

А.В.Прохач<sup>1</sup>  
М.Х.Эльхажж<sup>1</sup>  
И.Н.Бондаренко<sup>1</sup>  
В.Ф.Завизион<sup>1</sup>  
В.А.Гуртовой<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

<sup>2</sup> Коммунальное учреждение «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница №4» ДОС»

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ответ опухоли, молекулярные подтипы, полихимиотерапия.

Надійшла: 11.04.2016

Прийнята: 12.05.2016

УДК: 616-006.6; 616-06; 616-08-06

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Реферат.** Несмотря на достижения современной онкофармакологии, в клинической практике отмечается гетерогенный ответ опухоли на лечение у различных пациентов, что диктует необходимость персонализированного лечения. В данном исследовании было изучено влияние стадии, анамнеза болезни, гистологических характеристик опухолевого процесса, молекулярных подтипов опухоли, антропометрических показателей пациентов, гематологических, биохимических показателей крови на результаты полихимиотерапии неоперабельного рака молочной железы, что является практически значимым при подборе оптимальных схем системного лечения.

**Morphologia.** – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 53-60.

© А.В.Прохач, М.Х.Эльхажж, И.Н.Бондаренко, В.Ф.Завизион, В.А.Гуртовой, 2016

✉ [oncology@dsma.dp.ua](mailto:oncology@dsma.dp.ua)

**Phokhach A.V., Elhajj M.H., Bondarenko I.N., Zavizion V.F., Hurtovyi V.A. Prognostic value of clinical, laboratory and molecular predictors in the formation of personalized approaches to breast cancer treatment.**

**ABSTRACT. Background.** The death rate from breast cancer in the past 10 years has increased steadily and has won first place in frequency among women. Despite advances in modern oncofarmakology, there is a heterogeneous tumor response to treatment between different patients. The objectives of our study were to evaluate the relationship between tumor response to systemic therapy and general and histological characteristics of patient's tumors, including molecular subtypes of breast cancer, identify patterns between antropometric parameters of patients, comorbidities, and tumor response to the treatment; to study the effect of hematological, blood biochemical parameters on the results of the treatment of breast cancer. **Methods.** Molecular subtypes of breast cancer were established among 7521 patients, their changeability or stability in 67. Overall survival data was available for 491 patients with metastatic disease, peculiarities of development of metastases based on RECIST 1.1. criteria - 306. Retrospectively reviewed medical records of 110 patients with inoperable breast cancer (breast cancer) who received systemic therapy for the standard scheme. In the course of treatment were studied indicators such as: medical history of patients, life history, hematology, blood biochemistry, the results of primary and repeated histological and immunohistochemical studies of tumors, determination of molecular subtypes of breast cancer. **Results.** The distribution of the molecular subtypes of patients were as follows: A luminal - 69% luminal B - 9%, HER-2 / neu-positive - 7%, triple negative - 15%. Accounting factor Ki-67 ( $\geq 14\%$ ) led to an increase in the frequency of luminal B subtype from 9% to 19% by reducing the luminal A. In 44.8% of patients it was noted a change of molecular subtypes. Targeted therapy (Herceptin) in these patients allowed to overcome unfavorable prognostic background - results in median survival from them (41,3 $\pm$ 4,5 months) were higher than in the group without Herceptin (27,4 $\pm$ 3,4 months) and higher than the HER-2 / neu-negative patients (38,1 $\pm$ 3,0 months). The value of coefficient Spearman rank correlation to tumor response and the factor of menopause, age, general condition of the patient were - 0.174; -0.222; -0.250 ( $P < 0.05$ ), in accordance. The status of regional nodes N and tumor response have the correlation coefficient: - 0,265; ( $P < 0.05$ ), the status of the primary tumor T and metastases M - 0.107; and -0.071 ( $p > 0.05$ ), in accordance. In the presence of neutropenia at 1 week after treatment it has been revealed significantly better tumor response to treatment - the correlation coefficient: 0.204 ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Molecular subtypes detection had shown that HER-2/neu-positive and tripple negative breast cancer demonstrated the most aggressive course of disease. It was found that a more pronounced tumor response to combination chemotherapy can be expected in young patients, pre-menopausal, high ECOG status. The presence of neutropenia has a significantly positive impact on the results of treatment of patients with metastatic breast cancer.

**Key words:** breast cancer, tumor response, molecular subtypes, polychemotherapy.

### Citation:

Phokhach AV, Elhajj MH, Bondarenko IN, Zavizion VF, Hurtovyi VA. [Prognostic value of clinical, laboratory and molecular predictors in the formation of personalized approaches to breast cancer treatment]. Morphologia. 2016;10(2):53-60. Russian.

## Введение

По данным Американского национального онкологического реестра, каждая 28-я женщина в США умирает от рака молочной железы (РМЖ), а каждая 8-я рискует заболеть. Смертность от этой патологии за последние 10 лет неуклонно возрастает и заняла первое место по частоте у женщин. Эти цифры свидетельствуют об отсутствии заметного прогресса в лечении больных с РМЖ и необходимости поиска новых эффективных путей достижения этой цели [1]. Несмотря на достижения современной онкофармакологии, отмечается гетерогенный ответ опухоли на лечение у различных пациентов [2].

Течение опухолевого процесса во многом зависит от возраста пациента, эндокринологического фона, наличия сопутствующей патологии. Так, новообразования у молодых пациентов в большинстве случаев характеризуются более агрессивным течением, худшим прогнозом [3]. Научную ценность имеет вопрос, будет ли зависеть ответ опухоли на химиотерапию от антропометрических характеристик пациента и ее молекулярных подтипов.

Онкоэпидемиологические исследования свидетельствуют о значительных различиях по выявлению молекулярных подтипов в разных странах [4-11], а по Украине эти данные единичны [11]. По усредненным данным Н.И. Переводчиковой [4], люминальный А подтип составляет около 40% всех случаев РМЖ, люминальный В – 20% HER2-позитивный – 15-20% и базальноподобный также у 15-20% пациенток. В норвежском исследовании [8], на выборке из 909 пациенток приводится меньший процент HER2-позитивного подтипа – 6,6% и 7,7% – люминального В (HER2+) При этом автор отмечает большее количество метастазов, висцеральных поражений и более поздние стадии заболевания в момент первичного диагноза у этих пациенток. На основе анамнеза 5-летней выживаемости – 75% при люминальном А подтипе, его считают самым благоприятным, тогда как лишь около 50% пациенток доживают до 5 лет при HER2+ и тройном негативном подтипах. Не нашли влияния молекулярных подтипов на риск развития рецидива W.Zhov et.al. [7] при 10-летнем наблюдении у пациенток с протоковой карциномой in situ.

В 2012-м году Reina Hogue [9], и соавт. опубликовали результаты о влиянии молекулярных подтипов рака молочной железы на выживаемость 934 пациенток, наблюдавшихся в течение более 20 лет в Калифорнии, США. За это время умерло от онкопроцесса лишь 23,9 % наблюдаемых. Самыми агрессивными оказались HER2 - позитивный и люминальный В подтипы, при которых риск смерти пациенток был в два раза выше чем при люминальном А подтипе.

В бразильском исследовании [10], у 5687 пациенток показаны различия в распределении по молекулярным подтипам во взаимосвязи с возрастом, регионом, расой и т. д.. Люминальный А подтип (28,8 % – 30,8 %), наряду с люминальным В (39,5 %), чаще встречались в южных штатах Бразилии. HER2-позитивный чаще был на севере страны, в среднем у 6,7 – 10,1 % больных. Тройной негативный подтип имел частоту 9,7 – 12,9 %. Показаны различия у афроамериканок – тройной негативный подтип был самым высоким (до 39%) в предменопаузе, тогда как в постменопаузе – 14 %. У бразильских женщин с европейскими корнями был самый высокий процент люминальных А опухолей. К люминальному В подтипу преимущественно относили женщин с HER2- отрицательным и повышением Ki-67 выше 14.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости продолжения онкоэпидемиологических исследований молекулярных подтипов РМЖ, в связи с доказанными географическими и этническими различиями. Большинство данных подтверждают мнение о наибольшей агрессивности HER2-неу положительных и тройных негативных подтипов.

С учетом различий встречаемости молекулярных подтипов в разных стадиях вызывает интерес и украинская статистика. Мы нашли единичное исследование, выполненное в Национальном Институте рака (г. Киев, Украина) у 350 пациенток [11]. Люминальный А тип был у 57,5 %, тройной негативный у 26,5%, люминальный В - 9%, HER2-позитивный - 7%. Более 5 лет прожили 74% пациенток, для остальных подтипов этот показатель был сходным и составлял – 57-60%. Следует принять к сведению, что в этом исследовании HER2+ пациентки лечились еще без трастузумаба.

В последние годы повышается интерес к изучению влияния гематологических осложнений на выживаемость у пациентов с солидными опухолями в процессе химиотерапии. Некоторые публикации демонстрируют положительное влияние нейтропении, ассоциированной с введением цитостатиков, на результаты лечения [12; 13]. Другие же исследования заявляют об отсутствии подобного влияния, либо же о негативных эффектах [14; 15]. Таким образом, проблема влияния гематологических осложнений на эффективность системного лечения рака молочной железы изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

**Целями** нашего исследования было: 1) оценить клиническую значимость основных молекулярных подтипов рака молочной железы, как фактора выбора оптимального метода лечения (персонифицированная системная терапия); 2) оценить взаимосвязь между ответом опухоли на

системную терапию и общими (стадия, анамнез болезни) характеристиками опухолевого процесса у пациентов; 3) выявить закономерности между антропометрическими показателями пациентов (возраст, рост, вес), сопутствующей патологией и ответом опухоли на лечение; 4) изучить влияние гематологических, биохимических, коагуляционных показателей крови на результаты лечения рака молочной железы.

#### Материалы и методы

Для выполнения онкоэпидемиологической части нашего исследования молекулярные подтипы рака молочной железы были установлены у 7521 пациенток, их стабильность или изменчивость - у 67. Информация по общей выживаемости была доступной для 491 пациентки с метастатической формой заболевания, особенности развития метастатического процесса по критериям RECIST 1.1. у - 306.

В нашем исследовании на основе стандартных иммуногистохимических методик больных разделяли на следующие молекулярные подтипы люминальный А, люминальный В, тройной негативный и HER-2/neu-позитивный [16]. Определение молекулярных подтипов опухоли за последние годы все чаще является достаточно простым и приемлемым фактором индивидуализации выбора метода лечения, в противовес более сложным генетическим исследованиям, на основе которых формируются персонализированные подходы лечения.

Иммуногистохимические реакции проводили согласно стандартных протоколов [17; 18]. Использовали моноклональные мышинные и кроличьи антитела. После депарафинизации и промывки в дистиллированной воде проводили демаскировку антигенов в 0,01М цитратном буфере (рН 6,0) с помощью микроволновой печи. Блокирование эндогенной пероксидазы осуществлялось в 3% растворе перекиси водорода на протяжении 10 минут. Инкубация первичных антител в рекомендованных производителем разведениях проводилась в течение часа при комнатной температуре во влажной камере. Визуализация осуществлялась системой UltraVision LP Detection System (Thermo scientific), где в качестве ферментной метки использовалась пероксидаза хрена, а хромогеном есть диаминобензидин (DAB Plus Chromogen).

Для выполнения остальных поставленных в исследовании задач ретроспективно проанализированы истории болезни 110 пациенток с неоперабельным раком молочной железы (РМЖ), которые получали системную терапию по схеме доксорубин+доцетаксел±герцептин. Все пациентки проходили специальное лечение на базе КУ «ДГМКБ №4» ДОО» г. Днепропетровска в период с 2009 по 2015 гг. согласно международным стандартам ESMO и ASCO. В процессе про-

ведения лечения изучались такие показатели, как: анамнез болезни пациентов, анамнез жизни, гематологические, биохимические показатели крови, результаты первичных и повторных гистологических и иммуногистохимических исследований опухоли. Каждые 6-8 недель результаты лечения оценивались с помощью спиральной компьютерной томографии согласно критериев RECIST 1.1 [9]. Возраст пациенток составил от 29 до 81 года, средний возраст -  $51,9 \pm 12,4$ . Количество полученных курсов лечения от 2 до 29, среднее количество  $11,53 \pm 5,84$ . На момент начала лечения 33,6% пациенток имели 4 стадию заболевания, 66,4% - возвратно-метастатический рак молочной железы.

Стадирование опухоли происходило по системе TNM 7 версии.

Гистогенетическая классификация опухолей соответствовала консенсусу Международной конференции в St.Gallen (2011) [19]: люминальный А фенотип опухоли соответствовал позитивному статусу хотя бы одного из гормональных рецепторов, отрицательному статусу Her2/neu, и уровню Ki67 ниже 14%; люминальный В фенотип соответствовал одному из двух вариантов - позитивному статусу хотя бы одного из гормональных рецепторов, отрицательному статусу Her2/neu, и уровню Ki67 равному или выше 14% (люминальный В Her2/neu-отрицательный) или позитивному статусу хотя бы одного из гормональных рецепторов, позитивному статусу Her2/neu (уровень Ki67 в этом случае не имел значения) (люминальный В Her2/neu-позитивный); Her2/neu-позитивный – отрицательные гормональные рецепторы и позитивный Her2/neu; тройной негативный – все рецепторы, включая рецепторы эстрогенов, прогестин и эпидермального фактора роста отрицательны).

Ниже приводятся собственные микрофотографии рака молочной железы с положительными и отрицательными эстрогеновыми (рис. 1), прогестиновыми рецепторами (рис. 2) и рецепторами эпидермального фактора роста (рис. 3), а также низким и высоким уровнем маркера Ki67 (рис. 4).

Лабораторные (гематологические) показатели изучались на анализаторе BC-1800 Auto Hematology Analyzer. Исследования общего анализа крови проводились в 1 (перед введением химиопрепаратов), 8 и 15 дни лечения.

Компьютерная томография выполнялась на 16-срезовом аппарате с применением методики контрастирования [20].

Обработка результатов исследований проводилась с использованием общепринятых методов математической статистики: для количественных признаков – параметрическими методами, а для качественных – непараметрическими.



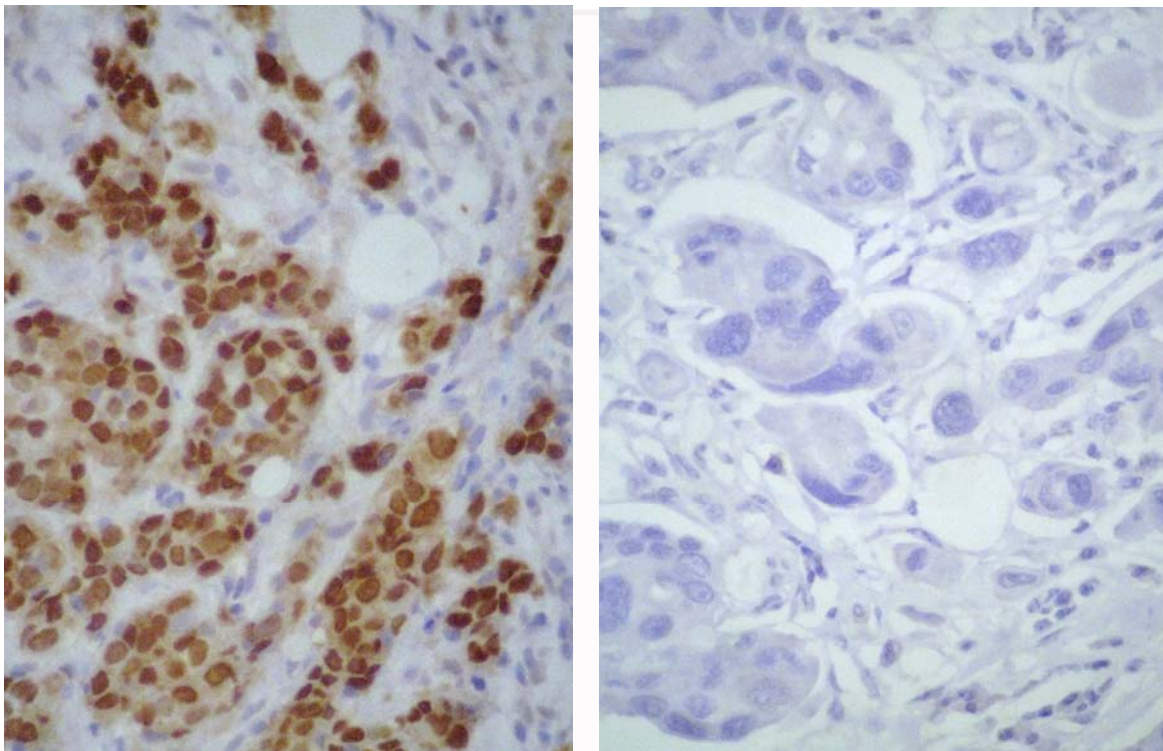


Рис. 1. Позитивная (слева) и негативная (справа) реакция с антителами к эстрогеновым рецепторам. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином Майера.  $\times 400$ .

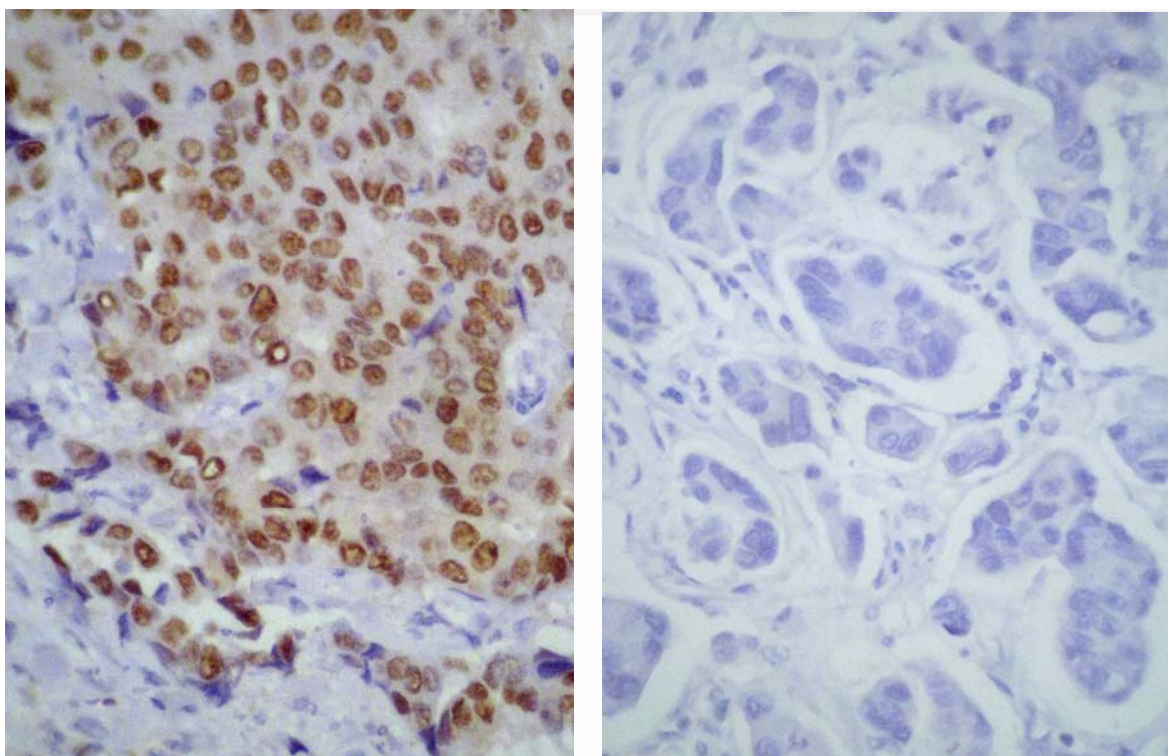


Рис. 2. Позитивная (слева) и негативная (справа) реакция с антителами к рецепторам прогестерона. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином Майера.  $\times 400$ .



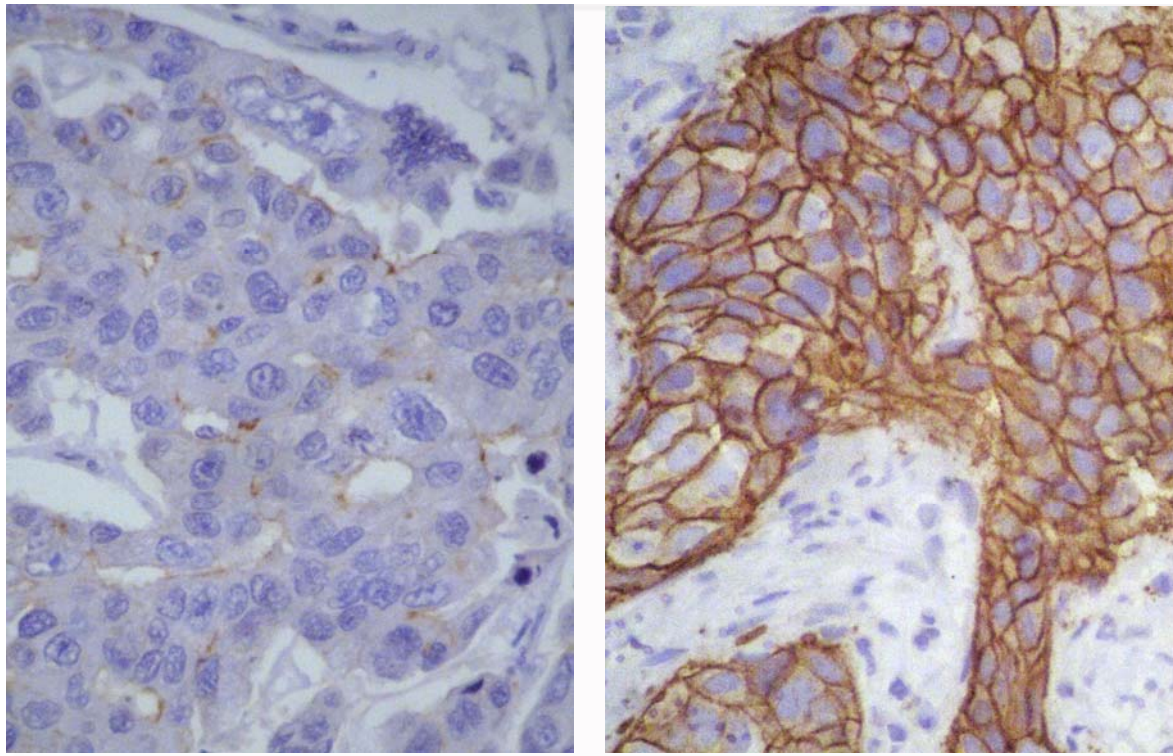


Рис. 3. Позитивная (справа) и негативная (слева) реакция с антителами к эпидермальному фактору роста. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином Майера.  $\times 400$ .

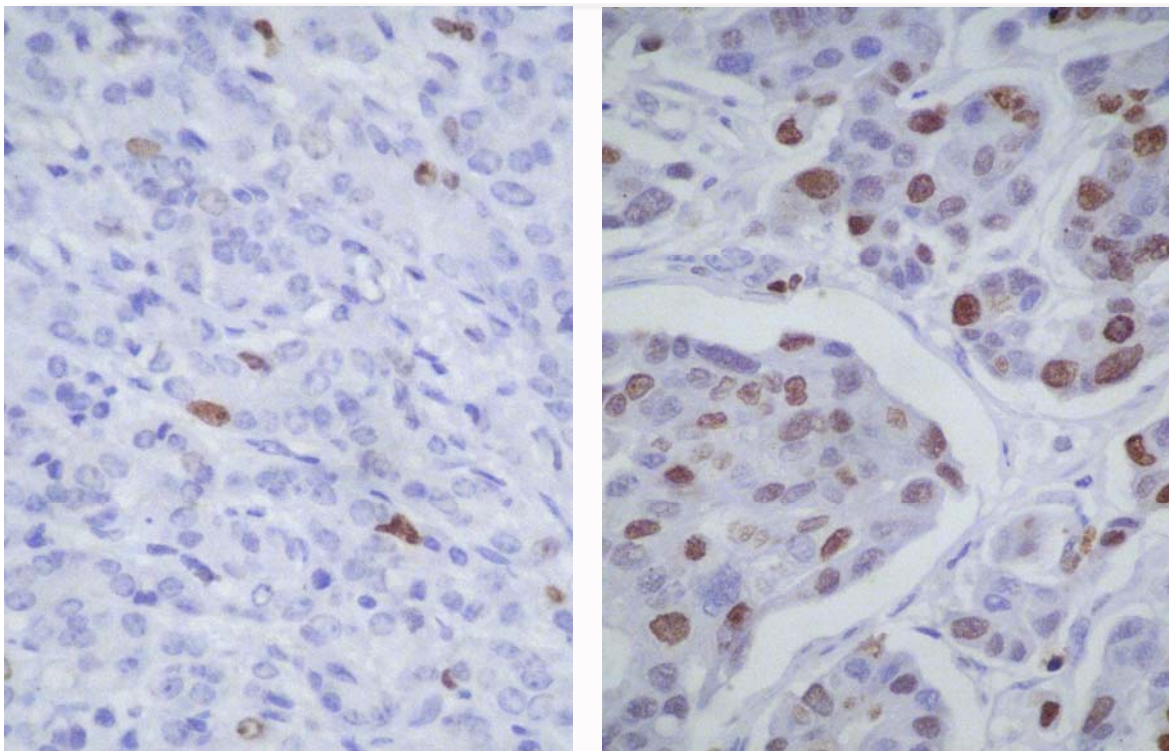


Рис. 4. Низкая (слева) и высокая (справа) степень реакции с антителами к маркеру пролиферации. Иммуногистохимическая реакция, докраска гематоксилином Майера.  $\times 400$ .

### Результаты и их обсуждение

Онкоэпидемиологическая часть нашего исследования показала результаты, наиболее близкие к данным украинских [11] и российских авторов [4]. Чаще всего в нашей популяции без учета фактора Ki-67 отмечался люминальный А молекулярный подтип – 69%, люминальный В выявлен у 9%, HER-2/neu-позитивный – 7%, тройной негативный – 15%. Как и у китайских исследователей [5], учет фактора Ki-67 ( $\geq 14\%$ ) привел к увеличению частоты люминального В подтипа с 9% до 19% за счет снижения люминального А. Тройной негативный подтип изменялся гораздо реже, а HER-2/neu-позитивный практически всегда оставался стабильным. В целом же, молекулярные подтипы не изменялись у 53,2% больных, изменялись у 44,8%.

Общая выживаемость при метастатическом раке молочной железы уменьшалась в такой последовательности: люминальный А –  $32,9 \pm 2,33$  мес, люминальный В –  $31,5 \pm 3,33$  мес, тройной негативный –  $24,8 \pm 3,54$  мес, HER-2/neu-позитивный –  $22,6 \pm 1,28$  мес. В такой же последовательности возрастали средние показатели Ki-67 и P53, что отражает их прогностическую значимость при раке молочной железы, наряду с молекулярными подтипами. Таким образом, наиболее агрессивным было клиническое течение тройного негативного молекулярного подтипа и особенно HER-2/neu-позитивного, при котором наиболее частой в сравнении с пациентами остальных подгрупп было метастазирование в головной мозг. Таргетная терапия (герцептин) у таких больных позволила преодолеть неблагоприятный прогностический фон – результаты медианы выживаемости у них ( $41,3 \pm 4,5$  мес) оказались выше, чем в группе без герцептина ( $27,4 \pm 3,4$  мес) и выше, чем у HER-2/neu-отрицательных пациенток ( $38,1 \pm 3,0$  мес).

Прогностическая ценность клинических и лабораторных предикторов изучалась путем определения их влияния на результаты лечения после 3, 6, 9 курсов полихимиотерапии. Для удобства статистической обработки, наличие отклонения по фактору принималось за значение «1», отсутствие отклонения – «0». Для некоторых характеристик использовались числовые значения (ECOG статус, степень нейтропении и прочего). Изучалось наличие корреляционной взаимосвязи между фактором и ответом опухоли на терапию, рассчитанном по критериям RECIST 1.1.

Так, значение коэффициента ранговой корреляции Spearman для женщин в зависимости от наступления менопаузы –  $-0,174$  ( $p < 0,05$ ), то есть достоверно лучший ответ опухоли наблюдался у женщин, которые находятся в состоянии пременопаузы. Также положительная тенденция в лечении коррелировала в возрастном пациенток – у более молодых женщин опухоль более активно

отвечала на лечение ( $-0,222$ ; ( $p < 0,05$ )). Аналогичная позитивная взаимосвязь выявлена между общим состоянием пациента (статус ECOG) и результатами лечения. У пациентов с ECOG статусом 0 – 1 ожидается лучший результат лечения, чем у пациентов с худшим общим соматическим состоянием ( $-0,250$ ; ( $p < 0,05$ )). Мы не выявили взаимосвязи между ответом опухоли на лечение и наличием в анамнезе пациента оперативного этапа лечения, курсов полихимиотерапии, лучевой терапии, локализацией метастазов.

При оценке влияния стадии болезни на результаты лечения, было выявлено, что: первичный статус T не имеет взаимосвязи с ответом опухоли ( $-0,107$ ; ( $p > 0,05$ )); однако, ответ опухоли на терапию зависит от статуса N – регионарных лимфоузлов ( $-0,265$ ; ( $p < 0,05$ )). Также в нашем исследовании не было найдено статистической взаимосвязи между первоначальным статусом M и ответом опухоли на системную терапию ( $-0,071$ ; ( $p > 0,05$ )). Мы не выявили статистически достоверной взаимосвязи между результатами терапии заболевания и гистологическим вариантом опухоли.

Наличие сопутствующей патологии, а именно сердечно-сосудистых заболеваний, неврологической патологии, эндокринологических болезней оказывает негативное влияние на результаты системной терапии. Однако эти статистические корреляции недостоверны и несут характер тенденции (значение коэффициента ранговой корреляции Spearman составило  $0,195$ ; ( $p = 0,066$ )).

При изучении влияния гематологических показателей на ответ опухоли выявлено достоверное положительное влияние ( $p < 0,05$ ) наличия анемии на момент начала лечения у пациенток с раком молочной железы. При этом, после начала лечения снижения уровня гемоглобина к моменту начала очередного курса оказывало негативное влияние на результаты терапии опухоли. Значение коэффициента ранговой корреляции Spearman для уровня гемоглобина составило  $-0,227$  ( $p < 0,05$ ).

У женщин с отсутствием нейтропении на 1 неделе после введения химиопрепаратов на первых трех курсах лечения был выявлен достоверно худший ответ опухоли на лечение при расчете показателей компьютерной томографии по критериям RECIST 1.1. Так для этого значения коэффициента ранговой корреляции Spearman составил  $0,204$  ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция выявлена и для пациентов в процессе 7-9 курсов химиотерапии – коэффициент составил  $0,221$  ( $p < 0,05$ ). Также было выявлено достоверное положительное влияние наличия нейтропении на результаты лечения рака молочной железы на 10-11 курсах химиотерапии выбранной группы пациенток.

При изучении влияния показателей биохимии

мического анализа крови на эффективность системной терапии, было выявлено негативное влияние отклонений уровня общего билирубина, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы – коэффициенты корреляции составили -0,205; -0,225; -0,199 ( $p < 0,05$ ) соответственно. Также выявлено негативная тенденция ответа опухоли при отклонении уровня протромбинового индекса – коэффициент Spearman равен -0,329 ( $p < 0,05$ ).

#### Выводы

1) Определение молекулярного подтипа при раке молочной железы не только позволяет назначить наиболее подходящий режим лечения, но и является ценным прогностическим фактором;

2) Более выраженный ответ опухоли на полихимиотерапию можно ожидать у пациенток молодого возраста, в пременопаузальном перио-

де, с высоким ECOG статусом;

3) На результаты лечения рака молочной железы оказывает негативное влияние наличие вовлечения регионарных лимфоузлов в опухолевый процесс, при этом взаимосвязи между ответом опухоли и первичным размером злокачественного новообразования, а также наличием отдаленных метастазов, не выявлено;

4) Наличие нейтропении оказывает достоверно положительное влияние на результаты лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы. Отклонения в печеночном комплексе биохимического анализа крови усугубляет результаты лечения.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в изучении влияния морфологических особенностей ткани на результаты лечения рака молочной железы.

#### Литературные источники

#### References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2013; 63(11):1.
2. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. *Annals of Oncology*. 1999; 10(4):413–419.
3. Galea MH, Blamey RW, Elston CE. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22:207–219.
4. Pervodchikova N.I., Stenina M.B. [Guidelines for chemotherapy of neoplastic diseases]. Moscow: Practice; 2014. 238 p. Russian.
5. Sun J, Wei W. Associations and indications of Ki-67 expression with clinicopathological parameters and molecular subtypes in invasive breast cancer: A population-based study. *Oncol Lett*. 2015; 10(3):1741-1748.
6. Prat A, Pineda E, Adamo B. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015. 24(2):S26-S35.
7. Zhou W, Jirström K, Amini RM. Molecular subtypes in ductal carcinoma in situ of the breast and their relation to prognosis: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2013; 13:512.
8. Engstrom MJ, Opdahl S, Hagen AI. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Preclinical Study Breast Cancer Research and Treatment*. 2013; 140(3):463-473.
9. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G. Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival: An Analysis Spanning Two Decades. 2012; 21(10):1848-1855.
10. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. 2014; 14:102.
11. Shchepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV. [Molecular subtypes of breast cancer determined by immunohistochemistry markers: clinical, biology aspects and prognosis]. *Breast tumors*. 2012; 8(4): 388. Russian.
12. Maio MDi, Gridelli C, Gallo C. Chemotherapy-induced neutropenia: a useful predictor of treatment efficacy? *Nat Clin Pract Oncol*. 2006; 3(3):114 - 115.
13. Shitara K, Matsuo K, Oze I, Mizota A, Kondo C, Nomura M, et al. Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 68(2):301-7.
14. Eskander RN, Tewari KS. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer: a systematic review. *Journal of Hematological Malignancies*. 2012; 2(3):63 – 73.
15. Ozols R, Bundy B, Greer B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Burger R, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003; 21(17):3194-200.
16. Goldhirsch F, Winer EP, Coates AS. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24:2206-2223.
17. Petrov SV, Raykhlin NT. [Guide for immunohistochemical diagnostics of human tumors]. Kazan; 2004. 452p. Russian.
18. Key M. Immunohistochemical Staining Methods. USA: Biomedical Services; 2006. 174p.
19. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, authors. WHO



Classification of Tumours of the Breast 4th. Lyon:  
IARC Press; 2012. 52 p.  
20. Moschetta M, Scardapane A, Lorusso V.

Role of multidetector computed tomography in evaluating incidentally detected breast lesions. Tumori. 2015; 101(4):455-60.

**Прохач А.В., Эльхажж М.Х., Бондаренко І.М., Завізіон В.Ф., Гуртовий В.А. Прогностична цінність клінічних, лабораторних та молекулярних предикторів у формуванні персоніфікованих підходів до лікування раку молочної залози.**

**Реферат.** Незважаючи на досягнення сучасної онкофармакології, в клінічній практиці відзначається гетерогенна відповідь пухлини на лікування у різних пацієнтів. В даному дослідженні було вивчено вплив стадії, анамнезу хвороби, гістологічних характеристик пухлинного процесу, молекулярних підтипів пухлини, антропометричних показників пацієнтів, гематологічних, біохімічних показників крові на результати поліхіміотерапії неоперабельного раку молочної залози, що має важливе практичне значення при підборі оптимальних схем системного лікування.

**Ключові слова:** рак молочної залози, відповідь пухлини, молекулярні підтипи, поліхіміотерапія.