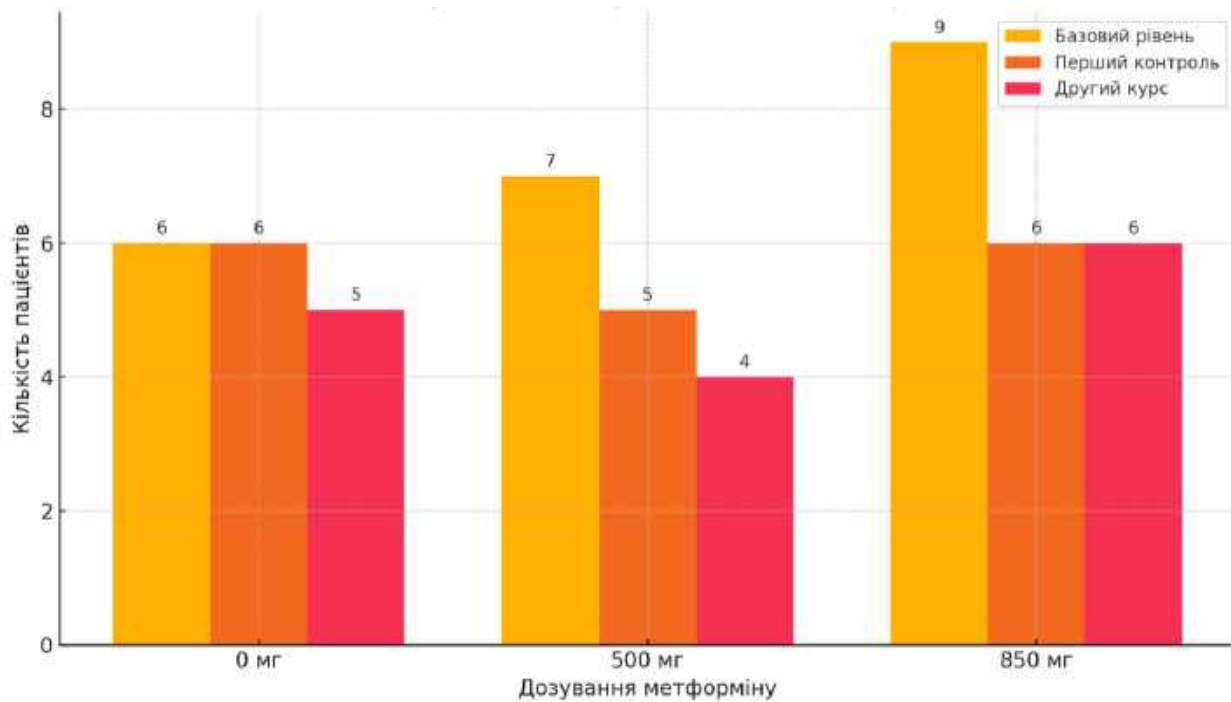


Рис. 4.8. Кількість пацієнтів з гіперглікемією в різних групах дослідження, та динаміка показника в першому курсі НАХТ.

Проведений статистичний аналіз показників гемоглобіну серед груп дослідження вказує на те, що середні рівні гемоглобіну серед пацієнтів мали тенденцію до зменшення впродовж всього періоду лікування, проте не мали статистичної відмінності між групами (рис. 4.9). Зниження рівня гемоглобіну до завершення курсу НАХТ склало в групі контролю 11,5 г/л, в першій групі дослідження 13,4 г/л та в другій групі дослідження 13,4 г/л. Проведений дисперсійний аналіз з пост-хок тестом Тьюкі між групами дослідження, рівнем еритроцитів та гемоглобіну вказує на статистичне значимі різні рівні еритроцитів ($p=0,0144$) і гемоглобіну ($p=0,0529$) тільки в першому курсі лікування, проте починаючи з 2-го курсу НАХТ різниці між параметрами не виявлено ($p > 0,05$).

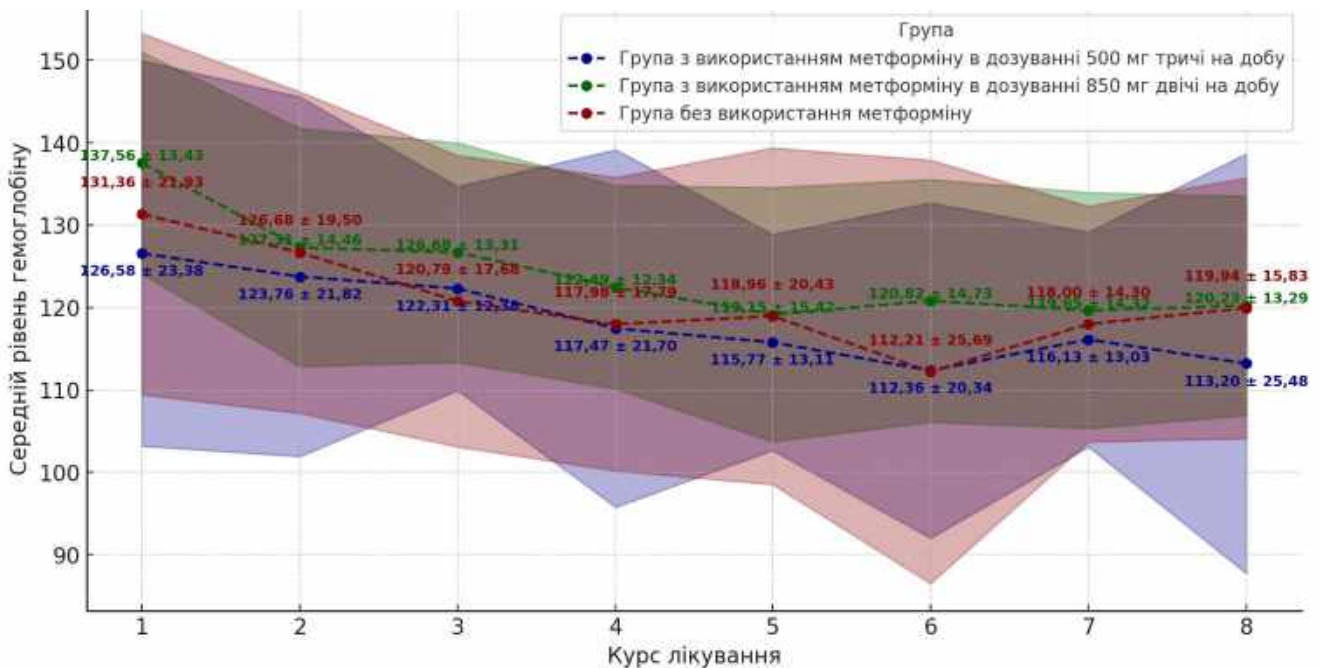


Рис. 4.9. Середні рівні гемоглобіну в групах дослідження впродовж всього курсу лікування.

При аналізі динаміки рівня біохімічно визначеного загального білку крові не було помічено значних коливань впродовж усього періоду НАХТ (рис. 4,10). В експериментальних групах дослідження спостерігались незначне зниження, що може бути пов'язане з адаптацією до прийому метформіну та можливим його короточасним впливом на білковий обмін. Проте не було

виявлено статистично значимих відмінностей між групами що до зниження цього показника ($p > 0,05$). Проведений тест Фрідмена (аналог двофакторного ANOVA з врахуванням ненормальності розподілу ознак) не виявлено статистично значимого впливу метформіну та ступінь нудоти на зниження загального білку крові ($p > 0,05$).

З використанням тесту Крускала-Валліса проаналізовано динаміку рівня креатиніну, зв'язку між використанням метформіну та динамікою креатиніну не виявлено а середні рівні в групах дослідження відображені на рис. 4.11. В дослідженні жоден пацієнт не мав швидкості клубочкової фільтрації нижче ніж 60 мл/хв/1.73м², тому жоден пацієнт не отримував редуковані дози цитостатиків спираючись на показники функції нирок.

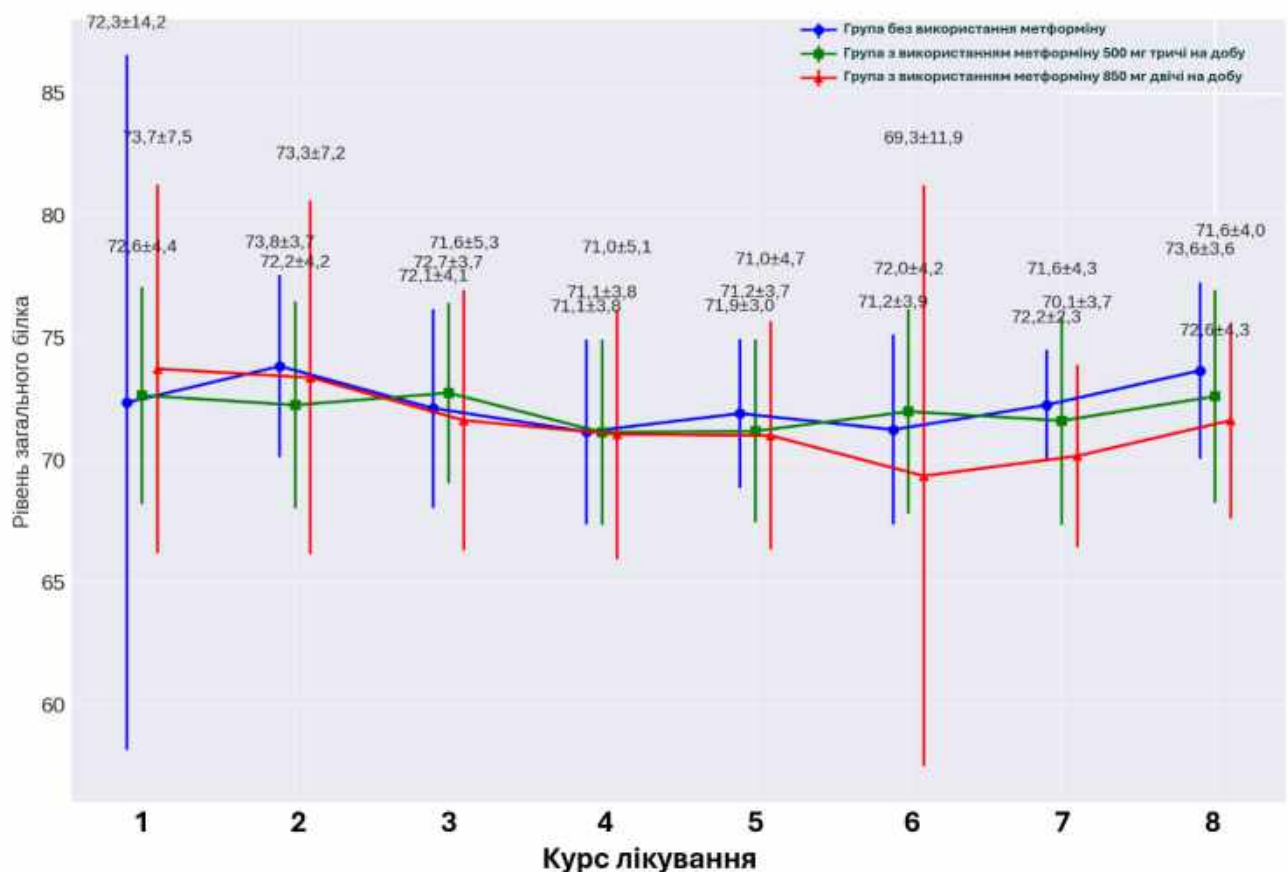


Рис. 4.10. Середній рівень загального білку з 95 % ДІ в групах дослідження в залежності від курсу лікування.

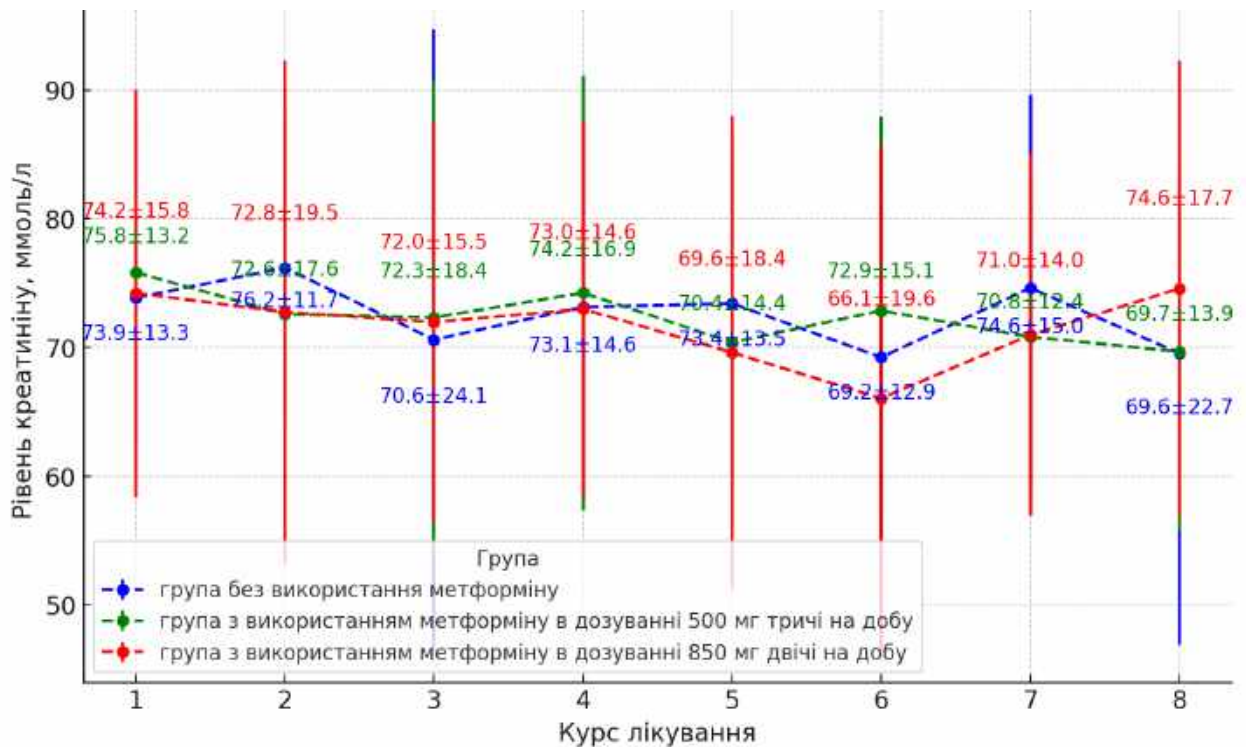


Рис. 4.11. Динаміка креатиніну в групах дослідження з 95 % ДІ.

Вивчення профілю печінкової токсичності (аланінамінотрансфераз (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ) та загальний білірубін) показало статистично значимі відмінності між групами дослідження лише за показником АЛТ під час 7 (OD=9,06, 95 % ДІ від 1,1035 до 74,4942, $p < 0,05$) та 8 курсу лікування (OD=8,5, 95 % ДІ від 1,0306 до 70,1040, $p < 0,05$). Слабкий кореляційний зв'язок було виявлено для рівня загального білірубіну під час 2-го курсу лікування ($p < 0,05$), проте це не вплинуло на визначення ступеню гіпербілірубінемії за класифікатором НЯ. Для рівня АЛТ тільки під час 4-го курсу визначається $r=0,23$ ($p < 0,05$), що відповідає слабкому прямому зв'язку, для всіх інших курсів статистично незначимо ($p > 0,05$). 2 ступінь токсичності за NCI CTCAE v5.0 було зареєстровано в 2 випадках в кожній групі дослідження під час 2, 4, 6 та 7-го курсів лікування, що не вплинуло на відтермінування лікування, проте призвело до редукції дозування хіміотерапевтичних ЛЗ на 25 %. Всі інші збільшення трансаміназ в дослідженні, класифіковані, як 1 ст за вище зазначеними критеріями та не потребували редукції дозування ЛЗ.

4.2. Клініко-симптоматичні показники

В контексті дослідження метформіну, який інтегрується до НАХТ РМЗ, визначення частоти та ступеню клінічних симптомів є ключовим для оцінки його здатності покращувати або знижувати якість життя. Встановлення зв'язку між прийомом метформіну та змінами у стані пацієнтів допомагає удосконалити методи лікування та індивідуалізувати терапевтичні підходи та інтервенції лікарськими засобами або медичними виробами. У дослідження включено 128 пацієнтів, що проходили НАХТ з або без використання метформіну та заповнювали форму оцінки якості життя (Додаток Г.6). Всі пацієнти, що включені в дослідження надали персональну згоду на обробку результатів опитування. Оцінювання проводилося за найбільш розповсюдженими симптомами: нудота, діарея, алергічні реакції, нейтропенія, стоматит, нейропатія та загальна слабкість. Слід зазначити, що форма створена таким чином, щоб результат опитування можливо було з легкістю перевести до стандартного класифікатора негативних явищ (NCI CTC-AE v5.0) та шкали ECOG (Додаток Г.7).

4.2.1. Діарея

Діарея під час хіміотерапії - це складний та багатофакторний побічний ефект, який зустрічався у більшій частини пацієнтів, як зазначено в розділі 1.6.4. Було помічено, що під час проведення першого курсу НАХТ, деякі пацієнти мали розвиток діареї, а загальний розподіл ступенів тяжкості симптому продемонстровано на малюнку 4.12.

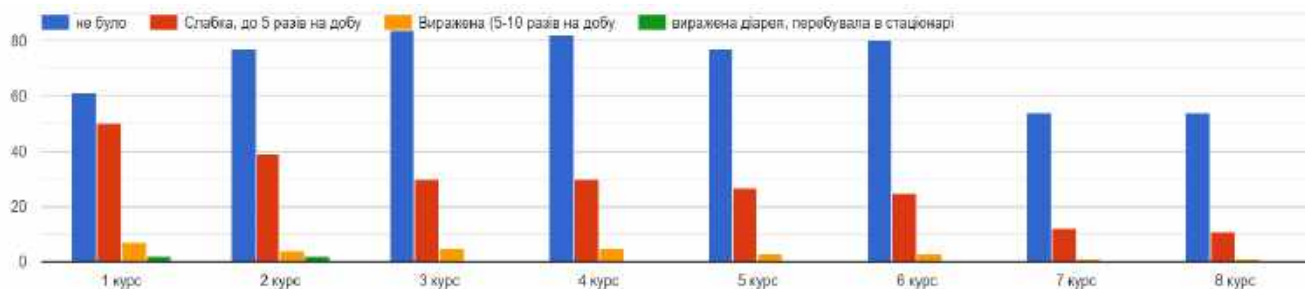


Рис. 4.12. Загальний розподілу синдрому діареї між всіма хворими та всіма курсами лікування.

В дослідженні визначалось, що під час проведення першого курсу НАХТ, деякі пацієнти мали розвиток діареї легкого та середнього ступеню важкості частіше ніж при інших, більш відділених курсах лікування. Було виявлено статистично значимий розвиток діареї тільки під час 1-го курсу лікування (U статистика=2084, $p < 0,05$) незалежно від дозування, що пов'язане із застосуванням метформіну. Ступені тяжкості діареї за класифікатором NCI CTCAE v5.0 в групі дослідження, що приймала метформін склали: 1 ст – 39,06 % ($n=50$), 2ст - 5,47 % ($n=7$) та 3 ст - 1,56 % ($n=2$), що також було виявлено при визначенні шансів (OD 3,1354, 95 % ДІ: 1,2409-7,9223, $p < 0,05$). При подальшому спостереженні та аналізі середніх показників ступеня прояву та частоти діареї не були вищими, ніж в групі контролю. В контрольній групі дослідження найвища середня тяжкість діареї спостерігається на 1-му курсі, з поступовим зниженням у наступних курсах. В усіх групах дослідження середній прояв діареї мав тенденцію до зниження продовж всього курсу НАХТ. В досліджувальних групах «Метформін 500 мг тричі на день» та «Метформін 850 мг двічі на день» варіація середніх значень від 0,56 та 0,66 ст. на першому курсі лікування до 0,09 та 0,16 на останньому курсі лікування відповідно з деякими коливаннями (Рис. 4.13).

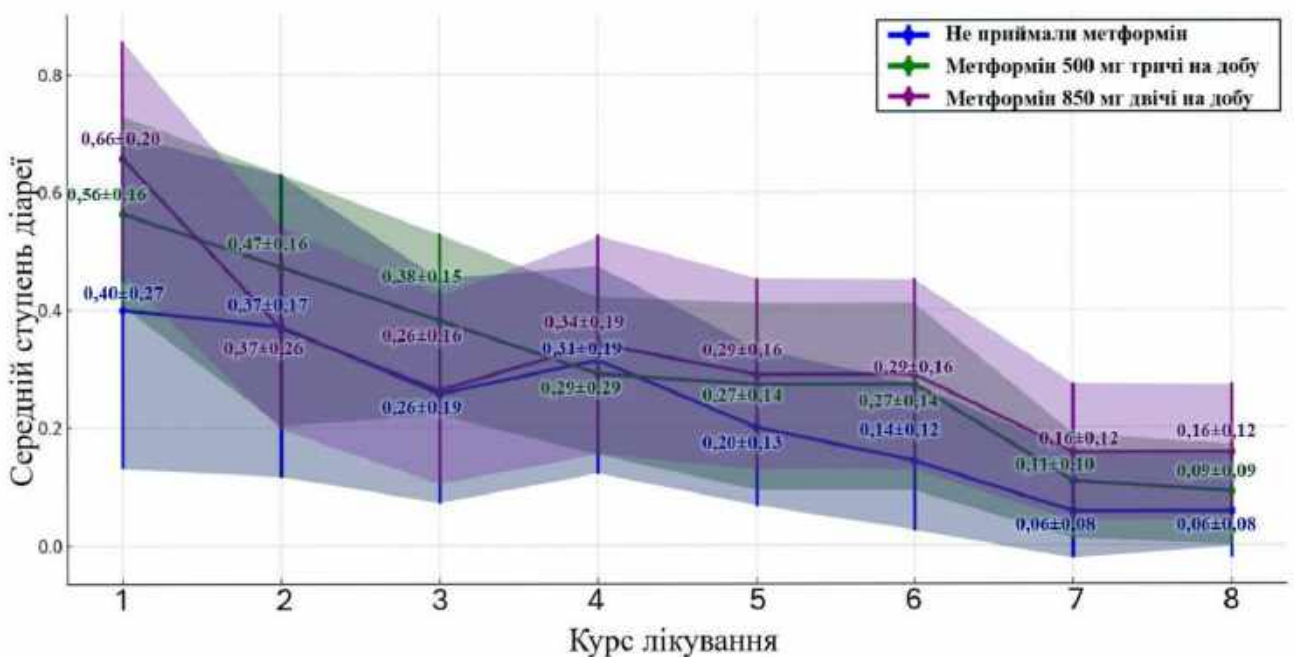


Рис. 4.13. Розподіл діареї серед груп дослідження в залежності від курсу лікування.

Вивчено кореляційний аналіз Крускала-Валліса, враховуючи ненормальність розподілу ознак (критерій Шапіро-Уїлка $p < 0,05$), зв'язок між дозуванням метформіну та розвитком діареї склав 0,21 ($p < 0,05$). Починаючи з другого курсу лікування, статистичної значимості між групами не було виявлено ($p > 0,05$). Проведено подальший статистичний аналіз для виявлення залежності між розвитком діареї та хіміотерапевтичних інтервенції. Різні протоколи НАХТ не асоціювались з більш вираженим проявом НЯ або зі збільшення його частоти ($p > 0,05$). Залежність ступеню діареї від дозування метформіну проведено за допомогою кореляційного аналізу Спірмена а різні дози метформіну не потенціюють більш виражену діарею (Рис. 4.14). Це свідчить про те, що не було знайдено доказів того, що різні умови лікування чи дозування метформіну мали статистично значний вплив на ступінь діареї у пацієнтів. Зазвичай розвиток діареї відмічався впродовж першого тижня першого курсу НАХТ, тому потрібно було виключити наявність фебрильної нейтропенії / нейтропенії. Стандартним алгоритмом дії були:

- 1) Припинення прийому метформіну на 4 днів;
- 2) Використання лопераміду, що зазначено офіційними настановами;
- 3) Щільне пиття, якщо діарея 2 або більше ступеню;
- 4) Контроль клінічного аналізу крові.

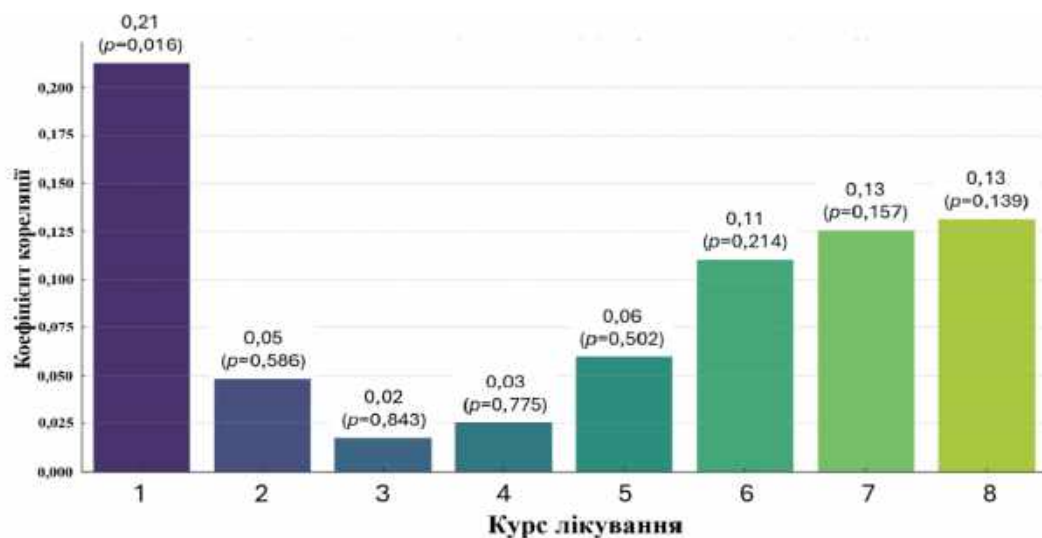


Рис. 4.14. Кореляційний зв'язок між дозуванням метформіну та ступенем діареї в динаміці всіх курсів лікування.

4.2.2. Нудота

Нудота є розповсюдженим симптомом при проведенні спеціального протипухлинного лікування. Як зазначалося раніше в розділі 1.6.2, протоколи, що використовувались у дослідженні мають високий еметогенний потенціал, а розподіл симптому у загальній вибірці зазначено на рис. 4.15. Згідно стандартів медичних онкологів австралійського союзу (eviQ, що є частиною Інституту раку Нового Уельсу), протокол премедикації включає використання стандартних антиеметичних засобів, таких як ондансетрон або паланосетрон на тлі дексаметазону.

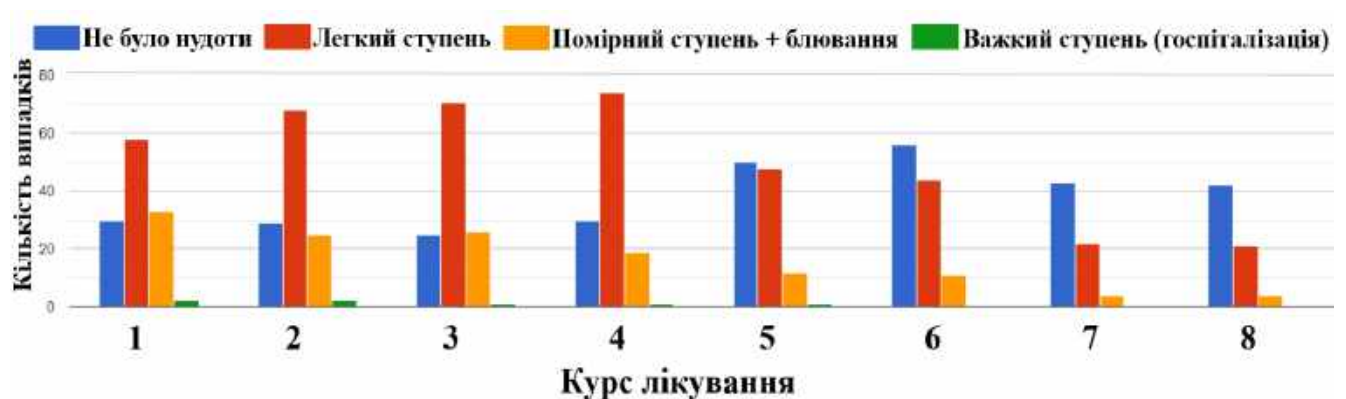


Рис. 4.15. Загальний розподілу симптому / блювоти нудоти між всіма хворими та всіма курсами лікування.

При статистичному аналізі використовувалася градація симптомів від 0 (відсутній симптом) до 3, що відповідає ступеню за класифікатором NCI CTC-AE v5.0. В контрольній групі середні значення тяжкості нудоти коливаються від 0,5 ст до 0,93 ст на різних курсах, а медіани варіюються від 0.5 до 1, що вказує на загальну наявність нудоти. Серед першої групи дослідження середні значення варіюються від 0,2 ст до 0,54 ст, що нижче, ніж в контрольній групі, а медіани переважно на рівні 0 або 1, з нижчими показниками на пізніших курсах. Слід зазначити, що мінімальні та максимальні значення показують, що є курси з відсутністю нудоти. Серед другої експериментальної групи (метформін 850 мг двічі на день) середні значення тяжкості нудоти варіюються від 0,31 ст до 0,76 ст, що також нижче, ніж в

контрольній групі, медіани варіюються від 0 до 1, з відносно низькими значеннями на пізніших курсах. Це може бути пов'язано із використанням паклітакселу в комбінації або без трастузумабу, як базової терапії (Рис. 4.16).

Прийом метформіну може виявитись корисною опцією для зниження середнього рівня та варіативності нудоти, особливо в групі з дозуванням 500 мг тричі на день. Варіабельність та максимальні значення вказують, що хоча метформін може допомагати знизити загальну тяжкість нудоти, індивідуальні випадки важкого прояву симптому можливі, тому використання базової антиеметичної терапії та контролю симптому в відстроченому періоді є обов'язковими.

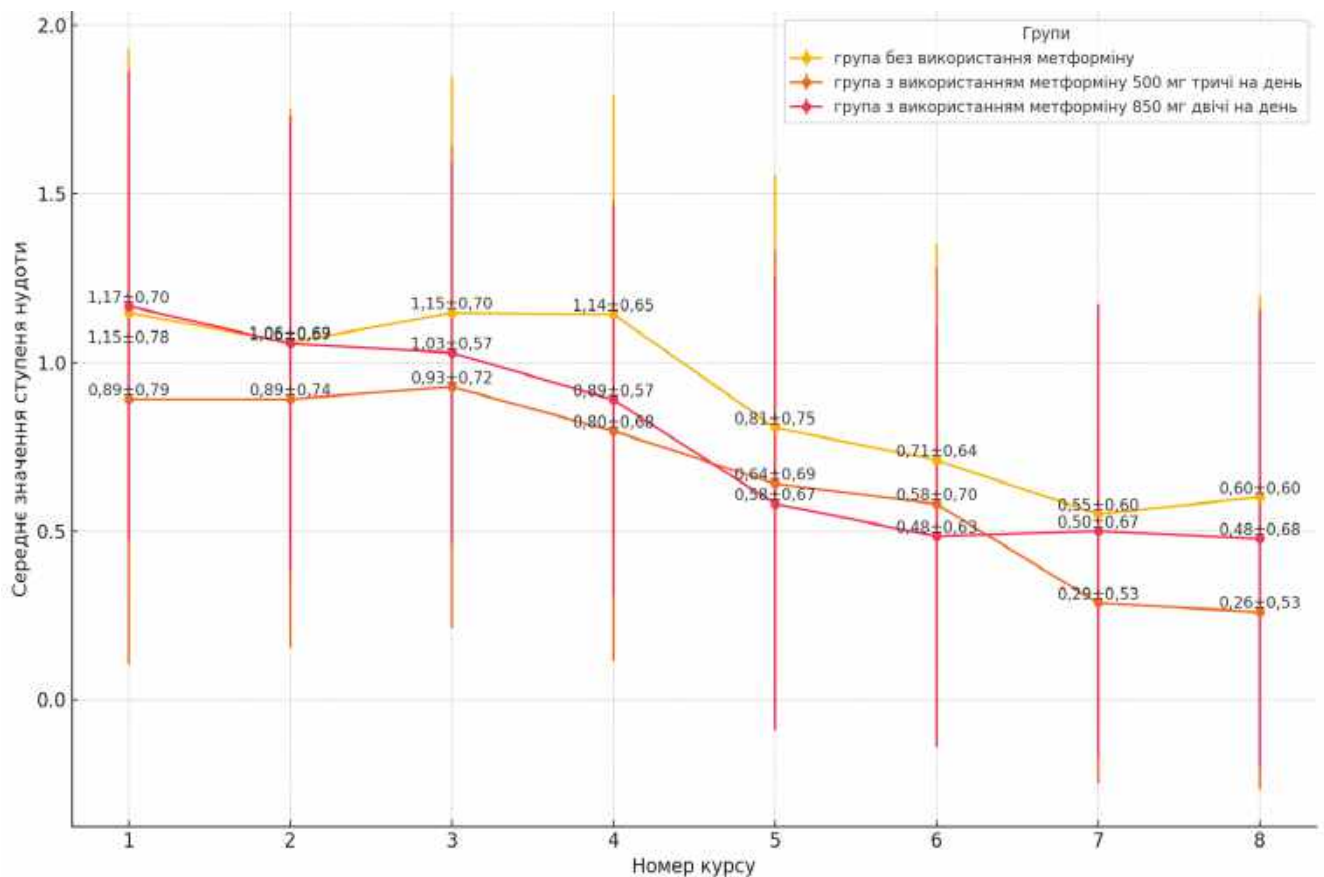


Рис. 4.16. Аналіз розподілу симптому нудоти серед груп дослідження в залежності від курсу лікування.

Результати кореляційного аналізу Спірмена вказують на монотонну залежність між рівнями тяжкості нудоти серед різних груп дослідження на всіх курсах НАХТ. Таким чином між групою "Не приймали метформін" та групою

"Метформін 500 мг тричі на день", кореляція становить 0,81 ($p=0,01$), що вказує на доволі сильний позитивний зв'язок. Між групою "Не приймають метформін" та групою "Метформін 850 мг двічі на день" кореляція становить 0,74 ($p < 0,05$), що також вказує на сильний позитивний зв'язок, але трохи слабший порівняно з першою групою. Між групами "Метформін 500 мг тричі на день" та "Метформін 850 мг двічі на день" кореляція становить 0,93 ($p < 0,0001$), що вказує на дуже сильний позитивний зв'язок. Результати свідчать про те, що патерни змін тяжкості нудоти схожі між групами, що приймали метформін та вказує на те, що він має схожий вплив зниження ХІНБ, хоча потрібні подальші дослідження для більш точних висновків.

Проаналізовано середні рівні нудоти між групами пацієнтів, що отримували «антрациклінові» протоколи (4АС4Т, 4АС4ТН) та тільки «таксанові» протоколи (6ТС, 6ТР, 6ТСН) та кореляційний зв'язок між ними та розвитком нудоти методом кореляційного аналізу Спірмена (Рис. 4.17, 4.18) протягом різних курсів НАХТ. У більшості курсів кореляції є слабкими, що вказує на незначний лінійний зв'язок між застосуванням антрациклінів та виникненням нудоти, а статистично значущі результати ($p < 0,05$) спостерігаються з п'ятого по восьмий курси, де кореляції показують помірний зв'язок між протоколом хіміотерапії та збільшенням симптомів нудоти.

Інтерпретуючи результати аналізу, слід зазначити що антрациклінові протоколи лікування (4АС4Т, 4АС4ТН) можуть мати підвищену токсичність, а безантрациклінові схеми (6ТС, 6ТР, 6ТСН) мають накопичувальний ефект щодо розвитку нудоти. Проте, в контексті проведеного дослідження, кожен окремий випадок потребує індивідуального підбору антиеметогенної терапії із залученням всіх доказово-виправданих методів.

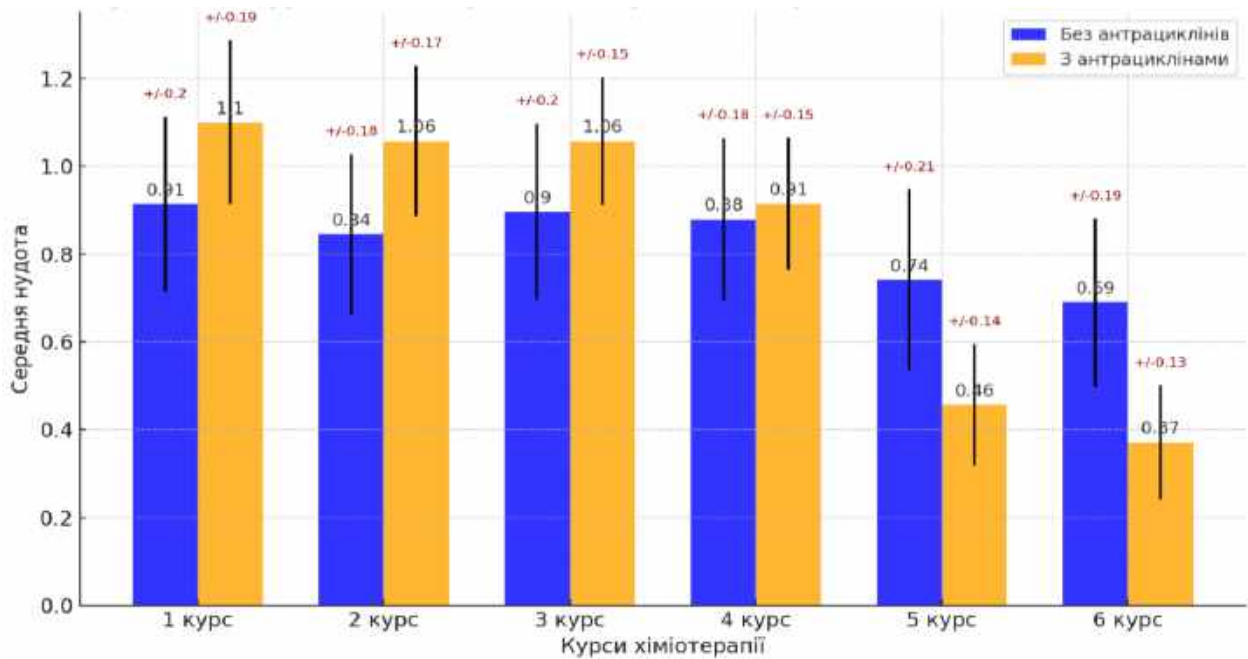


Рис. 4.17. Середній рівень нудоти для кожного курсу хіміотерапії, з кольоровим розподілом для груп без антрациклінів (синій) та з антрациклінами (жовтий).

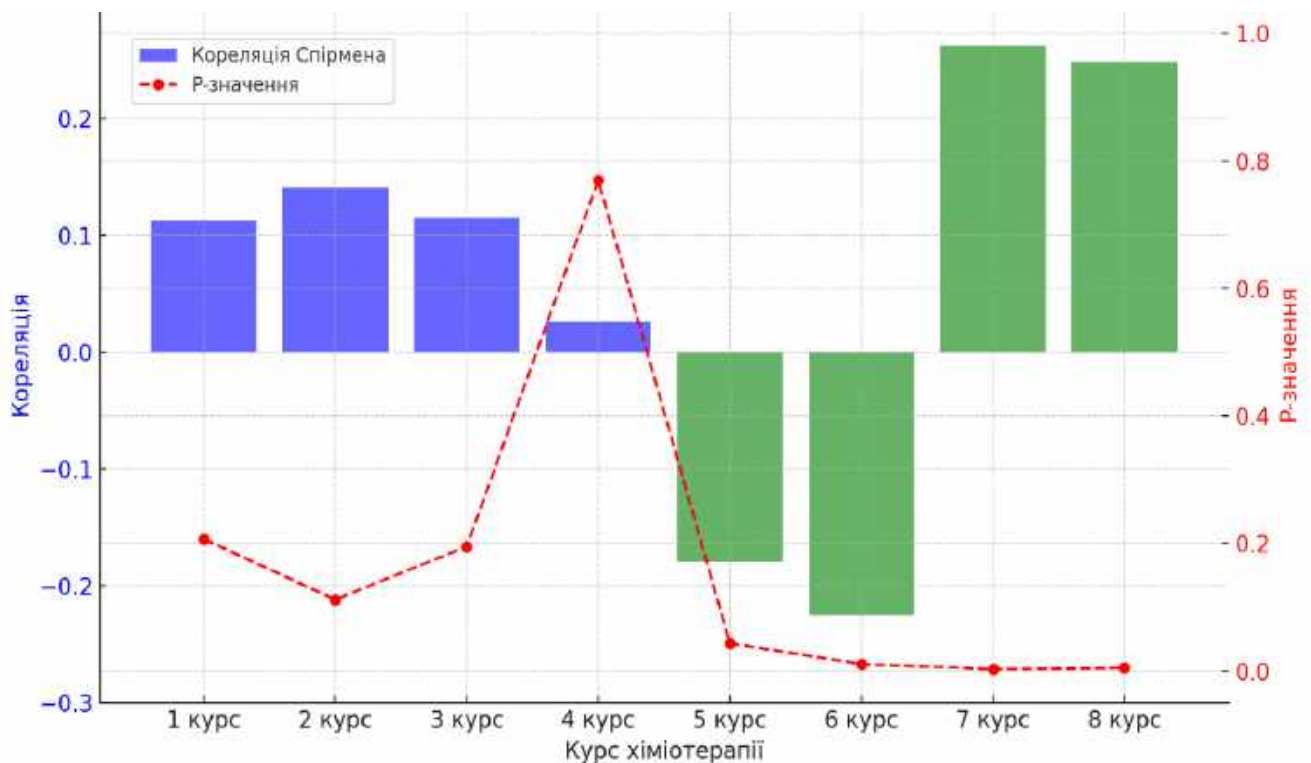


Рис. 4.18. Рівні кореляції між курсами НАХТ та нудотою: зелений вказує на статистичну значущість ($p < 0,05$), а синій — на відсутність значущості. Червона лінія показує p-value для кожного курсу хіміотерапії.

4.2.3. Полінейропатія

Зазвичай цитостатичними ЛЗ із нейротоксичним ефектом є паклітаксел та доцетаксел, як зазначено в розділі 1.6.3. Було зазначено, що метформін може знижувати ступінь полінейропатії, проте рівні розвитку цього ускладнення на були статистично значимі. Незважаючи на інтеграцію до схем лікування лікарських засобів, що зменшують ступінь або можуть вилікувати полінейропатію, загальна тенденція все ж до збільшення середніх рівнів прояву цього ускладнення не тільки в контексті цього дослідження. Загальний розподіл серед пацієнтів за ступенем тяжкості зазначено на рис. 4.19.

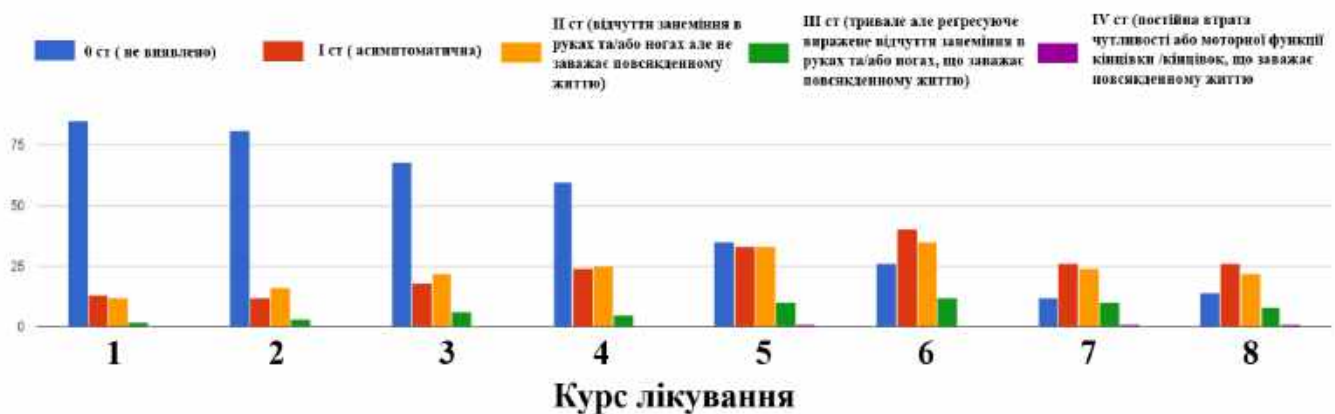


Рис. 4.19. розподіл ступенів полінейропатія між всіма хворими та всіма курсами лікування.

При кореляційному аналізі за Спірменом між курсом лікування та ступенем полінейропатії коефіцієнт склав 0,413 ($p < 0,001$), що вказує на помірний зв'язок з прогресуванням полінейропатії на тлі проведення цитостатичного лікування. А вираженої різниці між групами дослідження та динамікою розвитку полінейропатія не виявлено (Рис. 4.20).

Серед груп дослідження кореляція за Спірменом (Рис. 4.21) склала: в контрольній групі 0,389 ($p < 0,001$), першій групі дослідження 0,414 ($p < 0,001$), а в другій групі дослідження 0,432 ($p < 0,001$), що підтверджує статистично значущу помірно-позитивну кореляцію. Це свідчить про те, що не існує різниці в ризиках розвитку полінейропатії в залежності від інтеграції метформіну, а стале збільшення

середніх ступенів цього ускладнення свідчить про кумулятивний нейротоксичний ефект НАХТ.

Проводячи висновки аналізу полінейропатії, вказують на необхідність подальших досліджень для оптимізації лікувальних стратегій та потенційного зменшення нейротоксичних ефектів в лікуванні полінейропатії. Окрім цього, необхідно розглядати вплив метформіну та інших медикаментів, що можуть впливати на ступінь полінейропатії, щоб з'ясувати їх ефективність та безпеку у комплексному лікуванні.

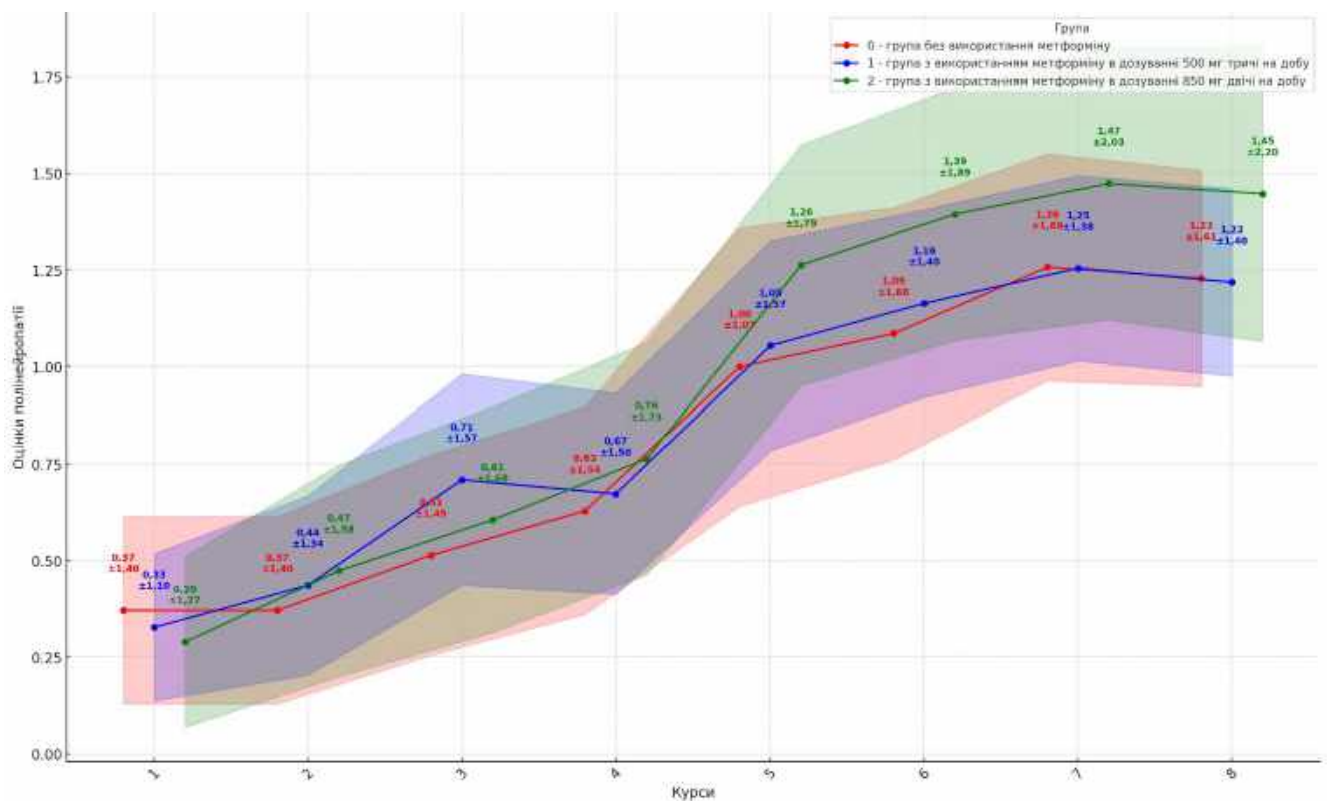


Рис. 4.20. Середні ступені полінейропатії серед груп дослідження в залежності від курсу лікування.

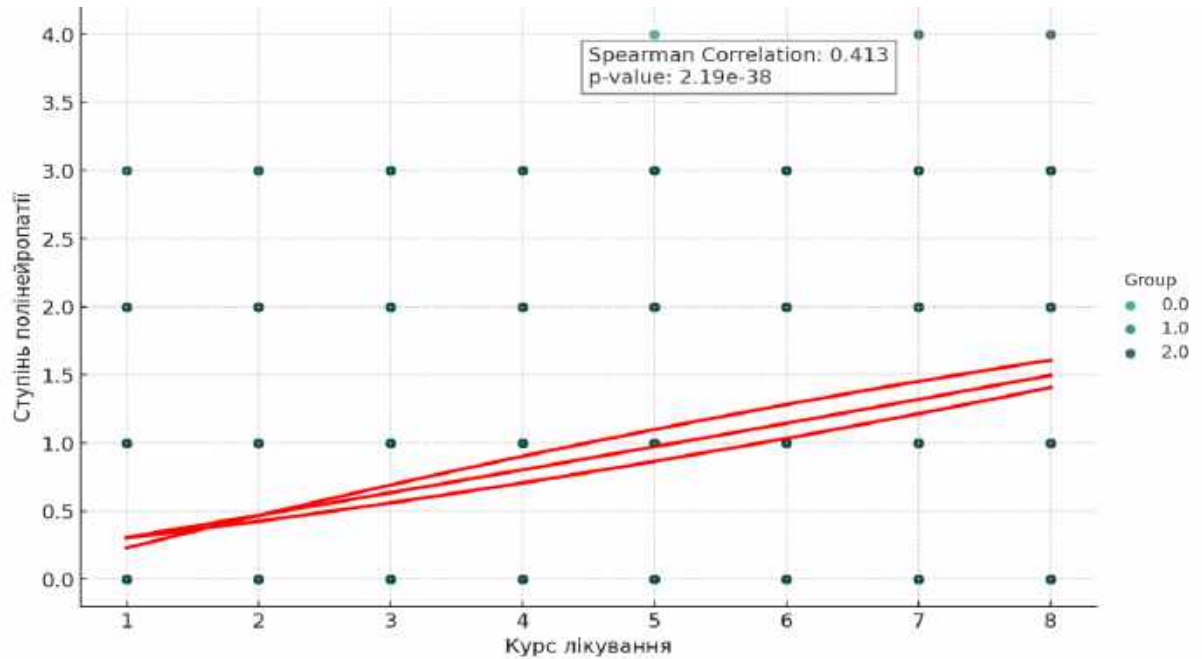


Рис. 4.21. Монотонна кореляція між курсом лікування та ступенем полінейропатії.

4.2.4. Загальний стан хворих (ECOG статус)

При проведенні клінічних досліджень різних методів лікування злоякісних новоутворень необхідно використовувати стандартні критерії для вимірювання впливу хвороби на повсякденну активність пацієнта. Одним із таких інструментів є шкала функціонального статусу PS ECOG. Вона описує рівень функціонального стану пацієнта в аспекті фізичної активності та змогою догляду за собою. Загальний розподіл симптому (Рис. 4.22) та середній розподіл (Рис. 4.23) зниження фізичної активності пацієнтів в дослідженні в розрізі кожного курсу лікування.

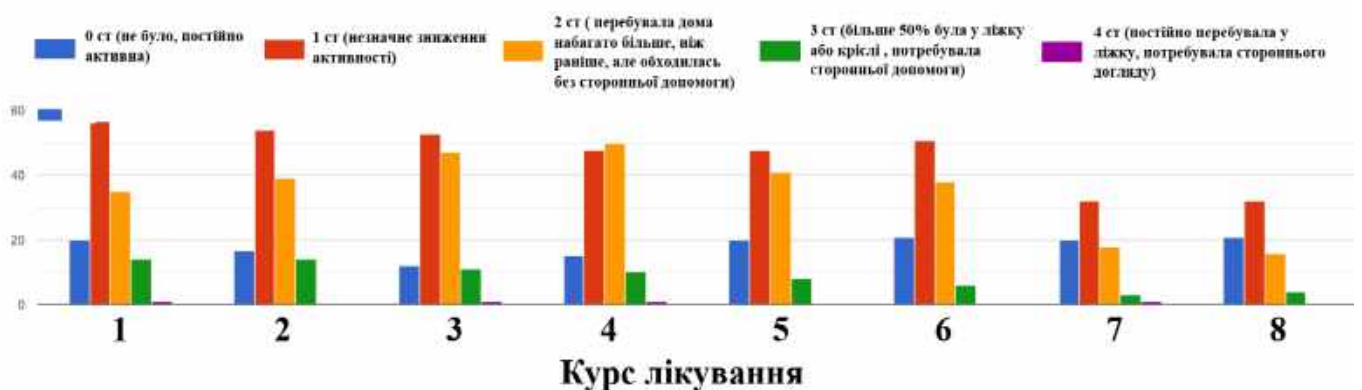


Рис. 4.22. Розподіл ступенів загальної слабкості відповідно до ECOG статусу між всіма хворими та всіма курсами лікування.

При статистичному аналізі першочергово було проведено нормальність розподілу. За результатами тесту Шапіро-Вілка розподіли оцінок PS ECOG між курсами НАХТ у всіх групах мають $p < 0,05$, що відкидає нульову гіпотезу про нормальність розподілу, тому для подальшого порівняння використовувався аналіз Краскела-Уолліса та за його результатами p -value більше $0,05$ для всіх курсів та ECOG статусу (рис. 4.24). Це означає, що не знайдено статистично значущих відмінностей між трьома групами дослідження щодо кожного з курсів лікування. З цього можна зробити висновок, що курси НАХТ мають схожий вплив на пацієнтів у всіх групах дослідження, незалежно від дозування метформіну або відсутності його прийому.

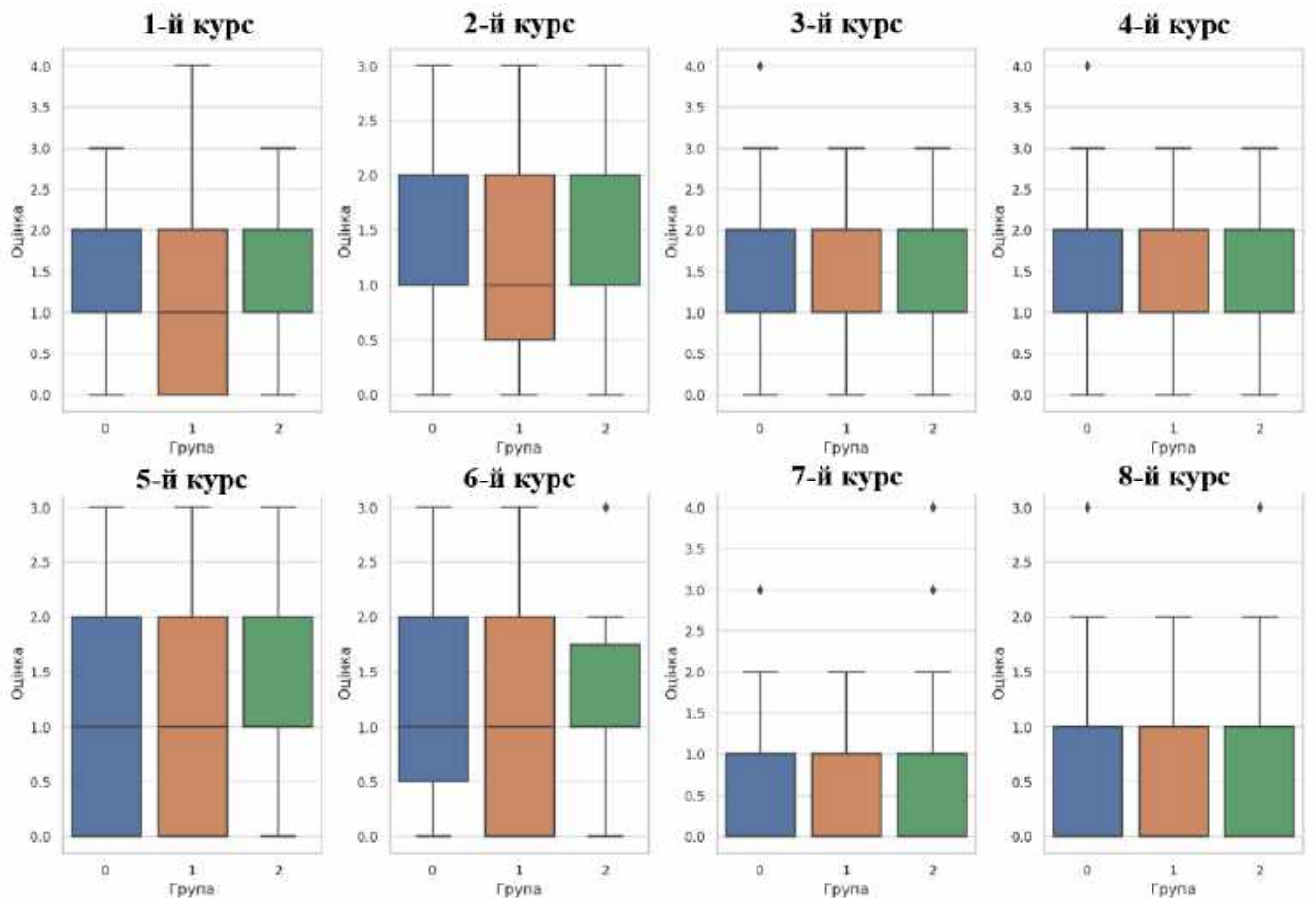


Рис. 4.23. Ящики з вусами розподілу оцінки ECOG статусу за курсами НАХТ серед груп дослідження.

Аналізуючи результати кореляційного аналізу Крускала-Валліса та Спірмена між рівнями загальної слабкості (за шкалою PS ECOG) та нейтропенією за курсами лікування, можна зробити наступні висновки:

- Показники аналізу Крускала-Валліса вказують на статистично значущі відмінності між групами для курсів 2-6, що свідчить про наявність відмінностей у розподілі рівнів PS ECOG і нейтропенії. Особливо сильні відмінності спостерігаються у курсах 2 і 3, де р-значення є надзвичайно низькими. Проте, для курсів 1, 7, і 8 значущих відмінностей не виявлено, що може свідчити про більш однорідний вплив цих курсів лікування на спостережувані показники.

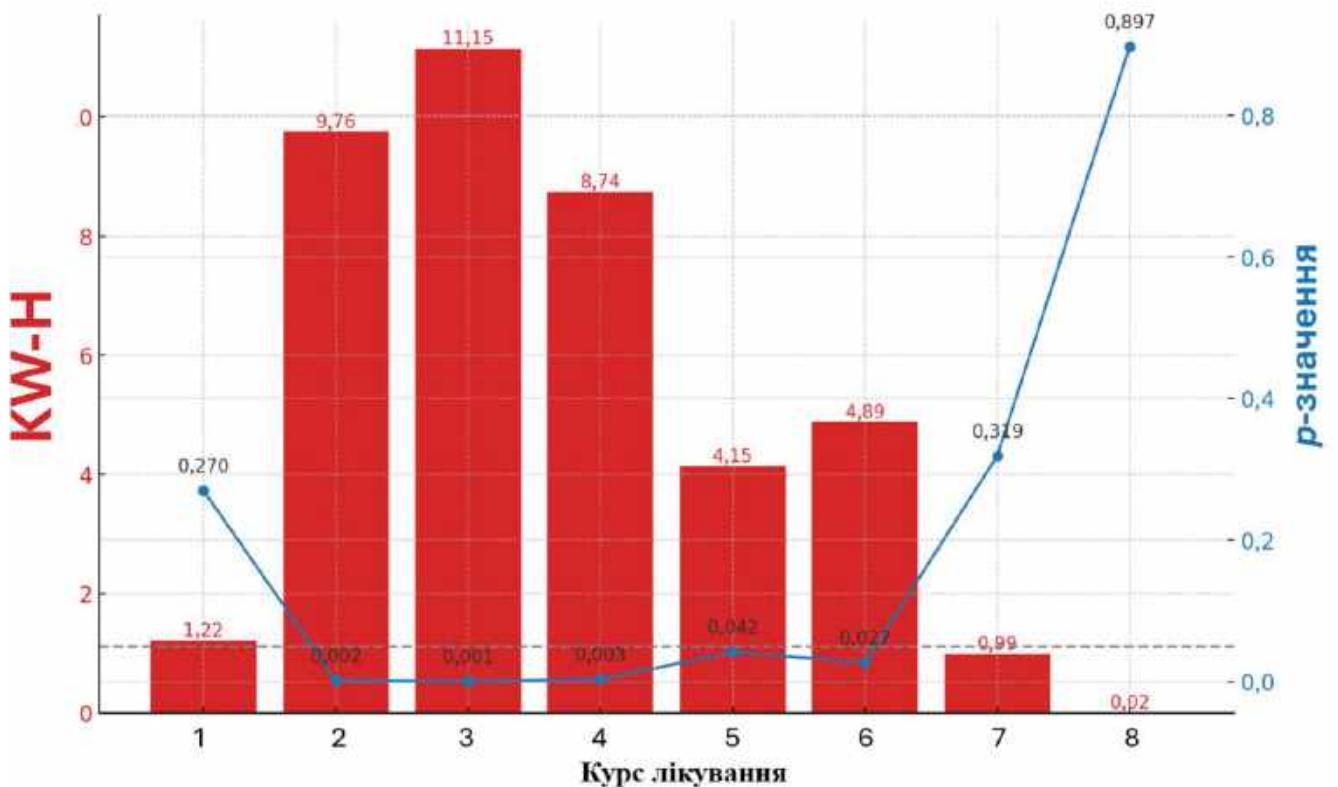


Рис. 4.24. Результати тесту Крускала-Валліса між ECOG та нейтропенії в залежності від курсу лікування.

4.3. Висновки до розділу

Дослідження, представлене у четвертому розділі, спрямоване на оцінку впливу метформіну на лабораторні та клінічні показники пацієнтів з РМЗ в період НАХТ, а побічні дії лікування оцінювалися за класифікатором NCI CTC-AE v5.0.

В контрольній групі середній ступінь нейтропенії змінювався від 0,66 (8-й курс) до 1,97 (4-й курс). В першій групі дослідження цей показник змінювався від 0,70 (8-й курс) до 1,76 (4-й курс). В другій групі дослідження – від 0,79 (8-й курс) до 2,00 (2-й курс). Мінімальні та максимальні значення для всіх груп дослідження становили від 0 ст. до 4 ст., а середні рівні нейтропенії класифіковані за NCI CTC-AE v5.0.

При регресійному аналізі для оцінки взаємозв'язку між групою прийому метформіну, курсом лікування та ступенем нейтропенії встановлений коефіцієнт для групи метформіну складає 0,0874 ($p > 0,05$), що свідчить про статистично незначущий вплив метформіну на ризик розвитку більш важкого ступеню нейтропенії. Коефіцієнт для кожного наступного курсу лікування склав -0,1390 ($p < 0,001$), що свідчить про достовірне зниження гранулоцитів в клінічному аналізі крові з кожним наступним курсом лікування, що відповідає кумулятивній гематологічній токсичності. Коефіцієнт детермінації виявився низьким ($R\text{-squared}=0,067$), що пояснює лише 6,7 % варіації у ступенях нейтропенії, вказуючи на наявність інших факторів, які також могли впливати на ступінь цього гематологічного ускладнення.

Інтеграція метформіну до системного лікування не впливає на ризик розвитку нейтропенії та не потенціює більш виражений ступінь цього ускладнення. Методи превенції та боротьби з цим негативним явищем такі ж, як і при стандартній цитостатичній терапії, і потребують такого ж моніторингу стану хворого.

Оцінка тромбоцитопенії не виявила статистично значущої кореляції між рівнем тромбоцитів та фебрильною нейтропенією у всіх курсах лікування ($p > 0,05$)

для кожної з груп дослідження. Це свідчить про відсутність явного тренду або взаємозв'язку між тромбоцитопенією і нейтропенією в ході лікування.

Оцінка рівнів глюкози крові показала, що середні рівні цього показника у пацієнтів в різних групах мали тенденцію до зниження, але при жодному вимірюванні рівень цукру крові не було визначено нижче 3.5 ммоль/л. Окремо проаналізовано кількість хворих, що мали надлишковий рівень глюкози крові вище 6.1 ммоль/л, та динаміку цього показника серед груп дослідження. Загалом, кількість пацієнтів з гіперглікемією ($>6,1$ ммоль/л) в першій групі дослідження знизилася з 10 (12,5 %) до 3 (3,75 %) на другий день після початку лікування та до 1 (1,25 %) перед початком другого курсу. У другій групі дослідження ці показники знизилися з 8 (10 %) до 2 (2, %) та 1 (1,25 %) відповідно. В контрольній групі кількість пацієнтів з гіперглікемією знизилася з 15 (18,75 %) до 12 (15 %) та 10 (12,5 %) відповідно. Ці дані відповідають основному терапевтичному ефекту метформіну, що до зниження рівня гіперглікемії, а враховуючи те, що жоден пацієнт не отримав гіпоглікемію впродовж всього курсу лікування, пояснюють профіль безпеки застосування цього ЛЗ.

Середні рівні гемоглобіну вказують на тенденцію до зменшення протягом всього періоду лікування, проте не мали статистичної відмінності між групами. Зниження рівня гемоглобіну до завершення курсу НАХТ склало в контрольній групі 115 г/л, в першій групі дослідження – 134 г/л, у другій групі дослідження – 134 г/л. Проведений дисперсійний аналіз з пост-хок тестом Тьюкі вказує на статистично значимі різні рівні еритроцитів ($p=0,0144$) і гемоглобіну ($p=0,0529$) тільки в першому курсі лікування, починаючи з другого курсу НАХТ різниці між параметрами не виявлено ($p > 0,05$).

Аналіз динаміки рівня біохімічно визначеного загального білка крові не виявив значних коливань протягом всього періоду НАХТ. В групі дослідження спостерігалось незначне зниження, що може бути пов'язане з адаптацією до прийому метформіну та можливим його короточасним впливом на білковий обмін. Проте статистично значимих відмінностей між групами не виявлено ($p >$

0,05). Тест Фрідмена не виявив статистично значимого впливу метформіну та ступені нудоти на зниження загального білка крові ($p > 0,05$).

Динаміка рівня креатиніну не виявила зв'язку між використанням метформіну та динамікою креатиніну. Жоден пацієнт не мав швидкості клубочкової фільтрації нижче ніж 60 мл/хв/1.73м², тому жоден пацієнт не отримував редуковані дози цитостатиків на підставі показників функції нирок.

Профіль печінкової токсичності показав статистично значимі відмінності між групами дослідження лише за показником АЛТ під час 7-го (OD=9,06, 95 % ДІ: 1,1035-74,4942, $p < 0,05$) та 8-го курсу лікування (OD=8,5, 95 % ДІ: 1,0306-70,1040, $p < 0,05$). Слабкий кореляційний зв'язок було виявлено для рівня загального білірубіну під час 2-го курсу лікування ($p < 0,05$), проте це не вплинуло на визначення ступеню гіпербілірубінемії за класифікатором негативних явищ (НЯ). Для рівня АЛТ тільки під час 4-го курсу визначається $r=0,23$ ($p < 0,05$), що відповідає слабкому прямому зв'язку, для всіх інших курсів статистично незначимо ($p > 0,05$).

У контексті дослідження метформіну, інтегрованого до НАХТ, визначення частоти та ступеню клінічних симптомів є ключовим для оцінки його здатності покращувати або знижувати якість життя. Дослідження включало 128 пацієнтів, що проходили НАХТ з або без використання метформіну. Було оцінено такі симптоми, як діарея, нудота, алергічні реакції, нейтропенія, стоматит, нейропатія та загальна слабкість.

Діарея під час хіміотерапії є складним та багатофакторним побічним ефектом. Було виявлено, що розвиток діареї частіше відзначався під час першого курсу НАХТ. Статистично значимий розвиток діареї було виявлено тільки під час першого курсу лікування (U-статистика=2084, $p < 0,05$) незалежно від дозування метформіну. Ступені тяжкості діареї за класифікатором NCI CTC-AE v5.0 в групі дослідження, що приймала метформін, склали: 1 ст. – 39,06 % (n=50), 2 ст. – 5,47 % (n=7) та 3 ст. – 1,56 % (n=2), що також було виявлено при визначенні шансів (OD 3,1354, 95 % ДІ: 1,2409-7,9223, $p < 0,05$). Середній прояв діареї мав тенденцію до зниження протягом всього курсу НАХТ в усіх групах дослідження.

Нудота є розповсюдженим симптомом при проведенні протипухлинного лікування. Протоколи дослідження мають високий еметогенний потенціал. В контрольній групі середні значення тяжкості нудоти коливаються від 0,5 ст. до 0,93 ст., у першій групі дослідження – від 0,2 ст. до 0,54 ст., у другій групі дослідження – від 0,31 ст. до 0,76 ст. Прийом метформіну може знизити середній рівень та варіативність нудоти, особливо в групі з дозуванням 500 мг тричі на день. Кореляційний аналіз Спірмена вказує на сильний позитивний зв'язок між рівнями тяжкості нудоти серед різних груп дослідження на всіх курсах НАХТ. Між групами "Не приймали метформін + ХТ" та "Метформін 500 мг тричі на день + ХТ" кореляція становить 0,81 ($p=0,01$), між "Не приймали метформін" та "Метформін 850 мг двічі на день" – 0,74 ($p < 0,05$), а між групами "Метформін 500 мг тричі на день" та "Метформін 850 мг двічі на день" – 0,93 ($p < 0,0001$). Полінейропатія є ускладненням, що часто спостерігається при використанні паклітакселу та доцетакселу. Метформін може знижувати ступінь полінейропатії, але статистично значимих відмінностей не виявлено. Кореляційний аналіз за Спірменом між курсом лікування та ступенем полінейропатії показав коефіцієнт 0,413 ($p < 0,001$), що вказує на помірний зв'язок з прогресуванням полінейропатії на тлі проведення цитостатичного лікування. Стале збільшення середніх ступенів цього ускладнення свідчить про кумулятивний нейротоксичний ефект НАХТ. Кореляція за Спірменом у контрольній групі склала 0,389 ($p < 0,001$), у першій групі дослідження – 0,414 ($p < 0,001$), а у другій групі дослідження – 0,432 ($p < 0,001$), що підтверджує статистично значущу помірно-позитивну кореляцію. Проте, це не вказує на різний рівень розвитку полінейропатії, а додавання метформіну не демонструє переваг, щодо зниження цього побічного симптому лікування.

Загальний стан хворих оцінювався за шкалою функціонального статусу PS ECOG. Розподіли оцінок PS ECOG між курсами НАХТ у всіх групах мали $p < 0,05$, що відкидає нульову гіпотезу про нормальність розподілу. Аналіз Крускала-Валліса показав p -value більше 0,05 для всіх курсів та ECOG статусу, що свідчить про відсутність статистично значущих відмінностей між групами дослідження. Кореляційний аналіз Спірмена вказує на помірно-позитивний кореляційний зв'язок

між загальною слабкістю і нейтропенією в усіх курсах, з найсильнішим кореляційним зв'язком у 7-му курсі (коефіцієнт 0,419, $p < 0,001$).

Висновки дослідження свідчать, що інтеграція метформіну в передопераційне лікування раку молочної залози не має значного впливу на гематологічні ускладнення, зокрема нейтропенію, тромбоцитопенію та анемію. Метформін може знижувати середній рівень нудоти, проте не впливає на ступінь полінейропатії. Загальний стан пацієнтів за шкалою PS ECOG не показав статистично значущих відмінностей між групами дослідження. Подальші дослідження необхідні для оптимізації дозування метформіну та його впливу на інші клінічні показники.

Розділ написаний за матеріалами власних публікацій:

Аверін, Д.І., Завізіон, В.Ф. (2024). Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози. Клінічна Онкологія, 14(1), 1-10. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32574> [232].

ВИСНОВКИ

1. Створено та досліджено алгоритм застосування метформіну в стандартних дозуваннях 500 мг тричі на день або 850 мг двічі на день з першого дня першого курсу НАХТ до дня хірургічного лікування, безперервно, або з короткими перевами при виникненні негативних явищ, що їх потребують, до їх подання. Запропонований режим збільшує терапевтичний контроль над пухлиною. Алгоритм сприяв досягненню повної патоморфологічної відповіді в 65,31 % ($p < 0,001$) у першій групі дослідження та 45,95 % ($p < 0,05$) у другій групі дослідження, в той час, як в контрольній групі – 20,75 %. Підвищені показники патоморфозу у групах дослідження з використанням метформіну, вказують на потенційну користь лікарського засобу в покращенні терапевтичної відповіді та можливість досягнення більш вираженого зменшення пухлини перед хірургічним втручанням.

2. При визначенні клініко-рентгенологічних показників після НАХТ було виявлено статистично значиме зменшення пухлини в усіх групах дослідження, включаючи контрольну, що відповідає позитивній динаміці - частковій відповіді (від 53,91 % до 64,76 %) , проте не отримано статистично значимої різниці між групами дослідження, а і відповідно від дозування метформіну ($p > 0,05$). Визначено помірний взаємозв'язок між рентгенологічною та морфологічною відповіддю в усіх групах дослідження, з найвищим показником узгодженості в групі використання метформіну 850 мг двічі на добу ($r=0,597$, $p < 0,001$). При диференціації дозування метформіну, група дослідження 500 мг тричі на добу мала середній патоморфоз за Г.О. Лавниковою 3,39 ст, а група з метформіно 850 мг двічі на добу — 3,0 ст, що значно вище контрольної групи, де середній ступінь склав 2,38 ст. Для тих хворих, що не досягли повного патоморфозу, в усіх трьох групах спостерігалась зміна середнього ступеню гістологічної градації пухлини в бік підвищення диференціації ($p < 0,01$). При дослідженні зміни імуногістохімічних показників відмічається зниження маркерів проліферації, що вказує на зменшення агресивності пухлини. Так, зниження

показника Ki-67 мало місце в усіх групах, а найбільша зміна була в групі з використанням метформіну в дозуванні 500 мг тричі на добу (-40,56 %, $p < 0,001$), що статистично значимо в порівнянні з іншими групами дослідження ($p < 0,01$). А при визначенні динаміки Cyclin D1, статистично значима зміна була тільки при НАХТ з використанням метформіну в дозуванні 500 мг тричі на добу. Аналогічні зміни були в рівнях гормональних рецепторів, що знизились у всіх групах після лікування, з найбільшим зниженням у групі, яка отримувала НАХТ з метформіном в дозуванні 500 мг тричі на день, для ER ($p < 0,001$) та PR ($p < 0,01$).

3. В цілому незначна різниця в терапевтичному ушкодженні пухлини при дозуванні метформіну між 500 мг тричі на добу або 850 мг двічі на добу свідчить про те, що ефективність протоколів хіміотерапії може залежати від факту додавання метформіну більше ніж від його дозування. Разом з тим, для люмінального B, Her-2/neu негативного РМЗ було виявлено статистично значиму перевагу від інтеграції метформіну в дозуванні 500 мг тричі на добу, а для Her-2/neu позитивного РМЗ перевага була від дозування 850 мг двічі на добу. Втім, кількість пацієнтів з останнім підтипом в дослідженні була недостатньою для формування достовірних висновків. Для отримання більш достовірних результатів застосування метформіну при Her-2/neu позитивному РМЗ необхідне подальше дослідження. Гематологічна та клінічна токсичність потребувала стандартної корекції, однак не було виявлено значущого збільшення частоти або ступенів цих симптомів у пацієнтів, які приймали метформін, порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). Достовірно пов'язана з метформіном діарея виникала лише при першому курсі лікування ($p < 0,001$), потребувала стандартного підходу в корекції, та включала короткотривалу перерву в використання лікарського засобу, призначення лопераміду, регідратації та контролю клінічного аналізу крові щодо нейтропенії.

4. Створено математичну модель для прогнозування вірогідності досягнення ПМВ, враховуючи дані, що відомі до початку НАХТ (в тому числі

імуногістохімічні показники, ступінь диференціювання пухлини, вік хворих, використання метформіну, розмір пухлини та ступінь ураження лімфатичних вузлів, протокол НАХТ та мультицентричність). Для створення ємкісної математичної моделі передбачення патоморфологічної відповіді в дослідженні було використано алгоритм випадкового лісу, який враховує нелінійні залежності між досліджуваними показниками та забезпечує високу точність прогнозування (76 %), що значно вище за звичайний множинний регресійний аналіз (29,6 %). Використання моделі дозволяє персоніфікувати стратегію ведення пацієнта, в тому числі спрогнозувати доцільність інтеграції метформіну в протокол НАХТ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Протидіабетичний засіб метформін може бути застосований у якості модифікатору ефекту неоад'ювантної хіміотерапії. Його інтеграція в клінічну практику потребує проведення ретельного моніторингу загального стану хворого, визначення рівня глюкози крові, а також контролю та оцінки діареї.
2. У разі розвитку діареї, яка є дозозалежним негативним явищем, рекомендується короткотривала пауза у використанні метформіну, призначення протидіарейних лікарських засобів при 2 та більшому ступеню тяжкості, регідратація та оцінки клінічного аналізу крові для контролю нейтропенії.
3. Для прогнозування ефекту неоад'ювантної хіміотерапії з використанням метформіну, рекомендується використовувати створений алгоритм машинного навчання, що буде сприяти більш персоніфікованому лікуванню.
4. Рекомендовано використання розширеної імуногістохімічної панелі, що додатково включає Cyslin D1 та андрогенові рецептори, дає змогу персоніфікувати вибір хіміотерапії і модифікатора, та дозволяє покращити результати неоад'ювантного лікування. Визначення змін в динаміці цих показників в післяопераційному матеріалі впливає на ад'ювантну тактику лікування.
5. Для співставлення безпосередніх результатів лікування з даними більшості міжнародних досліджень, рекомендовано застосування створеного калькулятора, який дає можливість адаптувати розрахунок терапевтичного пошкодження пухлини за Г.О. Лавниковою до міжнародної загальноприйнятої оцінки за "RCB".
6. Застосування на практиці створених онлайн-опитувальників для вивчення та оцінки негативних явищ лікування, дає можливість клінічному онкологу своєчасно модифікувати дозування лікарських засобів та призначати терапію супроводу.

7. В роботі вивчено тільки безпосередні результати НАХТ з метформіном. Вивчення віддалених результатів ефективності поєднання метформіну з хіміотерапією, в тому числі загальної та безрецидивної виживаності, потребує додаткових досліджень.

8. Клінічні онкологи та лікарі загальної практики сімейної медицини в процесі хіміотерапії повинні враховувати ризики розвитку негативних явищ, що пов'язані як з протипухлинними засобами, так і з застосуванням метформіну. Потрібно проведення стандартного клінічного та лабораторного моніторингу, а особливої уваги потребує ризик розвитку діареї на початку лікування, та нейтропенія в процесі всієї НАХТ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820
2. Chen S, Cao Z, Prettner K, Kuhn M, Yang J, Jiao L, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol*. 2023 Apr;9(4):465-72. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7826
3. World Health Organization. Strengthening clinical trials to provide high-quality evidence on health interventions and to improve research quality and coordination. 152nd session of the Executive Board EB152/13. Provisional agenda item 12.1 [Internet]. 2022 Dec 16 [cited 2024 Jan 20]. 5 p. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB152/B152_13-en.pdf
4. World Health Organization. Breast cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 Jul 12 [cited 2024 Jan 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
5. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *JCO*. 2023;41:10528-8. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10528
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. Epub ahead of print. PMID: 33818764. doi: 10.1002/ijc.33588
7. Wilke LG, Nguyen TT, Yang Q, Hanlon BM, Wagner KA, Strickland P, et al. Analysis of the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Multidisciplinary Management of Breast Cancer: Review from the American Society of Breast Surgeons COVID-19 and Mastery

- Registries. *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(10):5535-43. doi: 10.1245/s10434-021-10639-1
8. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar 30;107(6):djv048. doi: 10.1093/jnci/djv048
 9. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020 May 15;126(Suppl 10):2379-93. doi: 10.1002/cncr.32887
 10. de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer*. 2015 Jul 1;137(1):165-72. doi: 10.1002/ijc.29364
 11. Fedorenko Z, Soumkina O, Gorokh Ye, Goulak L, Soumkina O, Ryzhov A. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine [Internet]. Vol. 24. Kyiv; 2023 [cited 2024 Jan 27]. Available from: <http://www.ncru.inf.ua/>
 12. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022 Dec;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010
 13. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet. Global health*. 2020;8(8):e1027-e1037. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1
 14. Anderson BO, Ilbawi AM, Fidarova E, Weiderpass E, Stevens L, Abdel-Wahab M, et al. The Global Breast Cancer Initiative: a strategic collaboration to strengthen health care for non-communicable diseases. *The Lancet. Oncology*. 2021;22(5):578-81. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00071-1

15. Michailovich YI, Sumkina OV, Gorokh YL. Cancer incidence in Ukraine: trends in 2010-2019 and the impact of COVID-19 pandemic. *Experimental oncology*. 2024;45(4):463-73. doi: 10.15407/exponcology.2023.04.463
16. Nabok AI. Prevalence and incidence of breast cancer in Ukraine. *Wiad Lek*. 2023;76(10):2219-23. doi: 10.36740/WLek202310114
17. Про встановлення карантину та запровадження обмежувальних протиепідемічних заходів з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2. Постанова Кабінету Міністрів України від 9 грудня 2020 р. № 1236. Поточна редакція - від 24.10.2023, підстава - 1101-2023-п [Інтернет]. 2023 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1236-2020-%D0%BF#Text>
18. Про встановлення карантину та запровадження посиленних протиепідемічних заходів на території із значним поширенням гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2. Постанова Кабінету Міністрів України від 22 липня 2020 р. № 641. Поточна редакція - від 15.12.2023, підстава - 1300-2023-п [Інтернет]. 2023 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/641-2020-%D0%BF#Text>
19. Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 04.02.2022 № 230 [Інтернет]. 2023 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04022022--230-pro-vnesennja-zmin-do-standartiv-medichnoi-dopomogi-koronavirusna-hvoroba-covid-19>
20. Eijkelboom AH, de Munck L, Lobbes MBI, van Gils CH, Wesseling J, Westenend PJ, et al. Impact of the suspension and restart of the Dutch

- breast cancer screening program on breast cancer incidence and stage during the COVID-19 pandemic. *Preventive medicine*. 2021;151:106602. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106602
21. Sturz JL, Boughey JC. Lasting Impacts of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Diagnosis and Treatment in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2023 Oct;32(4):811-9. doi: 10.1016/j.soc.2023.05.010
 22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
 23. Verhoeven D, Allemani C, Kaufman C, Mansel R, Siesling S, Anderson B. Breast Cancer: global quality care optimizing care delivery with existing financial and personnel resources. *ESMO open*. 2020;4(Suppl 2):e000861. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000861
 24. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287
 25. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439. Retraction in: *Biomed Res Int*. 2023 Dec 29;2023:9872034. PMID: 35480139; PMCID: PMC9038417.
 26. Bleiweiss IJ, Chagpar AB, Vora SR. Pathology of breast cancer. *UpToDate [Internet]*. 2022 [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/783>
 27. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy*. 2010;10(10):955-60. doi: 10.4161/cbt.10.10.13879

28. Glajcar A, Szpor J, Pacek A, Tyrak KE, Chan F, Streb J, et al. The relationship between breast cancer molecular subtypes and mast cell populations in tumor microenvironment. *Virchows Arch.* 2017 May;470(5):505-15. doi: 10.1007/s00428-017-2103-5
29. Ambrosini-Spaltro A, Zunarelli E, Bettelli S, Lupi M, Bernardelli G, Milani M, et al. Surrogate Molecular Classification of Invasive Breast Carcinoma: A Comparison Between Core Needle Biopsy and Surgical Excision, With and Without Neoadjuvant Therapy. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM.* 2020;28(7):551-7. doi: 10.1097/PAI.0000000000000797
30. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health.* 2021 Jun 24;17(3):234-8. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3
31. Завізіон ВФ, Бондаренко ІМ, Прохач АВ, Машталер ВЄ, Логвіненко ВВ, Ніколаєнко-Камишова ТП, та ін. Онкологія: підруч. Львів: Видавець Марченко Т.В.; 2021. 480 с.
32. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. In: *Frontiers in Pharmacology. Sec Pharmacology of Anti-Cancer Drugs.* Vol. 11. Frontiers [Internet]. 2020 [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.632079/full> doi: 10.3389/fphar.2020.632079
33. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16. doi: 10.1001/jama.2017.7112
34. Fu X, Tan W, Song Q, Pei H, Li J. BRCA1 and Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2022;10:813457. doi: 10.3389/fcell.2022.813457

35. Xin Yang, et al. Cancer Risks Associated With Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *JCO*. 2020;38:674-85. doi: 10.1200/JCO.19.01907
36. Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 Mutations. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>
37. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek S, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2021;19(1):77-102. doi: 10.6004/jnccn.2021.0001
38. Taghian A, Merajver SD, Whitman GJ, Isaacs C, Vora SR. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review [Internet]. 2024 [cited 2024 May 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-invasive-non-metastatic-breast-cancer?search=breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
39. Fernandes JO, Cardoso-Filho C, Kraft MB, Detoni AS, Duarte BN, Shinzato JY, et al. Differences in breast cancer survival and stage by age in off-target screening groups: a population-based retrospective study. *AJOG Glob Rep*. 2023 Apr 11;3(2):100208. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100208
40. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer: learning from the past to build the future. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2022;19(12):763-74. doi: 10.1038/s41571-022-00687-1
41. Bower JE, Partridge AH, Wolff AC, Thorner ED, Irwin MR, Joffe H, et al. Targeting depressive symptoms in younger breast cancer survivors: the

- pathways to wellness randomized controlled trial of mindfulness meditation and survivorship education. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3473-84. doi: 10.1200/JCO.21.00279
42. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States: potentially preventable cancers in US. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31-54. doi: 10.3322/caac.21440
43. Nekhlyudov L, Mollica MA, Jacobsen PB, Mayer DK, Shulman LN, Geiger AM. Developing a quality of cancer survivorship care framework: implications for clinical care, research, and policy. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2019;111(11):1120-30.
44. Vaz-Luis I, Masiero M, Cavaletti G, Cervantes A, Chlebowski RT, Curigliano G, et al. ESMO expert consensus statements on cancer survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1119-33.
45. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-505. doi: 10.1200/JCO.20.03399
46. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2019 Feb;21(1):1-10. doi: 10.1007/s11307-018-1181-3
47. Про систему онкологічної допомоги населенню України. Наказ МОЗ України 01.10.2013 № 845. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 р. за № 77/24854 [Інтернет]. 2014 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0077-14#Text>

48. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози. Наказ МОЗ України 30.06.2015 № 396 [Інтернет]. 2015 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_nakaz_rmz.pdf
49. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751. Наказ МОЗ України від 29.12.2016 № 1422. Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 24 квітня 2017 р. за № 530/30398 [Інтернет]. 2017 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17#Text>
50. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2012;344:e2718. doi: 10.1136/bmj.e2718
51. Caswell-Jin JL, Sun LP, Munoz D, Lu Y, Li Y, Huang H, et al. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US-1975 to 2019. *JAMA*. 2024;331(3):233-41. doi: 10.1001/jama.2023.25881
52. Logan S, Perz J, Ussher J, et al. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology*. 2018;27:748. doi: 10.1002/pon.4518
53. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1994. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914
54. Harada T, Kuji N, Ishihara O, et al. Guideline for cryopreservation of unfertilized eggs and ovarian tissues in Japan Society of Reproductive Medicine: Ethics Committee in Japan Society of Reproductive Medicine. *Reprod Med Biol*. 2019;18:3. doi: 10.1002/rmb2.12236
55. Klipstein S, Fallat ME, Savelli S, et al. Fertility Preservation for Pediatric and Adolescent Patients With Cancer: Medical and Ethical

- Considerations. *Pediatrics*. 2020;145(3):e20193994. doi: 10.1542/peds.2019-3994
56. Warner E, Glass K, Foong S, Sandwith E. Update on fertility preservation for younger women with breast cancer. *CMAJ*. 2020;192:E1003. doi: 10.1503/cmaj.200245
57. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112:1022. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
58. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1747-9. doi: 10.1200/JCO.2011.41.3161
59. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1264-7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4529
60. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Everhard S, et al. Differential impact of endocrine therapy (ET) and chemotherapy (CT) on quality of life (QoL) of 4,262 breast cancer (BC) survivors: a prospective patient-reported outcomes (PRO) analysis. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 suppl):512. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.512
61. Robinson MD, McNamara MG, Clouston HW, Sutton PA, Hubner RA, Valle JW. Patients Undergoing Systemic Anti-Cancer Therapy Who Require Surgical Intervention: What Surgeons Need to Know. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 26;15(15):3781. doi: 10.3390/cancers15153781
62. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.2. doi: 10.3322/caac.21660

63. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Commun.* 2022;42:913-36. doi: 10.1002/cac2.12358
64. Sugimoto M, Hikichi S, Takada M, Toi M. Machine learning techniques for breast cancer diagnosis and treatment: a narrative review. *Annals Of Breast Surgery.* 2023;7:7. doi: 10.21037/abs-21-63
65. Gilad Y, Gellerman G, Lonard DM, O'Malley BW. Drug Combination in Cancer Treatment-From Cocktails to Conjugated Combinations. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 7;13(4):669. doi: 10.3390/cancers13040669
66. Rehman FU, Al-Waeel M, Naz SS, Shah KU. Anticancer therapeutics: a brief account on wide refinements. *Am J Cancer Res.* 2020 Nov 1;10(11):3599-621.
67. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
68. Korde LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *JCO.* 2021;39:1485-505. doi: 10.1200/JCO.20.03399
69. Chen Y, Qi Y, Wang K. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an evaluation of its efficacy and research progress. *Front Oncol.* 2023 Oct 3;13:1169010. doi: 10.3389/fonc.2023.1169010
70. Huober J, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Untch M, Fumagalli D, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *European journal of cancer.* 2019;118:169-77. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.038
71. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Mar 12;5(1):28. doi: 10.1038/s41392-020-0134-x

72. Yoo RN, Kim HJ. Organ Preservation Strategies After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Coloproctol.* 2019 Apr;35(2):53-64. doi: 10.3393/ac.2019.04.15.1
73. Ho D, Quake SR, McCabe ERB, Chng WJ, Chow EK, Ding X, et al. Enabling Technologies for Personalized and Precision Medicine. *Trends Biotechnol.* 2020 May;38(5):497-518. doi: 10.1016/j.tibtech.2019.12.021
74. Huober J, van Mackelenbergh M, Schneeweiss A, et al. Identifying breast cancer patients at risk of relapse despite pathological complete response after neoadjuvant therapy. *npj Breast Cancer.* 2023;9:23. doi: 10.1038/s41523-023-00525-2
75. Rubio IT, Sobrido C. Neoadjuvant approach in patients with early breast cancer: patient assessment, staging, and planning. *Breast.* 2022 Mar;62 (Suppl 1):S17-S24. doi: 10.1016/j.breast.2021.12.019
76. Shachar SS, Muss HB. Internet tools to enhance breast cancer care. *NPJ Breast Cancer.* 2016 Apr 27;2:16011. doi: 10.1038/npjbcancer.2016.11
77. Salvador-Coloma C, Santaballa A, Sanmartin E, Calvo D, García C, Hervás D, et al. Immunosuppressive profiles in liquid biopsy at diagnosis predict response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2020;139:119-34. doi: 10.1016/j.ejca.2020.08.020
78. Dell'Aquila K, Vadlamani A, Maldjian T, et al. Machine learning prediction of pathological complete response and overall survival of breast cancer patients in an underserved inner-city population. *Breast Cancer Res.* 2024;26:7. doi: 10.1186/s13058-023-01762-w
79. Rafiq A, Chursin A, Awad Alrefaei W, Rashed Alsenani T, Aldehim G, Abdel Samee N, et al. Detection and Classification of Histopathological Breast Images Using a Fusion of CNN Frameworks. *Diagnostics (Basel).* 2023 May 11;13(10):1700. doi: 10.3390/diagnostics13101700
80. Dayes IS, Metser U, Hodgson N, et al. Impact of 18F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Versus Conventional Staging in Patients With Locally

- Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:3909. doi: [10.1200/JCO.23.00249](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00249)
81. Fluoroestradiol F-18 injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine [Internet]. 2020 [cited 2024 May 16]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212155s000lbl.pdf
 82. Linden HM, Peterson LM, Fowler AM. Clinical Potential of Estrogen and Progesterone Receptor Imaging. *PET Clin.* 2018;13:415. doi: [10.1016/j.cpet.2018.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.005)
 83. FES PET/CT in predicting response in patients with newly diagnosed metastatic breast cancer receiving endocrine therapy [Internet]. [cited 2024 May 16]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398773>
 84. Jones EF, Ray KM, Li W, et al. Initial experience of dedicated breast PET imaging of ER+ breast cancers using [F-18]fluoroestradiol. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:12. doi: [10.1038/s41523-019-0107-9](https://doi.org/10.1038/s41523-019-0107-9)
 85. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при раку молочної залози. Наказ МОЗ України 30.06.2015 № 396 [Інтернет]. 2015 [цитовано 2024 Трав 16]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_nakaz_rmz.pdf
 86. McGale J, Khurana S, Huang A, Roa T, Yeh R, Shirini D, et al. PET/CT and SPECT/CT Imaging of HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Med.* 2023 Jul 25;12(15):4882. doi: [10.3390/jcm12154882](https://doi.org/10.3390/jcm12154882)
 87. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Annals of surgery.* 2006;243(2):257-64. doi: [10.1097/01.sla.0000197714.14318.6f](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197714.14318.6f)

88. Vedantham S, O'Connell AM, Shi L, Karellas A, Huston AJ, Skinner KA. Dedicated Breast CT: Feasibility for Monitoring Neoadjuvant Chemotherapy Treatment. *J Clin Imaging Sci.* 2014 Nov 29;4:64. doi: 10.4103/2156-7514.145867
89. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021 Apr 1;273(4):694-700. doi: 10.1097/SLA.0000000000004356
90. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, Boughey JC, Meric-Bernstam F, Singletary SE, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of surgical oncology.* 2006;13(11):1443-9. doi: 10.1245/s10434-006-9086-9
91. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A, Bodini M, Brizzi MP, Brunelli A, et al. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Sep;69(2):143-51. doi: 10.1023/a:1012277325168
92. Segara D, Krop IE, Garber JE, Winer E, Harris L, Bellon JR, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J Surg Oncol.* 2007 Nov 1;96(6):474-80. doi: 10.1002/jso.20856
93. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Jul;195(1):260-8. doi: 10.2214/AJR.09.3908
94. Hylton NM, Gatsonis CA, Rosen MA, Lehman CD, Newitt DC, Partridge SC, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Functional

- Tumor Volume by MR Imaging Predicts Recurrence-free Survival-Results from the ACRIN 6657/CALGB 150007 I-SPY 1 TRIAL. *Radiology*. 2016 Apr;279(1):44-55. doi: 10.1148/radiol.2015150013
95. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007 Dec;18(12):1927-34. doi: 10.1093/annonc/mdm201
 96. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):986.
 97. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2838-48. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
 98. Asaoka M, Narui K, Suganuma N, Chishima T, Yamada A, Sugae S, et al. Clinical and pathological predictors of recurrence in breast cancer patients achieving pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Dec;45(12):2289-94. doi: 10.1016/j.ejso.2019.08.001
 99. Luangdilok S, Samarnthai N, Korphaisarn K. Association between Pathological Complete Response and Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer*. 2014 Dec;17(4):376-85. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.376
 100. Ehsan AN, Wu CA, Minasian A, Singh T, Bass M, Pace L, et al. Financial Toxicity Among Patients With Breast Cancer Worldwide: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e2255388. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55388
101. Rapoport BL, Barnard-Tidy J, Van Eeden RI, et al. Pathological complete response in early breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: Focus on Ki-67 and molecular subtypes. *Annals of Oncology*. 2019;30(Suppl 3):III37. doi: 10.1093/annonc/mdz097.012
 102. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018 Oct;268(4):591-601. doi: 10.1097/SLA.0000000000002953
 103. Grabovoy AN, Tarasova TA, Koshubarova MV. Histological assessment of the tumor response to chemo-/radiotherapy. *Clinical Oncology*. 2012;(6)2:138-43.
 104. Hamy AS, Darrigues L, Laas E, De Croze D, Topciu L, Lam GT, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One*. 2020 Jun 24;15(6):e0234191. doi: 10.1371/journal.pone.0234191
 105. van Mackelenbergh MT, Loibl S, Untch M, Buyse M, Geyer CE Jr, Gianni L, et al. Pathologic Complete Response and Individual Patient Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Therapy of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2998-3008. doi: 10.1200/JCO.22.02241
 106. Koppiker CB, Kelkar DA, Kulkarni M, Kadu S, Pai M, Dhar U, et al. Impact of oncoplasty in increasing breast conservation rates Post neoadjuvant chemotherapy. *Frontiers in oncology*. 2023;13:1176609. doi: 10.3389/fonc.2023.1176609

107. Omair A, Alkushi A, Alamri G, Almojel T, Alsadun S, Masuadi E, et al. Assessing the Correlation of Rate of Pathological Complete Response and Outcome in Post Neoadjuvant Chemotherapy Setting and Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Cureus*. 2023;15(4):e37449. doi: 10.7759/cureus.37449
108. Arahori H, Kondo K, Imai Y, Bando T, Inoue H, Sasa S, et al. Symptomatic adverse events of chemotherapy in breast cancer patients:Using CTCAE, PRO-CTCAE, and EORTC QLQ-C30. *JMI*. 2024;71(1.2):82-91. doi: 10.2152/jmi.71.82
109. Prarthna BV, Mason H, Kaufman SA, Visintainer P, Makari-Judson G. Outcomes of a Multidisciplinary Team in the Management of Patients with Early-Stage Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy at a Community Cancer Center. *Current Oncology*. 2023;30(5):4861-70. doi: 10.3390/curroncol30050366
110. Candás G, García A, Ocampo MD, Korbenfeld E, Vuoto HD, Isetta J, et al. Impact of immunohistochemical profile changes following neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2021 Jan 5;15:1162. doi: 10.3332/ecancer.2021.1162
111. Mosher CE, DuHamel KN, Rini CM, Li Y, Isola L, Labay L, et al. Barriers to mental health service use among hematopoietic SCT survivors. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Mar;45(3):570-9. doi: 10.1038/bmt.2009.166
112. Mosher CE, DuHamel KN, Rini CM, Li Y, Isola L, Labay L, et al. Barriers to mental health service use among hematopoietic SCT survivors. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Mar;45(3):570-9. doi: 10.1038/bmt.2009.166
113. Lloyd S, Baraghoshi D, Tao R, Garrido-Laguna I, Gilcrease GW, Whisenant J, et al. Mental Health Disorders are More Common in Colorectal Cancer Survivors and Associated With Decreased Overall

- Survival. *Am J Clin Oncol*. 2019 Apr;42(4):355-62. doi: 10.1097/COC.0000000000000529
114. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(16):1108-17. doi: 10.1093/jnci/djj305
115. Katta B, Vijayakumar C, Dutta S, Dubashi B, Nelamangala Ramakrishnaiah VP. The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. *Cureus*. 2023 Apr 29;15(4):e38301. doi: 10.7759/cureus.38301
116. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3199-212. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488
117. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors. Version 1.2012 [Internet]. [cited 2024 May 16]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
118. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(Suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325
119. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology :*

- official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(10):2475-84. doi: 10.1093/annonc/mdt226
120. Bhardwaj PV, Emmich M, Knee A, Ali F, Walia R, Roychowdhury P, et al. Use of MASCC score in the inpatient management of febrile neutropenia: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer*. 2021 Oct;29(10):5905-14. doi: 10.1007/s00520-021-06154-4
 121. Kango G, Haroun F. Filgrastim induced thrombocytopenia. *BMJ case reports*. 2020;13(6):e234584. doi: 10.1136/bcr-2020-234584
 122. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):103-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.103
 123. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(24):2782-97. doi: 10.1200/JCO.20.01296
 124. Ruhlmann CH, Jordan K, Jahn F, Maranzano E, Molassiotis A, Dennis K. 2023 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: prevention of radiotherapy- and chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2023;32(1):26. doi: 10.1007/s00520-023-08226-z
 125. Nasu I, Shimano R, Kawazoe H, Nakamura T, Miura Y, Takano T, et al. Patient-related Risk Factors for Nausea and Vomiting With Standard Antiemetics in Patients With Cancer Receiving Carboplatin: A Retrospective Study. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(10):1975-82. doi: 10.1016/J.CLINTHERA.2020.08.007
 126. Jung S, Son KL, Jung S, Moon JY, Oh GH, Yeom CW, et al. The longitudinal effects of chronotype on chemotherapy-induced nausea and

- vomiting in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Journal of psychosomatic research*. 2022;157:110804. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.110804
127. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 (Suppl 5):v8-v30. doi: 10.1093/annonc/mdv298
 128. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-52. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4
 129. Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, Nakashoji A, Maeda H, Seki T, et al. Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The oncologist*. 2019;24(6):e347-e357. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0140
 130. Watanabe D, Iihara H, Fujii H, Makiyama A, Nishida S, Suzuki A. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone with NK1RA for Patients Receiving Carboplatin and Moderate Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-analysis. *Oncologist*. 2022 Jun 8;27(6):e524-e532. doi: 10.1093/oncolo/oyac060
 131. Latreille J, Pater J, Johnston D, Laberge F, Stewart D, Rusthoven J, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(3):1174-8. doi: 10.1200/JCO.1998.16.3.1174

132. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3325-48. doi: 10.1200/JCO.20.01399
133. El-Fatraty BM, Ibrahim OM, Hussien FZ, Mostafa TM. Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study. *International journal of colorectal disease*. 2018;33(12):1675-83. doi: 10.1007/s00384-018-3104-9
134. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3325-48. doi: 10.1200/JCO.20.01399
135. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2018;82(5):787-93. doi: 10.1007/s00280-018-3664-y
136. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *International journal of clinical oncology*. 2015;20(5):866-71. doi: 10.1007/s10147-015-0810-y
137. Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, Alipour A, Tabrizi N, Avan R. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clinical drug investigation*. 2020;40(3):249-57. doi: 10.1007/s40261-019-00882-6

138. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2001;344(26):1997-2008. doi: 10.1056/NEJM200106283442607
139. Álvarez-Mercado AI, Del Valle Cano A, Fernández MF, Fontana L. Gut Microbiota and Breast Cancer: The Dual Role of Microbes. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 10;15(2):443. doi: 10.3390/cancers15020443
140. Kulecka M, Zeber-Lubecka N, Bałabas A, Czarnowski P, Bagin' ska K, Głowienka M, et al. Diarrheal-associated gut dysbiosis in cancer and inflammatory bowel disease patients is exacerbated by *Clostridioides difficile* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1190910. doi: 10.3389/fcimb.2023.1190910
141. Sharma NP, Gupta V. Therapeutic Communication [Updated 2023 Aug 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567775/>
142. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Ergüven S, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18(1):183-9. doi: 10.1093/annonc/mdl337
143. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2020;382(9):810-21. doi: 10.1056/NEJMoa1910549
144. Piper MS, Saad RJ. Diabetes Mellitus and the Colon. Current treatment options in gastroenterology. 2017;15(4):460-74. doi: 10.1007/s11938-017-0151-1
145. Foss MT, Clement KD. Metformin as a cause of late-onset chronic diarrhea. *Pharmacotherapy*. 2001;21(11):1422-4. doi: 10.1592/phco.21.17.1422.34430

146. Rogers AC, Huetter L, Hoekstra N, Collins D, Collaco A, Baird AW, et al. Activation of AMPK inhibits cholera toxin stimulated chloride secretion in human and murine intestine. *PLoS One*. 2013;8(7):e69050. doi: 10.1371/journal.pone.0069050
147. Yibcharoenporn C, Chusuth P, Jakakul C, Rungrotmongkol T, Chavasiri W, Muanprasat C. Discovery of a novel chalcone derivative inhibiting CFTR chloride channel via AMPK activation and its anti-diarrheal application. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2019;140(3):273-83. doi: 10.1016/j.jphs.2019.07.012
148. Cubeddu LX, Bönisch H, Göthert M, Molderings G, Racke K, Ramadori G, et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT 3 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2000;361:85-91. doi: 10.1007/s002109900152
149. Hoffmann IS, Roa M, Torrico F, Cubeddu LX. Ondansetron and metformin-induced gastrointestinal side effects. *American journal of therapeutics*. 2003;10(6):447-51. doi: 10.1097/00045391-200311000-00012
150. Tufail M, Cui J, Wu C. Breast cancer: molecular mechanisms of underlying resistance and therapeutic approaches. *Am J Cancer Res*. 2022 Jul 15;12(7):2920-49.
151. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(9):3233. doi: 10.3390/ijms21093233
152. Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Azacitidine (5-azacytidine, Vidaza™) for Injectable Suspension. *The Oncologist*. 2005;10(Issue 3):176-82. doi: 10.1634/theoncologist.10-3-176
153. Brock H, Wang Z, Yang C. Rho GTPases: Big Players in Breast Cancer Initiation, Metastasis and Therapeutic Responses. *Cells*. 2020;9(10):2167. doi: 10.3390/cells9102167

154. Felipe Lima J, Nofech-Mozes S, Bayani J, Bartlett JM. EMT in Breast Carcinoma-A Review. *J Clin Med.* 2016 Jul 14;5(7):65. doi: 10.3390/jcm5070065
155. Lakhtakia R, Aljarrah A, Furrukh M, Ganguly SS. Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in Metastatic Breast Cancer in Omani Women. *Cancer Microenviron.* 2017 Dec;10(1-3):25-37. doi: 10.1007/s12307-017-0194-9
156. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Description of the Global Burden of NCDs, Their Risk Factors and Determinants. World Health Organisation [Internet]. Geneva, Switzerland; 2011 [cited 2024 May 23]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf
157. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeftang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013 Oct;100(11):1421-9. doi: 10.1002/bjs.9229
158. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:707-10. doi: 10.1111/dom.12267
159. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Undiagnosed Diabetes in U.S. Adults: Prevalence and Trends. *Diabetes Care.* 2022 Sep 1;45(9):1994-2002. doi: 10.2337/dc22-0242.
160. Garcí a-Esté vez L, Corté sJ, Pé rez S, et al. Obesity and Breast Cancer: A Paradoxical and Controversial Relationship Influenced by Menopausal Status. *Front Oncol.* 2021;11:705911. doi: 10.3389/fonc.2021.705911
161. Jing C, Wang Z, Fu X. Effect of diabetes mellitus on survival in patients with gallbladder Cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20:689. doi: 10.1186/s12885-020-07139-y

162. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1784-95.
163. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, Ndalama MT, Mesele BW, Haile DC, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med.* 2021 Aug 12;9:20503121211034366. doi: 10.1177/20503121211034366
164. Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med.* 2021 Jan;27(1):34-44. doi: 10.1038/s41591-020-01195-4
165. Viollet B, Horman S, Leclerc J, et al. AMPK inhibition in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45(4):276-95. doi: 10.3109/10409238.2010.488215
166. Ugwueze CV, Ogamba OJ, Young EE, Onyenekwe BM, Ezeokpo BC. Metformin: A Possible Option in Cancer Chemotherapy. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2020 Apr 27;2020:7180923. doi: 10.1155/2020/7180923
167. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J of Cancer.* 2010;46(13):2369-80. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.012
168. Lebelo MT, Joubert AM, Visagie MH. Warburg effect and its role in tumourigenesis. *Arch Pharm Res.* 2019 Oct;42(10):833-47. doi: 10.1007/s12272-019-01185-2
169. Yamaguchi R, Perkins G. Challenges in targeting cancer metabolism for cancer therapy. *EMBO Rep.* 2012;13:1034-5. doi: 10.1038/embor.2012.176
170. Stine ZE, Schug ZT, Salvino JM, et al. Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21:141-62. doi: 10.1038/s41573-021-00339-6

171. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: Actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2018;50(2):133-43. doi: 10.1093/abbs/gmx106
172. Janzer A, German NJ, Gonzalez-Herrera KN, Asara JM, Haigis MC, Struhl K. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jul 22;111(29):10574-9. doi: 10.1073/pnas.1409844111
173. Wang Y, An H, Liu T, Qin C, Sesaki H, Guo S, et al. Metformin Improves Mitochondrial Respiratory Activity through Activation of AMPK. *Cell Rep*. 2019 Nov 5;29(6):1511-23.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.070
174. Hozumi K, Sugawara K, Ishihara T, et al. Effects of imeglimin on mitochondrial function, AMPK activity, and gene expression in hepatocytes. *Sci Rep*. 2023;13:746. doi: 10.1038/s41598-023-27689-y
175. Sen S, He Y, Koya D, Kanasaki K. Cancer biology in diabetes. *J of Diabetes Investigation*. 2014;5(3):251-64. doi: 10.1111/jdi.12208
176. Hsu, Sheng-Kai, Kai-Chun Cheng, et al. New Insight into the Effects of Metformin on Diabetic Retinopathy, Aging and Cancer: Nonapoptotic Cell Death, Immunosuppression, and Effects beyond the AMPK Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9453. doi: 10.3390/ijms22179453
177. Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: The potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med*. 2014;2(6):59. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.05
178. MacLean MR, Walker OL, Arun RP, Fernando W, Marcato P. 2024. Informed by Cancer Stem Cells of Solid Tumors: Advances in Treatments Targeting Tumor-Promoting Factors and Pathways. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 7;25(7):4102. doi: 10.3390/ijms25074102

179. Amjad S, Nisar S, Bhat AA, Shah AR, Frenneaux MP, Fakhro K, et al. Role of NAD⁺ in regulating cellular and metabolic signaling pathways. *Mol Metab.* 2021;49:101195. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101195
180. Wardhani BW, Puteri MU, Watanabe Y, Louisa M, Setiabudy R, Kato M. TGF- β -Induced TMEPAI Attenuates the Response of Triple-Negative Breast Cancer Cells to Doxorubicin and Paclitaxel. *J Exp Pharmacol.* 2020 Jan 23;12:17-26. doi: 10.2147/JEP.S235233
181. Dolhyi V, Avierin D, Hojouj M, Bondarenko I. Tubulin Role in Cancer Development and Treatment. *Asp Biomed Clin Case Rep.* 2019 Sept 5;2(2):15-22. doi: 10.36502/2019/ASJBCCR.6154
182. Menendez A, Oliveras-Ferraros C, Cufí S, et al. Metformin is synthetically lethal with glucose withdrawal in cancer cells. *Cell Cycle.* 2012;11(15):2782-92. doi: 10.4161/cc.20948
183. Wahdan-Alaswad RR, Fan Z, Edgerton SM, et al. Glucose promotes breast cancer aggression and reduces metformin efficacy. *Cell Cycle.* 2013;12(24):3759-69. doi: 10.4161/cc.26641
184. Zordoky BN, Bark D, Soltys CL, et al. The anti-proliferative effect of metformin in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells is highly dependent on glucose concentration: implications for cancer therapy and prevention. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jun;1840(6):1943-5. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.023
185. Oliveras-Ferraros C, Vazquez-Martin A, Cuyas E, et al. Acquired resistance to metformin in breast cancer cells triggers transcriptome reprogramming toward a degradome-related metastatic stem-like profile. *Cell Cycle.* 2014;13(7):1132-44. doi: 10.4161/cc.27982
186. Samson SM, Varghese E, et al. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? Current Knowledge and Future Prospects of Metformin as an Anti-Cancer Agent in Breast Cancer. *Biomolecules.* 2019;9(12):846. doi: 10.3390/biom9120846

187. Buac D, Kona FR, Seth AK, Ping DQ. Regulation of metformin response by breast cancer associated gene 2. *Neoplasia*. 2013;15(12):1379-90. doi: 10.1593/neo.131434
188. Rosin J, Svegrup E, Valachis A, et al. Discordance of PIK3CA mutational status between primary and metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;201:161-9. doi: 10.1007/s10549-023-07010-1
189. Wahdan-Alaswad RS, Edgerton SM, Salem HS, Thor AD. Metformin Targets Glucose Metabolism in Triple Negative Breast Cancer. *J Oncol Transl Res*. 2018;4(1):129. doi: 10.4172/2476-2261.1000129
190. He X, Esteva FJ, Ensor J, et al. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer. *Annals of Oncology*. 2012;23(7):1771-80. doi: 10.1093/annonc/mdr534
191. Bonanni B, Puntoni M, Cazzaniga M, et al. Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2593-600. doi: 10.1200/JCO.2011.39.3769
192. Besic N, Satej N, Ratosa I, Horvat AG, Marinko T, Gazic B, et al. Long-term use of metformin and the molecular subtype in invasive breast carcinoma patients—a retrospective study of clinical and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2014 Apr 28;14:298. doi: 10.1186/1471-2407-14-298
193. Min W, Wang B, Guo A, Mao G, Zhao Y, Zhang S, et al. The Effect of Metformin on the Clinicopathological Features of Breast Cancer With Type 2 Diabetes. *World J Oncol*. 2020 Feb;11(1):23-32. doi: 10.14740/wjon1242
194. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2705. doi: 10.3390/ijms23052705

195. Hua Y, Zheng Y, Yao Y, Jia R, Ge S, Zhuang A. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *J Transl Med.* 2023 Jun 21;21(1):403. doi: 10.1186/s12967-023-04263-8
196. Li L, Jiang L, Wang Y, Zhao Y, Zhang XJ, Wu G, et al. Combination of Metformin and Gefitinib as First-Line Therapy for Nondiabetic Advanced NSCLC Patients with EGFR Mutations: A Randomized, Double-Blind Phase II Trial. *Clin Cancer Res.* 2019;25(23):6967-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0437
197. Liu S, Washio J, Sato S, Abiko Y, Shinohara Y, Kobayashi Y, et al. Rewired Cellular Metabolic Profiles in Response to Metformin under Different Oxygen and Nutrient Conditions. *International journal of molecular sciences.* 2022;23(2):989. doi: 10.3390/ijms23020989
198. Tímár J, Honn KV, Hendrix MJC, Marko-Varga G, Jalkanen S. Newly identified form of phenotypic plasticity of cancer: immunogenic mimicry. *Cancer Metastasis Rev.* 2023 Mar;42(1):323-34. doi: 10.1007/s10555-023-10087-1
199. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2016;29:181-5. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.016
200. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol.* 2019 Sep 25;12(3):728-36. doi: 10.1159/000503095
201. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer.* 2009;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026

202. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. CTCAE versión 5.0. Evaluación de la gravedad de los eventos adversos dermatológicos de las terapias antineoplásicas. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2021;112(1):90-2. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009
203. Aslam M, Albassam M. Presenting post hoc multiple comparison tests under neutrosophic statistics. *Journal of King Saud University – Science*. 2020;32(Issue 6):2728-32. doi: 10.1016/j.jksus.2020.06.008
204. Hossain M. If the Line Fits: Correlation and Linear Regression. In: *Making sense of medical statistics: A Bite Sized Visual Guide*. Cambridge University Press; 2021. p. 102-111.
205. Hossain M. High Ceiling or Low Threshold? Accuracy of a Diagnostic Test. In: *Making sense of medical statistics: A Bite Sized Visual Guide*. Cambridge University Press; 2021. p. 141-154.
206. Petrie A, Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*. 4th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2019. 208 p.
207. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, Tandy S, Pesaran T, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med*. 2014;16(11):830-7. doi: 10.1038/gim.2014.40
208. Regal JA, Festerling TA, Buis JM, Ferguson DO. Disease-associated MRE11 mutants impact ATM/ATR DNA damage signaling by distinct mechanisms. *Human molecular genetics*. 2013;22(25):5146-59. doi: 10.1093/hmg/ddt368
209. Limbo O, Moiani D, Kertokalio A, Wyman C, Tainer JA, Russell P. Mre11 ATLD17/18 mutation retains Tel1/ATM activity but blocks DNA double-strand break repair. *Nucleic acids research*. 2012;40(22):11435-49. doi: 10.1093/nar/gks954

210. Finkelman BS, Zhang H, Hicks DG, Turner BM. The Evolution of Ki-67 and Breast Carcinoma: Past Observations, Present Directions, and Future Considerations. *Cancers*. 2023;15(3):808. doi: 10.3390/cancers15030808
211. Liang Q, Ma D, Gao RF, et al. Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Sci Rep*. 2020;10:7648. doi: 10.1038/s41598-020-64523-1
212. Jogie JA, Maharaj A, Mahase T, Bhagwandeem S, Ramcharan L, Mohammed R, et al. A Preliminary Analysis of Ki-67 Expression in Breast Cancer in the Caribbean. *Cureus*. 2023 Apr 30;15(4):e38351. doi: 10.7759/cureus.38351. Erratum in: *Cureus*. 2023 May 9;15(5):c115. doi: 10.7759/cureus.c115
213. Avierin D, Zavizion V. Analysis of the relationship between Ki-67 expression dynamic and RECIST 1.1 dynamic during neoadjuvant breast cancer chemotherapy. Prediction of morphological response. *Clinical Oncology*. 2024;53(1):43-7. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31896
214. Dianati-Nasab M, Salimifard K, Mohammadi R, Saadatmand S, Fararouei M, Hosseini KS, et al. Machine learning algorithms to uncover risk factors of breast cancer: insights from a large case-control study. *Front Oncol*. 2024;13:1276232. doi: 10.3389/fonc.2023.1276232
215. Paing MP, Pintavirooj C, Tungjitkusolmun S, Choomchuay S, Hamamoto K. Comparison of Sampling Methods for Imbalanced Data Classification in Random Forest. In: 2018 11th Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON); Chiang Mai, Thailand; 2018. p. 1-5. doi: 10.1109/BMEiCON.2018.8609946
216. Reshan MSA, Amin S, Zeb MA, Sulaiman A, Alshahrani H, Azar AT, et al. Enhancing Breast Cancer Detection and Classification Using Advanced Multi-Model Features and Ensemble Machine Learning

- Techniques. *Life* (Basel). 2023 Oct 21;13(10):2093. doi: 10.3390/life13102093
217. Mahmoud AY, Neagu D, Scrimieri D, Abdullatif ARA. Early diagnosis and personalised treatment focusing on synthetic data modelling: Novel visual learning approach in healthcare. *Computers in biology and medicine*. 2023;164:107295. doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.107295
218. Dell'Aquila K, Vadlamani A, Maldjian T, et al. Machine learning prediction of pathological complete response and overall survival of breast cancer patients in an underserved inner-city population. *Breast Cancer Res*. 2024;26:7. doi: 10.1186/s13058-023-01762-w
219. Dudeja D, Noonian A, Lavanya S, Sharma V, Kumar V, Rehan S, et al. Breast Cancer Diagnosis Using Bagging Decision Trees with Improved Feature Selection. *Eng Proc*. 2023;59:17. doi: 10.3390/engproc2023059017
220. Anastasi G, Franchini M, Pieroni S, et al. Machine learning techniques in breast cancer preventive diagnosis: a review. *Multimed Tools Appl* [Internet]. 2024 [cited 26 May]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/378905139_Machine_learning_techniques_in_breast_cancer_preventive_diagnosis_a_review doi: 10.1007/s11042-024-18775-y
221. Liu Y, Fu Y, Peng Y, Ming J. Clinical decision support tool for breast cancer recurrence prediction using SHAP value in cooperative game theory. *Heliyon*. 2024;10(2):e24876. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24876
222. Jin Y, Lan A, Dai Y, Jiang L, Liu S. Development and testing of a random forest-based machine learning model for predicting events among breast cancer patients with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *European journal of medical research*. 2023;28(1):394. doi: 10.1186/s40001-023-01361-7
223. Завізіон ВФ. Психологічна реабілітація онкологічних хворих на етапі діагностики та лікування [автореферат]. Донецьк; 1998. 15 с.

224. Avierin D, Romanosky B, Artemenko M, Zavizion V. Individualized approach in treatment of breast cancer depending on immunohistochemical status (ihc status). In: VIII Міжнародний медичний конгрес. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України. Київ, Україна; 2019. с. 163.
225. Романовский БА, Аверин ДИ, Артеменко МВ. Гормональная терапия рака грудной железы при экспрессии андрогеновых рецепторов после начатого лечения. Онкология. 2019;21(1):92-3.
226. Артеменко МВ, Чередниченко НО, Давлетова НО, Завізіон ВФ, Аверін ДІ. Мультимодальний підхід до аналізу діагностичних зображень у виявленні патологічних змін при мультицентричному раку молочної залози та особливостей васкуляризації молочної залози. В: Твердохліб ІВ, Бондаренко НС, редактори. Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів XXI конф. студ. та молодих учених; Дніпро, Україна. Дніпро; 2021. р. 75.
227. Cherednichenko N, Avierin D, Zavizion V, Davletova N. Search for new diagnostic algorithms for patients with breast cancer, including multicentric manifestation. In: Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress; 2021 April 23. 2021. p. 16-20.
228. Avierin D, Zavizion V, Bobrov O, Artemenko M. Oncoplastic Surgery of breast cancer: treatment of cancer and preservation of body icon. In: Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress; 2021 April 23. 2021. p. 23-26.
229. Artemenko M, Avierin D, Zavizion V, Morzchova D, Zadorozchnya K. Comparative efficacy of neoadjuvant hormonal therapy and neoadjuvant chemotherapy of patients with luminal-B HER-2/neu negative breast

- cancer. In: News and Perspectives of Medical Science; Dnipro, Ukraine; 2023. Dnipro: State Medical University; 2023. p. 120.
230. Avierin D, Zavizion V. Evaluating the efficacy of metformin in combined treatment for breast cancer: Analysis of pathomorphological markers and development of a predictive mathematical model. Prospects and innovations of science. 2024;5(39):1019-39. doi: 10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1019-1039
231. Avierin D, Zavizion V, Petrianyk S, Tishkov O. Addition of metformin on neoadjuvant therapy of breast cancer. In: Walczak ŁJ, Rocka A, Wieleba I, Bakiera A, eds. International Conference: OncoPhD; Lublin; 20-22th October 2023. Medical University of Lublin; 2024. p. 39.
232. Аверін ДІ, Завізіон ВФ. Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози. Клінічна онкологія. 2024;14(1):1-10. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32574
233. Azazy HA, Gado NM, Salem DA, El-Ghamry WR. Metformin with neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer: A phase II clinical trial. Annals of Oncology. 2020;31(Suppl 4):S323-S324. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.326
234. Avierin DI, Zavizion VF. Mathematical model for calculating therapeutic damage to the tumor after neoadjuvant therapy for breast cancer with or without metformin modification. In: Innovations in medicine: Achievements of domestic and foreign representatives. Dnipro: State Medical University; 2024. p. 65-69. doi: 10.30525/978-9934-26-439-9-18
235. Про лікарські засоби. Закон України. (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2023, № 20-21, ст. 84). [Інтернет]. 2023 [цитовано 2024 Трав 27]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>

236. Roncolato F, Lindemann K, Willson ML, Martyn J, Mileskin L. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 7;10(10):CD012160. doi: 10.1002/14651858.CD012160.pub2
237. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Ruiz Borrego M, Tolosa P, Blanch S, Fernández-Ortega A, et al. Preventing alpelisib-related hyperglycaemia in HR+/HER2-/PIK3CA-mutated advanced breast cancer using metformin (METALLICA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *EClinicalMedicine.* 2024 Apr 11;71:102520. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102520
238. Bidaraguppe MB, et al. Metformin with neoadjuvant chemotherapy in localized triple negative and HER2neu-positive breast cancer: A prospective phase 2 open label randomised controlled trial (McBETH). *JCO.* 2023;41:TPS631-TPS631. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS631
239. Jiralerspong S, et al. Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer. *JCO.* 2009;27:3297-302. doi: 10.1200/JCO.2009.19.6410
240. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2):181-5. doi: 10.1111/his.14091

ДОДАТКИ А. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник закладу охорони здоров'я
 КНП «Міська клінічна лікарня №4»
 Дніпропетровської міської ради
 Генеральний директор



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неоад'ювантному системному лікуванні раку молочної залози.

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра онкології та медичної радіології ДЗ «Дніпровський Державний Медичний Університет», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро 49044.

III. Джерело інформації:

Avierin D, Zavizion V. Metformin as an adjuvant option for systemic treatment of breast cancer. Med. perspekt. [Internet]. 2023Dec.22 [cited 2023Dec27];28(4):87-96. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/294154> та розширена анотація аспіранта кафедри онкології та медичної радіології ДДМУ, асистента кафедри хірургії, напрямку «онкологія» Європейського Медичного Університету Аверіна Д.І. що до теми дисертації: «Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неоад'ювантному системному лікуванні раку молочної залози».

IV Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність закладу охорони здоров'я.
 Дата початку впровадження «01» січня 2024 року.

V. результат впровадження:

Результати наукового дослідження впроваджено у лікувально-діагностичний процес закладу та проводиться модифікація передопераційного лікування у пацієнтів з неметастатичним раком молочної залози з подальшою оцінкою морфологічних показників.

VI. Ефективність впровадження:

Застосування запропонованого підходу призвело до підвищення результативності неоад'ювантного лікування раку молочної залози через збільшення кількості пацієнтів, що досягли повної патоморфологічної відповіді.

VII. Зауваження та пропозиції: не вносились

Відповідальний за впровадження:
 Лікарка клінічний-онколог,
 Завідувачка хіміотерапевтичного відділення
 онкологічного профілю Мальцева Л.О.

(підпис)

Мальцева Л.О.

(ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
 Керівник закладу охорони здоров'я
 КНП «Міська клінічна лікарня №4»
 Дніпропетровської міської ради
 Генеральний директор



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

I. Назва пропозиції для впровадження:

Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неоад'ювантному системному лікуванні раку молочної залози.

II. Установа, її адреса, виконавці:

Установа-розробник: кафедра онкології та медичної радіології ДЗ «Дніпровський Державний Медичний Університет», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро 49044.

III. Джерело інформації:

Метформін як допоміжний засіб лікування раку: систематичний огляд і мета-аналіз (doi: 10.1093/annonc/mdw410. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27681864; PMCID: PMC5178140) та розширена анотація аспіранта кафедри онкології та медичної радіології ДДМУ, асистента кафедри хірургії, напрямок «онкологія» Європейського Медичного Університету Аверіна Д.І. що до теми дисертації: «Медикаментозна модифікація пухлинної відповіді при неоад'ювантному системному лікуванні раку молочної залози».

IV Де і коли було впроваджено:

В практичну діяльність закладу охорони здоров'я.
 Дата початку впровадження «01» січня 2023 року.

V. результат впровадження:

Результати наукового дослідження впровадження у лікувально-діагностичний процес закладу. Проведено модифікацію передопераційного лікування у пацієнтів з неметастатичним раком молочної залози з подальшою оцінкою морфологічних показників.

VI. Ефективність впровадження:

Застосування запропонованого підходу призвело до підвищення результативності неоад'ювантного лікування раку молочної залози через збільшення кількості пацієнтів, що досягли повної патоморфологічної відповіді.

VII. Зауваження та пропозиції: не вносились

Відповідальний за впровадження:
 Лікарка клінічний-онколог,
 Завідувачка хіміотерапевтичного відділення
 онкологічного профілю Мальцева Л.О.

(підпис)

Мальцева Л.О.

(ПІБ)

ДОДАТОК Б. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Avierin, D., Romanosky, B., Artemenko, M., & Zavizion, V. (2019). Individualized approach in treatment of breast cancer depending on immunohistochemical status (ihc status). In VIII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (p. 163). Київ, Україна.
2. Romanovsky, B. A., Avierin, D. I., & Artemenko, M. V. (2019). Гормональная терапия рака грудной железы при экспрессии андрогеновых рецепторов после начатого лечения. Онкологія=Онкология=Oncology, 21(1), 92-93. ISSN 1562-1774 (Print), 2663-7928 (Online).
3. Артеменко М.В., Чередниченко Н.О., Давлетова Н.О., Завізіон В.Ф., Аверін Д.І. (2021). Мультиmodalний підхід до аналізу діагностичних зображень у виявленні патологічних змін при мультицентричному раку молочної залози та особливостей васкуляризації молочної залози. Твердохліб І. В., Бондаренко Н. С. (Eds.), Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів XXI конф. студ. та мол. учених (p. 75). Дніпро, Україна.
4. Cherednichenko, N., Avierin, D., Zavizion, V., & Davletova, N. (2021). Search for new diagnostic algorithms for patients with breast cancer, including multicentric manifestation. In Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress, 23 April 2021 (pp. 16-20). Overmen.
5. Avierin, D., Zavizion, V., Bobrov, O., & Artemenko, M. (2021). Oncoplastic Surgery of breast cancer: treatment of cancer and preservation of body icon. In Proceedings of the International Scientific Transhumanist Congress, 23 April 2021 (pp. 23-26). Overmen.
6. Artemenko, M., Avierin, D., Zavizion, V., Morzchova, D., & Zadorozchnya, K. (2023). Comparative efficacy of neoadjuvant hormonal therapy and neoadjuvant chemotherapy of patients with luminal-B HER-2/neu negative breast cancer. In News and Perspectives of Medical Science – 2023 (p. 120). Dnipro, Ukraine: Dnipro State Medical University.
7. Avierin, D., & Zavizion, V. (2024). Evaluating the efficacy of metformin in combined treatment for breast cancer: Analysis of pathomorphological markers

and development of a predictive mathematical model. *Prospects and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")*, 5(39), 1019-1039. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5\(39\)-1019-1039](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-5(39)-1019-1039)

8. Avierin, D., & Zavizion, V. (2023). Metformin as an adjuvant option for systemic treatment of breast cancer. *Medical Perspectives*, 28(4), 87-96. Available from: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/294154>

9. Zavizion, V., & Avierin, D. (2024). Analysis of the relationship between Ki-67 expression dynamic and RECIST 1.1 dynamic during neoadjuvant breast cancer chemotherapy. Prediction of morphological response. *Clinical Oncology*, 14(1), 43-47. Morion.

10. Dolhyi, V., Avierin, D., Hojouj, M., & Bondarenko, I. (2019). Tubulin Role in Cancer Development and Treatment. *Aspect of Biomedical Clinical Case Reports*, 2(2), 15-22.

11. Avierin, D., Zavizion, V., Petrianyk, S., & Tishkov, O. (2024). Addition of metformin on neoadjuvant therapy of breast cancer. In Ł. J. Walczak, A. Rocka, I. Wieleba, & A. Bakiera (Eds.), *International Conference: OncoPhD. Lublin, 20-22th October 2023* (p. 39). Medical University of Lublin. <https://ppm.umlub.pl/info/book/UML04be63b7f2e941918e31f6d180d81fe8/>

12. Аверін, Д.І., Завізіон, В.Ф. (2024). Оцінка профілю токсичності та безпеки інтеграції метформіну в неoad'ювантну хіміотерапію раку молочної залози. *Клінічна Онкологія*, 14(1), 1-10. <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.54-2.32574>

ДОДАТОК Г. ДОДАТКОВІ МАТЕРІАЛИ

Додаток Г.1.

TNM класифікація РМЗ згідно АJCC 8ої редакції від 2017 р.

Значення TNM:

- Т (Tumor) - розмір і пряме поширення пухлини:

TX –первинна пухлина не може бути оцінена;

T0 – первинна пухлина не визначена;

Tis (DCIS) – протокова карцинома in situ;

Tis (Paget's) – хвороба Педжета в соску, не асоційована з інвазивною карциномою або карциномою in situ (протоковою або часточковою) паренхіми молочної залози. Карциноми в паренхімі грудей, пов'язані з хворобою Педжета, класифікують на підставі розміру й характеристик паренхіматозного ураження, хоча слід визначити наявність хвороби Педжет

T1 – пухлина ≤ 20 мм у найбільшому вимірі;

T1mi – пухлина ≤ 1 мм у найбільшому вимірі;

T1a – пухлина > 1 мм, але ≤ 5 мм у найбільшому вимірі;

T1b – пухлина > 5 мм, але ≤ 10 мм у найбільшому вимірі;

T1c – пухлина > 10 мм, але ≤ 20 мм у найбільшому вимірі;

T2 – пухлина > 20 мм, але ≤ 50 мм у найбільшому вимірі;

T3 – пухлина > 50 мм у найбільшому вимірі;

T4 – пухлина будь-яких розмірів із прямим поширенням на грудну стінку або шкіру (звизкування чи макроскопічний вузол); інвазія лише в дерму не кваліфікується як T4;

T4a – із поширенням на грудну стінку; інвазія або підростання до грудних м'язів за відсутності інвазій структур стінки грудної клітини не кваліфікується як T4a;

T4b – визкування і/або іпсилатеральні макроскопічні сателітні вузлики і/або набряк (включаючи симптом «лимонної кірки») шкіри, що не відповідає критеріям запальної карциноми;

T4c – критерії 4a і 4b разом;

T4d – запальна форма раку.

Примітки: (sn) і (f) суфікси слід додати до категорії N, щоб позначити підтвердження метастазу за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла чи тонкогілкової/товстоголкової біопсії лімфовузла відповідно.

*Категорія cNX використовується рідко в тих випадках, коли регіонарні лімфатичні вузли раніше були видалені хірургічним способом, або там, де відсутні документальні підтвердження щодо фізикального огляду пахвових ділянок.

**cN 1 mi використовується рідко, але може бути доцільним у випадках, коли біопсію сторожового вузла виконують перед резекцією пухлини, найчастіше – у випадках застосування НАТ.

- N (Node) - ураження регіонарних лімфовузлів:

cNX* – регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені (наприклад, раніше видалені);

cN0 – немає метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (при інструментальному або клінічному дослідженні) ;

cN1 – метастаз(и) у рухомих аксилярних лімфатичних вузлах I, II рівнів на боці ураження;

cN I mi** – мікрометастази (приблизно 200 клітин, більше 0,2 мм, але не більше 2,0 мм);

cN2 – метастаз(и) у рухомих аксилярних лімфатичних вузлах I, II рівнів на боці ураження, фіксовані поміж собою або з навколишніми структурами, або метастази в інтрамамарні лімфовузли без метастазів у аксилярних лімфовузлах;

cN2a – метастаз(и) у рухомих аксилярних лімфатичних вузлах I, II рівнів на боці ураження, фіксовані поміж собою або з навколишніми структурами;

cN2b – метастази лише в інтрамамарні лімфовузли без метастазів у аксилярних лімфовузлах;

cN3 – метастаз(и) в іпсилатеральних підключичних (III рівень аксилярних) лімфовузлах з ураженням чи без лімфовузлів I, II рівнів, або в іпсилатеральних інтрамамарних лімфовузлах у поєднанні з ураженням аксилярних лімфовузлів, або метастази в іпсилатеральні надключичні лімфовузли з чи без ураження аксилярних і/або інтрамамарних лімфовузлів;

cN3a – метастаз(и) в іпсилатеральних підключичних (III рівень аксилярних) лімфовузлах;

cN3b – метастаз(и) в іпсилатеральних інтрамамарних лімфовузлах у поєднанні з ураженням аксилярних лімфовузлів;

cN3c – метастаз(и) в іпсилатеральні надключичні лімфовузли.

Примітки: (sn) і (f) суфікси слід додати до категорії N, щоб позначити підтвердження метастазу за допомогою біопсії сторожового лімфатичного вузла чи тонкогілкової/товстогілкової біопсії лімфовузла відповідно.

*Категорія cNX використовується рідко в тих випадках, коли регіонарні лімфатичні вузли раніше були видалені хірургічним способом, або там, де відсутні документальні підтвердження щодо фізикального огляду пахвових ділянок.

**cN I mi використовується рідко, але може бути доцільним у випадках, коли біопсію сторожового вузла виконують перед резекцією пухлини, найчастіше – у випадках застосування НАТ

- M (Metastasis) - наявність віддалених метастазів:

- M0: немає клінічних або радіографічних ознак віддалених метастазів;

- cM0(i+) – немає клінічних або рентгенографічних проявів віддалених метастазів за наявності пухлинних клітин або депозитів не більше 0,2 мм, виявлених мікроскопічно чи за допомогою

молекулярних методів у циркулюючій крові, кістковому мозку або інших нерегіонарних вузлових тканинах у пацієнта без симптомів чи ознак метастазів;

- M1: є віддалені метастази, що визначаються за допомогою класичного клінічного чи радіологічного дослідження, і/або гістологічно розмірами понад 0,2 мм [31].

Додаток Г.2.

Калькулятор Патоморфозу за Г.О. Лавниковою, мова python.

```

1 def calculate_damage_index(pk, pl):
2     if pk == 0: # Перевірка, щоб уникнути ділення на нуль
3         return None, "Помилка: Pk не може бути 0."
4     ip = ((pk - pl) / pk) * 100
5     return ip, None
6 def calculate_necrosis_percentage(b, c):
7     if c == 0: # Перевірка, щоб уникнути ділення на нуль
8         return None, "Помилка: C не може бути 0."
9     a = (b / c) * 100
10    return a, None
11 def determine_treatment_outcome(ip):
12    if ip < 50:
13        return "IV ступінь – повна відсутність пухлинної паренхіми."
14    elif ip >= 50 and ip < 80:
15        return "III ступінь – до 20% паренхіми пухлини збереглося у вигляді окремих осередків."
16    elif ip >= 80 and ip < 100:
17        return "II ступінь – збережено 20-50% пухлинної паренхіми."
18    else:
19        return "I ступінь – більше 50% пухлинної паренхіми збережено."
20 # Запит на введення даних користувачем
21 try:
22    pk = float(input("Введіть Pk (середній об'єм життєздатної пухлинної паренхіми без лікування): "))
23    pl = float(input("Введіть Pl (середній об'єм життєздатної пухлинної паренхіми після лікування): "))
24    b = float(input("Введіть B (кількість клітин в некрозі): "))
25    c = float(input("Введіть C (загальна кількість пухлинних клітин): "))
26    ip, error_ip = calculate_damage_index(pk, pl)
27    if error_ip:
28        print(error_ip)
29    else:
30        print(f"Індекс пошкодження: {ip}%")
31        outcome = determine_treatment_outcome(ip)
32        print(f"Результат лікування: {outcome}")
33    a, error_a = calculate_necrosis_percentage(b, c)
34    if error_a:
35        print(error_a)
36    else:
37        print(f"Відсоток клітин в стані некрозу: {a}%")
38 except ValueError:
39     print("Помилка: Введено некоректне значення. Будь ласка, введіть числове значення.")
40

```

Додаток Г.3.

Калькулятор ПМВ (Residual Cancer Burden), мова python зі зміною % ураження пухлиною на патоморфоз за Г.О. Лавниковою.

```
import math

# Define the mapping for CA parameter
ca_mapping = {...}

# Input values
ca_input = float(input("Введіть патоморфоз за Лавниковою (4.0, 3.5, 3.0, 2.5, 2.0, 1.5, 1.0, 0.5, 0.0): "))
percent_CIS = 100 * ca_mapping.get(ca_input, 0.0) # Automatic calculation based on ca_input
d1 = float(input("Введіть перше вимірювання пухлини в мм: "))
d2 = float(input("Введіть друге вимірювання пухлини в мм: "))
L = float(input("Введіть кількість уражених лімфатичних вузлів (L): "))
d_met = float(input("Введіть відсоток ураження лімфатичного вузла, описаний морфологом (d_met): "))
# Map CA input to the corresponding value
percent_CA = ca_mapping.get(ca_input, 0.0)
# Calculate RCB
term1 = math.pow((1 - (percent_CIS / 100)) * (percent_CA / 100) * math.sqrt(d1 * d2), x=0.17)
term2 = math.pow((4 * (1 - math.pow(L, 0.75)) * d_met), y=0.17)
RCB = 1.4 * (term1 + term2)

# Interpretation of RCB result
if RCB < 1.0:
    interpretation = "Мінімальна резидуальна пухлина (RCB I): мінімальне пухлинне навантаження."
elif RCB < 2.0:
    interpretation = "Помірна резидуальна пухлина (RCB II): Пухлинне навантаження помірного ступеню."
else:
    interpretation = "Виражене резидуальне пухлинне навантаження (RCB III): Виражена резидуальна пухлина."
# Display the RCB score and interpretation
print(f"Резидуальне пухлинне навантаження (RCB) Score: {RCB:.2f}")
print(f"Interpretation: {interpretation}")
```

Додаток Г.4.

Алгоритм побудови лінійної регресії

На основі даних пацієнтів, що були включені в дослідження, створювала математична модель, що здатна передбачувати результат лікування (залежна змінна). Досліджувалось вплив змінних `без використання метформін=0, experimental group (з використання метформіну)=1`, `Grade`, `ER`, `PR`, `Ki-67`, `Cyclin D1`, та `AR` на кінцевий результат, а саме патоморфоз опухолі за Лавниковою. Множинна регресія дозволяє оцінити вплив кількох незалежних змінних на одну залежну змінну. Коефіцієнти регресії у моделі множинної лінійної регресії були визначені за допомогою методу найменших квадратів. Цей метод мінімізує суму квадратів різниць між спостережуваними та передбаченими значеннями залежної змінної, виходячи зі значень незалежних змінних.

Як формуються коефіцієнти:

1. Оцінка коефіцієнтів (бета-коефіцієнти) у лінійній регресії визначається таким чином, щоб мінімізувати суму квадратів різниці між спостережуваними значеннями та значеннями, передбаченими моделлю. Для лінійної моделі загальний вигляд рівняння:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n + \epsilon$$

де y — Залежна змінна, x_i — незалежні змінні,

β_i — Коефіцієнти регресії, ϵ — похибка моделі

2. Для розрахунку коефіцієнтів за допомогою матриць можна скористатися матричною алгеброю та використовувати наступну формулу:

$$\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

де X — Матриця спостережень незалежних змінних (з доданим стовпчиком одиниць для підсумкового член β_0), Y

— Вектор спостережуваних значень залежної змінної, β — Вектор коефіцієнтів регресії.

3. Інтерпретація коефіцієнтів: кожен коефіцієнт показує зміну залежної змінної при зміні відповідної незалежної змінної на одиницю, за умови, що значення всіх інших змінних залишаються незмінними.

- Інтерсепт (константа $\beta_0 = 1,73$): представляє собою очікуване значення «Патоморфозу за Лавниковою» при нульових значеннях усіх незалежних змінних.

- Коефіцієнти при незалежних змінних (β_i) відображають зміну у залежній змінній при зміні відповідної незалежної змінної на одиницю, за умови, що інші змінні залишаються незмінними. Вони визначають вплив кожної незалежної змінної на «Патоморфоз за Лавниковою».

Ці коефіцієнти були розраховані за допомогою методів статистичного аналізу, зокрема функцій з бібліотеки `sklearn` в Python, які автоматично використовують метод найменших квадратів для визначення оптимальних коефіцієнтів на основі наданих навчальних даних.

```
From sklearn.metrics import mean_squared_error, r2_score
```

```
# Calculation MSE
```

```
mse = mean_squared_error(y_test, y_pred)
```

```
# Calculation R2
```

```
r2 = r2_score (y_test, y_pred)
```

Де **y_test** - фактичне значення залежної змінної з тестового набору даних, а **y_pred** – відповідне передбачуване значення, що згенероване моделлю множинної лінійної регресії.

Після проведення статистичного аналізу з використанням множинної лінійної регресії на оновлених даних отримані наступні результати:

- Середньоквадратична помилка (MSE) склала 1,24 при використанні формули:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

- Коефіцієнт детермінації (R^2) склав 0.21 при використанні формули:

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Для розрахунку цих показників у Python використані функції «**mean_squared_error**» та «**r2_score**» з модуля «**sklearn.metrics**». Ці функції приймають фактичні та передбачені значення як вхідні дані і автоматично виконують вищезгадані розрахунки, надаючи значення MSE и R^2

Додаток Г.5.

Калькулятор розрахунку вірогідності досягання pCR згідно приведеного до алгебраїчної формули алгоритму випадкового лісу.

```
# Визначені важливості ознак з моделі
def simplified_predict_pCR (group, age, grade, er, pr, her2_neu, ki_67, cyclin_d1, protocol, T, N,
multicentric):
    feature_importances = {
        'using of metformin group=absent, experemental group=present': 0.073,
        'age': 0.135,
        'Grade of tumor': 0.045,
        'ER': 0.096,
        'PR': 0.097,
        'Her-2/neu': 0.064,
        'Ki-67': 0.190,
        'Cyclin D1': 0.102,
        'protocol (4AC4N=1, 6TC=2, 6TP=3, 6TCH=4, 4AC4TC=5)': 0.052,
        'T': 0.062,
        'N': 0.051,
        'mulricentric (0=absent, 1=present)': 0.030
    }
    normalized_probability = (feature_importances['using of metformin group=absent, experemental
group=present'] * group +
        feature_importances['age'] * age +
        feature_importances['Grade of tumor'] * grade +
        feature_importances['ER'] * er / 100 +
        feature_importances['PR'] * pr / 100 +
        feature_importances['Her-2/neu'] * her2_neu +
        feature_importances['Ki-67'] * ki_67 / 100 +
        feature_importances['Cyclin D1'] * cyclin_d1 / 100 +
        feature_importances['protocol (4AC4N=1, 6TC=2, 6TP=3, 6TCH=4, 4AC4TC=5)'] * protocol
+
        feature_importances['T'] * T +
        feature_importances['N'] * N +
        feature_importances['mulricentric (0=absent, 1=present)'] * multicentric
    ) / len(feature_importances)
    return f"Емульована ймовірність досягнення pCR: {normalized_probability * 100:.2f} %"
# Приклад використання
inputs = {
    'using of metformin group=absent, experemental group=present': 1,
    'age': 60,
    'Grade of tumor': 2,
    'ER': 40,
    'PR': 5,
    'Her-2/neu': 0,
    'Ki-67': 40,
    'Cyclin D1': 30,
    'protocol (4AC4N=1, 6TC=2, 6TP=3, 6TCH=4, 4AC4TC=5)': 2,
    'T': 3,
    'N': 1,
    'mulricentric (0=absent, 1=present)': 1
}
group = float(input('using of metformin group=absent, experemental group=present: '))
age = float(input('Enter value for "age": '))
grade = float(input('Enter value for "Grade of tumor": '))
ER = float(input('Enter value for "ER": '))
PR = float(input('Enter value for "PR": '))
Her_2_neu = float(input('Enter value for "Her-2/neu": '))
Ki_67 = float(input('Enter value for "Ki-67": '))
Cyclin_D1 = float(input('Enter value for "Cyclin D1": '))
protocol = float(input('Enter value for "protocol" (1 for 4AC4N, 2 for 6TC, 3 for 6TP, 4 for 6TCH, 5 for
4AC4TC): '))
T = float(input('Enter value for "T": '))
N = float(input('Enter value for "N": '))
multicentric = float(input('Enter value for "multicentric" (0 for absent, 1 for present): '))
# for param in inputs:
#     inputs[param] = int(input(param+": "))
result = simplified_predict_pCR(group, age, grade, ER, PR, Her_2_neu, Ki_67, Cyclin_D1, protocol, T, N,
multicentric)
print(result)
```

Додаток Г.6.

Код машинного навчання, алгоритм випадкового лісу (мова python) без додавання бази даних для тренування з додаванням до коду розрахунку графіків «pairplot».

```

from datetime import datetime
from matplotlib import pyplot as plt
import pandas as pd
# import scipy.stats.stats as st
import numpy as np
import openpyxl
from sklearn.metrics import classification_report, ConfusionMatrixDisplay
from sklearn import preprocessing
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import seaborn as sns
from sklearn import model_selection
from sklearn.linear_model import LogisticRegression
from sklearn.model_selection import train_test_split
import pickle
from sklearn.ensemble import RandomForestRegressor
from treeinterpreter import treeinterpreter as ti
# For MD
def calculate_pathomorphosis (control_group, grade, er, pr, her2_neu, ki_67, cyclin_d1, ar):
    intercept = 1.730545514797302
    coefficients = {
        'control_group': 0.918510384350262,
        'grade': 0.1881052474533678,
        'er': 0.0020384458189095372,
        'pr': -0.010131972595994113,
        'her2_neu': 0.09711303815155924,
        'ki_67': 0.0024257464444987713,
        'cyclin_d1': -0.005829565291607386,
        'ar': 0.005591113666714352
    }
    pathomorphosis = (intercept +
        coefficients['control_group'] * control_group +
        coefficients['grade'] * grade +
        coefficients['er'] * er +
        coefficients['pr'] * pr +
        coefficients['her2_neu'] * her2_neu +
        coefficients['ki_67'] * ki_67 +
        coefficients['cyclin_d1'] * cyclin_d1 +
        coefficients['ar'] * ar)
    return pathomorphosis
def calc_pairplot_unnormalized(dataIrisForPair):
    palette = sns.color_palette("bright")
    sns.pairplot(dataIrisForPair, hue="Патоморфоз за Лавниковом", markers='+', palette=palette)
    file_title = "pairplot_unnormalized"
    file_name = file_title + " " + datetime.now().strftime('%Y-%m-%d-%H-%M-%S')
    plt.savefig("DataSet/Results_PNG/" + file_name + '.png', dpi=200)
    plt.savefig("DataSet/Results_PNG/" + file_name + '.pdf', dpi=200)
    plt.show(block=True)
def calc_pairplot_normalized(dataIrisForPair):
    names = dataIrisForPair.columns
    scalar = preprocessing.MinMaxScaler()
    # dataIrisForPair2 = scalar.fit_transform(dataIrisForPair)
    normal = pd.DataFrame(dataIrisForPair, columns=names)
    normal[normal.columns.difference(["Патоморфоз за Лавниковом"])] = scalar.fit_transform(
        normal[normal.columns.difference(["Патоморфоз за Лавниковом"])])
    palette = sns.color_palette("bright")
    sns.pairplot(normal, hue="Патоморфоз за Лавниковом", markers='+', palette=palette)
    file_title = "pairplot_normalized"
    file_name = file_title + " " + datetime.now().strftime('%Y-%m-%d-%H-%M-%S')
    plt.savefig("DataSet/Results_PNG/" + file_name + '.png', dpi=200)
    plt.savefig("DataSet/Results_PNG/" + file_name + '.pdf', dpi=200)
    plt.show(block=True)
patients number = 139

```

```

xlsx_df = pd.read_excel('Dataset/метформін_статистика_фінальна_1_1_1_2024.04.14.xlsx',
nrows=patients_number, sheet_name='DB')
with pd.option_context('display.max_rows', 5, 'display.max_columns', None):
    print(xlsx_df.iloc[:, 3])
# print(np.nanmean(xlsx_df['risk'].values))
rowsDataIrisForPair = ["control group=0, experimental group=1",
    "Grade 1",
    "ER",
    "PR",
    "Her-2/neu",
    "Ki-67",
    "Cyclin D1",
    "AR",
    "Патоморфоз за Лавниковим"
]
#calc_pairplot_unnormalized(xlsx_df[rowsDataIrisForPair])
#calc_pairplot_normalized(xlsx_df[rowsDataIrisForPair])
rows = ["control group=0, experimental group=1",
    "Grade 1",
    "ER",
    "PR",
    "Her-2/neu",
    "Ki-67",
    "Cyclin D1",
    "AR"]
print(xlsx_df[rows])
real = xlsx_df["Патоморфоз за Лавниковим"]
#logreg= LogisticRegression()
#logreg.fit(xlsx_df[rows],real)
randomForest = RandomForestRegressor(max_depth=10, random_state=0)
randomForest.fit(xlsx_df[rows],real)
predicted = []
#predicted = logreg.predict(xlsx_df[rows])
predicted = randomForest.predict(xlsx_df[rows])
print(predicted)
prediction, bias, contributions = tf.predict(randomForest, xlsx_df[rows])
print("prediction: ", prediction)
print("bias: ", bias)
print("contributions: ", contributions)
filename = 'finalized_model.sav'
#pickle.dump(logreg, open(filename, 'wb'))
def is_data_correct(data: list):
    return all(e not in [None, []] and e != "" for e in data)
# for i, data in enumerate(xlsx_df[rows].values):
#     if not is_data_correct(data):
#         print("Incorrect data row (check it please): ", i, is_data_correct(data), data)
#         model_result = calculate_pathomorphosis[*data]
#         print(model_result)
#         predicted.append(model_result)
epsilon = 0.5
correct_predictions = 0
for i, model_result in enumerate(predicted):
    if abs(model_result - real[i]) < epsilon:
        correct_predictions += 1
accuracy = (correct_predictions / patients_number) * 100
print("accuracy: ", accuracy)
#print(classification_report(real, predicted))
pred_val = list(map(lambda number : round(number), predicted))
ConfusionMatrixDisplay.from_predictions(real.values, pred_val)
plt.show(block=True)
file_title="md

```

Додаток Г.7.

Онлайн форма опитування переносимості НАХТ в групах дослідження. (google-forms). <https://forms.gle/CzxVq4ry5z7Eh8Uq6>

Загальна переносимість хіміотерапії в передопераційному етапі

Прізвище *

Ім'я *

По батькові

Даю згоду на обробку інформації *

Даю згоду.

Чи приймали ви метформін під час хіміотерапії? *

Так, 500 мг х2-3 р/д

Так, 850 мг х 2 р/д

Ні, не було рекомендовано.

Нудота

| | не було | слабка | помірна + блювання | виражене блювання, перебувала в стаціонарі |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|
| 1 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 курс | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 курс | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| Діарея | не було | Слабка, до 5 разів на добу | Виражена (5-10 разів на добу) | виражена діарея, перебувала в стаціонарі |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|
| 1 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 курс | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 курс | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| Алергічні реакції | не було | слабка | помірна (використання протиалергічних ліків) | виражена (перебувала в стаціонарі) |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------|--|------------------------------------|
| 1 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| Нейтропенія | | | | | |
|-------------|----------------------------------|--|---|---|---|
| | не було | 1 ст (лейкоцити більш ніж 3, лікар не рекомендував Зарсіо або інші ліки) | 2 ст (лейкоцити не більш ніж 1,5, було рекомендовано Зарсіо або інші) | 3 ст (лейкоцити більш ніж 1,5, рекомендовано зарсіо або інше) | 4 Ст (лейкоцити більш ніж 1,0, рекомендовано Зарсіо, Філгастім, Гростім, Філстім) |
| 1 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 курс | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

| Стоматит | | | | |
|----------|----------------------------------|------------------------------------|---|--|
| | не було | слабкий (обкладеність ясен, язика) | помірний (маленькі виразки у ротовій порожнині) | виражений (великі виразки у ротовій порожнині) |
| 1 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4 курс | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 8 курс | <input checked="" type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Нейропатія (онеміння в руках та/або ногах, втрата чутливості, втрата мобільності)

| | 0 ст (не виявлено) | I ст (асимптоматична, виявлено лікарем слабкість в ногах або руках) | II ст (відчуття занеміння в руках та/або ногах але не заважає повсякденному життю) | III ст (тривале але регресуюче виражене відчуття занеміння в руках та/або ногах, що заважає повсякденному життю) | IV ст (постійна втрата чутливості або моторної функції кінцівки /кінцівок, що заважає повсякденному життю) |
|--------|--------------------------|---|--|--|--|
| 1 курс | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Загальна слабкість

| | не було (постійно активна) | 1 ст (незначне зниження активності, більше часу перебувала дома) | 2 ст (передувала дома набагато більше, ніж раніше, але обходилась без сторонньої допомоги) | 3 ст (більше 50% була у ліжку або кріслі, потребувала сторонньої допомоги) | 4 ст (постійно перебувала у ліжку, потребувала стороннього догляду) |
|--------|----------------------------|--|--|--|---|
| 1 курс | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 курс | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 курс | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 курс | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 курс | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

