

Наш досвід передопераційного лікування антрациклінами хворих на місцевопоширений рак молочної залози люмінального типу В

Д. Є. Чернявський *^{A-E}, О. П. Колеснік ^{A,E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

рак молочної залози, люмінальний В, хіміотерапія, доксорубіцин, циклофосфамід.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 420-424

*E-mail: cherdmytro4ed@gmail.com

Мета роботи – визначити ефективність передопераційного лікування місцевопоширеного раку молочної залози люмінального типу В у пацієнток за схемою хіміотерапії доксорубіцин + циклофосфамід.

Матеріали та методи. Обстежили 30 пацієнток із місцевопоширеним раком молочної залози, які отримували поліхіміотерапію за схемою доксорубіцин 60 мг/м² + циклофосфамід (Ендоксан) 600 мг/м² у медичному центрі ТОВ «ОНКОЛАЙФ» у 2019–2020 рр. Результат хіміотерапевтичного лікування визначали за допомогою КТ та системи оцінювання відповіді пухлини на лікування RECIST1.1. Після передопераційної хіміотерапії хворим призначали хірургічне втручання. Результат патоморфологічної відповіді пухлини на лікування оцінювали за допомогою системи Miller–Payne.

Результати. Клінічно до оперативного втручання повну відповідь на хіміотерапевтичне лікування зафіксували у 9 (30,0 %) пацієнток, повну патоморфологічну відповідь пухлини на лікування досягли 7 (21,0 %) хворих із 30. Клінічно стабілізація захворювання визначена у 4 (13,4 %) жінок, патоморфологічно – у 9 (32,4 %).

Висновки. Метод вибору схеми хіміотерапевтичного лікування на основі відомостей про фактори хіміорезистентності потенційно може покращити ефективність передопераційної терапії та наступну виживаність, потребує детальнішого вивчення.

Key words:

breast cancer, luminal B, doxorubicin, cyclophosphamide, chemotherapy.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 420-424

The experience of preoperative treatment with anthracyclines in patients with luminal-type B locally advanced breast cancer

D. Ye. Cherniavskiy, O. P. Kolesnik

Aim. To determine the effectiveness of preoperative treatment of luminal-type B locally advanced breast cancer in patients with the use of Doxorubicin + Cyclophosphamide chemotherapy regimen.

Materials and methods. Thirty patients with luminal-type B locally advanced breast cancer who underwent chemotherapy with Doxorubicin 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² regimen were examined at the medical center LLC “ONCOLIFE” from 2019 to 2020. Results of chemotherapy were assessed by CT scan examination and RECIST1.1 system with further surgical treatment of breast cancer. The results of pathomorphological response to treatment of tumor were assessed by the Miller–Payne system.

Results. Before the surgery, clinical complete response to chemotherapy was achieved in 9 (30.0 %) patients, and complete pathomorphological response to the treatment of tumor was achieved in 7 (21.0 %) patients out of 30. Clinically, the minimal response to treatment (stabilization of the disease) was revealed in 4 (13.4 %) patients, minimal pathomorphological response – in 9 (32.4 %) patients.

Conclusions. The method of selecting a chemotherapeutic regimen based on chemoresistance factor data could potentially improve the effectiveness of preoperative therapy and survival in the future that requires more detailed study.

Нині в усьому світі рак молочної залози (РМЗ) у жінок залишається основною причиною захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень. За статистичними даними ВООЗ, щороку виявляють 2,1 млн нових випадків РМЗ [3]. За статистичними даними Національного канцер-реєстру України, за 2019 рік захворюваність на РМЗ становила 70,3 випадки на 100 тисяч населення. Кожна 8 жінка має ризик захворіти на РМЗ, кожна третя жінка, яка хвора на РМЗ, помирає внаслідок прогресування цієї хвороби [2].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини щодо раннього виявлення РМЗ і його лікування, майже у 30,0 % пацієнток із місцевопоширеним РМЗ виникає рецидив захворювання після лікування [4–6]. Люмінальний В РМЗ виникає майже у 40,0 % випадків захворювання

на РМЗ [1,7,8]. Згідно зі стандартами лікування онкопато­логії молочної залози, передопераційна хіміотерапія – бажана опція початку лікування, оскільки підвищує його ефективність, а також показники безрецидивної (БРВ) та загальної виживаності (ЗВ).

Нині розрізняють кілька варіантів передопераційного хіміотерапевтичного лікування з найвищою доказовою базою: доксорубіцин + циклофосфамід і паклітаксел, доцетаксел + циклофосфамід, доцетаксел + карбоплатин ± трастузумаб (комбінація хіміотерапії та таргетної терапії) [9–12]. Незважаючи на наявність кількох варіантів хіміотерапевтичного лікування, дискусійним залишається питання щодо визначення схеми хіміотерапії для кожного конкретного пацієнта.

Мета роботи

Визначити ефективність передопераційного лікування місцевопоширеного раку молочної залози люмінального типу В у пацієнок за схемою хімієтерапії доксорубіцин + циклофосфамід.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри онкології та онкохірургії Запорізького державного медичного університету – в медичному центрі ТОВ «ОНКОЛАЙФ». Дослідження виконали відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Загальна кількість пацієнок, яких залучили в дослідження, – 30. Хворим на РМЗ люмінального В типу призначили неoad'ювантну хімієтерапію згідно зі стандартами NCCN за схемою доксорубіцин 60 мг/м² + циклофосфамід 600 мг/м² внутрішньовенно крапельно з інтервалом між циклами 14 днів, сумарна кількість циклів – 4 (схема АС).

Критерії залучення пацієнтів у дослідження – РМЗ I–III стадій, люмінальний тип В захворювання молочної залози, відсутність попереднього хімієтерапевтичного лікування, загальний стан за класифікацією Східної об'єднаної групи онкологів (ECOG) ≤1. Критерії виключення – IV стадія РМЗ, позитивний HER2 статус (HER2++, HER2+++), люмінальний тип А РМЗ, тричі негативний РМЗ.

Для визначення клінічної ефективності терапії використовували систему оцінювання відповіді пухлини на лікування RECIST 1.1 [13].

Критерієм ефективності лікування вважали отримання клінічної повної відповіді (clinical complete response – cCR) пухлини на передопераційну хімієтерапію, а також результат патогістологічного післяопераційного дослідження пухлинного матеріалу (pathologic complete response – pCR). Критерії RECIST 1.1 наведено в таблиці 1. Результат патоморфологічної відповіді пухлини на лікування оцінювали, використовуючи систему Miller–Payne (табл. 2) [14].

Результати

Середній вік пацієнок становив 51 рік (51,66 року). Серед 30 хворих на РМЗ I–III стадії люмінального В типу повну відповідь (cCR) на хімієтерапевтичне лікування зафіксували у 9 пацієнок (30,0 %), часткову відповідь (cPR) – у 17 (56,6 %), стабілізацію захворювання (cSD) – у 4 (13,4 %) жінок за критеріями RECIST 1.1.

Після патогістологічного дослідження операційного матеріалу серед 30 пацієнок із радикально виконаною операцією (мастектомія або радикальна резекція молочної залози), pCR отримали у 7 (21,0 %), часткову відповідь (pPR) – у 14 (46,6 %), стабілізацію захворювання (pSD) або мінімальну відповідь на хімієтерапію (мінімальний терапевтичний патоморфоз) виявили у 9 (32,4 %) хворих.

Обговорення

За чинними стандартами NCCN, передопераційне хімієтерапевтичне лікування місцевопоширеного раку молоч-

Таблиця 1. Основні критерії RECIST1.1

Повна відповідь, CR	Зникнення всіх осередків захворювання.
Часткова відповідь, PR	Зменшення суми максимальних діаметрів на 30 % і більше порівняно з «baseline» (визначення перед початком терапії).
Стабілізація захворювання, SD	Зменшення суми максимальних діаметрів до 30 % від baseline або збільшення суми максимальних діаметрів до 20 % порівняно з найменшою сумою максимальних діаметрів (Nadir).
Прогресія захворювання, PD	Збільшення суми діаметрів на 20 % (5 мм) і більше порівняно з найменшою сумою максимальних діаметрів (Nadir), поява нових вогнищ.

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progression disease.

Таблиця 2. Оцінювання патоморфологічної відповіді пухлини на лікування за Miller–Payne

I ступінь	Незначні зміни окремих пухлинних клітин без зменшення кількості.
II ступінь	Незначне зменшення кількості пухлинних клітин, основний клітинний компонент пухлин залишається.
III ступінь	Зменшення кількості пухлинних клітин до 90 %.
IV ступінь	На тлі вираженої регресії пухлини трапляються поодинокі пухлинні клітини.
V ступінь	Пухлинних клітин немає.

ної залози люмінального типу В необхідно призначити в більшості випадків захворювання [9]. Передопераційне лікування та відповідь пухлини на нього – найважливіші фактори, що впливають на визначення наступної тактики ведення пацієнтів, безрецидивну та загальну виживаність, якість життя пацієнтів [15–17].

За результатами дослідження В. Fisher et al., хімієтерапія перед операцією дає змогу зменшити розміри пухлини та виконати органозберігальне хірургічне втручання на молочної залозі (секторальну резекцію), яке має візуально косметичну та психологічну перевагу над мастектомією [18]. На користь неoad'ювантної хімієтерапії свідчить також схвалення Управлінням з продовольства і медикаментів США (FDA – Food and Drug Administration) в 2013 році, а також результати багатьох клінічних досліджень, де вказують на необхідність призначення передопераційної хімієтерапії РМЗ для досягнення pCR як маркера задовільного прогнозу після наступного хірургічного лікування цього захворювання [19–22].

Хімієтерапевтичне лікування на основі антрациклінів (доксорубіцин + циклофосфамід, АС) – одна зі схем, яку найчастіше використовують як неoad'ювантну терапію РМЗ. Так, у дослідженні Harry D. Bear et al. виявлено, що призначення саме схеми АС як неoad'ювантної терапії дає змогу досягти об'єктивної відповіді на лікування майже в 85,0 % випадків захворювання [23]. На доцільність використання саме доксорубіцину та циклофосфаміду як передопераційного лікування вказують Gunter von Minckwitz et al., котрі проаналізували результати 7 рандомізованих клінічних досліджень і виявили статистично значущу кореляцію pCR і БРВ при люмінальному В типі РМЗ у разі неoad'ювантного лікування за схемою АС [24].

Крім схеми АС, як передопераційне лікування також використовують комбінації таких препаратів: епірубіцин, доцетаксел, 5-флуорурацил (5-ФУ) і метотрексат. За результатами дослідження Jose Bines et al., призначення схеми хімієтерапії Т-FAС у 58 пацієнок (3 цикли введення доцетакселу з наступним введенням 5-ФУ, доксорубіцину, циклофосфаміду протягом 3 циклів) та FAС-Т у 60 пацієнок (3 цикли

введення 5-ФУ, доксорубіцину, циклофосфаміду із додаванням надалі доцетакселу протягом 3 циклів) дало змогу досягти pCR лише в 4 (7 %) хворих при T-FAC і в 2 (3 %) жінок при FAC-T [25]. За результатами дослідження 913 пацієнок із гормонпозитивним місцевопоширеним РМЗ (GEPARDUO trial), призначення як передопераційного лікування схеми хімієтерапії доксорубіцин + доцетаксел 4 цикли або схеми доксорубіцин + циклофосфамід 4 цикли з додаванням надалі доцетакселу також 4 цикли дало змогу досягти pCR у 63 (14,3 %) жінок і 31 (7,0 %) хворих відповідно за схемами [26]. Дослідники W. Wu et al. вивчали комбінацію препаратів 5-ФУ, епірубіцину і циклофосфамід (FEC) при гормонпозитивному потенційно резектабельному РМЗ. За результатами їхнього дослідження, pCR не досягнуто взагалі в групі 20 пацієнок, які отримували лікування за схемою хімієтерапії FEC [27].

За результатами нашого дослідження, клінічно частота об'єктивної відповіді (cPR + sCR) на хімієтерапію за схемою доксорубіцин + циклофосфамід становила 86,6 %, патогістологічна частота об'єктивної відповіді (rPR + pCR) – 67,6 %. Прогностичний фактор pCR як результат передопераційного лікування отримали в 7 (21,0 %) пацієнок із 30. Такі дані збігаються з результатами інших міжнародних досліджень.

Отже, неоад'ювантна хімієтерапія на основі антрациклінів – одна з основних опцій лікування РМЗ I–III стадій і має безпосередній вплив на результати комплексної терапії цього захворювання. Незважаючи на істотні досягнення в передопераційному лікуванні РМЗ, не дослідженими залишаються питання щодо призначення індивідуалізованої схеми хімієтерапії для конкретного пацієнта.

Висновки

1. Нині схему хімієтерапії АС призначають частіше за інші комбінації препаратів як передопераційне лікування хворих на РМЗ.

2. Розбіжність результатів клінічного та патогістологічного оцінювання лікування місцевопоширеного РМЗ і стабілізація захворювання після передопераційного лікування свідчать про наявність факторів хімієрезистентності, що впливають на ефективність неоад'ювантної хімієтерапії.

3. Метод вибору схеми хімієтерапевтичного лікування на основі даних про фактори хімієрезистентності потенційно може покращити ефективність передопераційної терапії та наступну виживаність, а отже потребує детальнішого вивчення.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні факторів або маркерів хімієрезистентності, що впливають на ефективність хімієтерапії та виживаність хворих із місцевопоширеним злоякісним процесом молочної залози люмінального В типу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 30.05.2022

Відомості про авторів:

Чернявський Д. Є., аспірант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2033-7466](https://orcid.org/0000-0002-2033-7466)

Колеснік О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7084-6720](https://orcid.org/0000-0001-7084-6720)

Information about authors:

Cherniavskiy D. Ye., MD, PhD student of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сивак Л. А., Верьовкіна Н. О., Лялькін С. А. Прогностичні фактори при раку грудної залози. Сучасний стан проблеми. *Клінічна онкологія*. 2014. № 4. С. 46-48. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/12844>
- [2] Рак в Україні, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби 2019-2020 / З. П. Федоренко та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. 2021. № 22. URL : http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
- [3] Breast cancer // World Health Organization Statistic, 2021. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [4] Gonzalez-Angulo A. M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G. N. Overview of Resistance to Systemic Therapy in Patients with Breast Cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2007. Vol. 608. P. 1-22. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74039-3_1
- [5] Breast Cancer Risk Factors and Survival by Tumor Subtype: Pooled Analyses from the Breast Cancer Association Consortium / A. Morra et al. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2021. Vol. 30. Issue 4. P. 623-642. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0924>
- [6] Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer / M. Abubakar et al. *Modern Pathology*. 2019. Vol. 32. Issue 9. P. 1244-1256. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0270-4>
- [7] Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome / Z. H. Li et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. Issue 40. P. 65024-65033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11344>
- [8] Fragomeni S. M., Sciallis A., Jeruss J. S. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2018. Vol. 27. Issue 1. P. 95-120. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer version 4.2022. December 20, 2021. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- [10] Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso et al. *Annals of Oncology*. 2019. Vol. 30. Issue 10. P. 1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>
- [11] A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles / S. Gandhi et al. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022. Vol. 193. Issue 1. P. 1-20. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06522-6>
- [12] The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition / T. Shimoi et al. *Breast Cancer*. 2020. Vol. 27. Issue 3. P. 322-331. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01085-0>
- [13] New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) / E. A. Eisenhauer et al. *European Journal of Cancer*. 2009. Vol. 45. Issue 2. P. 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [14] A novel grading system to assess pathological response and predict survival in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer / K. N. Ogston et al. *European Journal of Cancer*. 2001. Vol. 37. P. 27. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)80110-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)80110-6)
- [15] Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 50. Issue 3. P. 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- [16] Recent advances in neoadjuvant therapy for breast cancer / D. A. Potter et al. *Faculty Reviews*. 2021. Vol. 10. <https://doi.org/10.12703/fr/10-2>
- [17] Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer / T. Hyder et al. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021. Vol. 13. P. 199-211. <https://doi.org/10.2147/bcct.s273058>

- [18] Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. / B. Fisher et al. *Journal of Clinical Oncology*. 1997. Vol. 15. Issue 7. P. 2483-2493. <https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.7.2483>
- [19] Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval / Center for Drug Evaluation and Research. July 2020. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
- [20] Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease / S. Samiei et al. *JAMA Surgery*. 2021. P. e210891. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>
- [21] Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis / L. M. Spring et al. *Clinical Cancer Research*. 2020. Vol. 26. Issue 12. P. 2838-2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3492>
- [22] Neoadjuvant Endocrine Therapy as an Alternative to Neoadjuvant Chemotherapy Among Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: Pathologic and Surgical Outcomes / L. Cao et al. *Annals of Surgical Oncology*. 2021. Vol. 28. Issue 10. P. 5730-5741. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10459-3>
- [23] The Effect on Tumor Response of Adding Sequential Preoperative Docetaxel to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide: Preliminary Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H. D. Bear et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2003. Vol. 21. Issue 22. P. 4165-4174. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.12.005>
- [24] Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes / G. von Minckwitz et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30. Issue 15. P. 1796-1804. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.38.8595>
- [25] Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The NeoSAMB Trial / J. Bines et al. *The Oncologist*. 2020. Vol. 25. Issue 9. P. 758-764. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0805>
- [26] Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group / G. von Minckwitz et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23. Issue 12. P. 2676-2685. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.078>
- [27] Neoadjuvant everolimus plus letrozole versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for ER-positive, HER2-negative breast cancer: a randomized pilot trial / W. Wu et al. *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21. Issue 1. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08612-y>
- [7] Li, Z. H., Hu, P. H., Tu, J. H., & Yu, N. S. (2016). Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget*, 7(40), 65024-65033. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11344>
- [8] Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018). Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 27(1), 95-120. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>
- [9] National Comprehensive Cancer Network. (2021, December 20). NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast cancer version 4.2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- [10] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., Senkus, E., & ESMO Guidelines Committee (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 30(10), 1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189>
- [11] Gandhi, S., Brackstone, M., Hong, N., Grenier, D., Donovan, E., Lu, F. I., Skarpathiotakis, M., Lee, J., Boileau, J. F., Perera, F., Simmons, C., Joy, A. A., Tran, W. T., & Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium (2022). A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast cancer research and treatment*, 193(1), 1-20. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06522-6>
- [12] Shimoi, T., Nagai, S. E., Yoshinami, T., Takahashi, M., Arioka, H., Ishihara, M., Kikawa, Y., Koizumi, K., Kondo, N., Sagara, Y., Takada, M., Takano, T., Tsurutani, J., Naito, Y., Nakamura, R., Hattori, M., Hara, F., Hayashi, N., Mizuno, T., Miyashita, M., ... Toyama, T. (2020). The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2018 edition. *Breast cancer*, 27(3), 322-331. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01085-0>
- [13] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2), 228-247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
- [14] Ogston, K. N., Miller, I., Payne, S., Hutcheon, A. W., Sarkar, T. K., & Heys, S. D. (2001). A novel grading system to assess pathological response and predict survival in patients receiving primary chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer*, 37, 27. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)80110-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)80110-6)
- [15] Shien, T., & Iwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal Of Clinical Oncology*, 50(3), 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- [16] Potter, D. A., Herrera-Ponzanelli, C. A., Hinojosa, D., Castillo, R., Hernandez-Cruz, I., Arrieta, V. A., Franklin, M. J., & Yee, D. (2021). Recent advances in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Faculty reviews*, 10, 2. <https://doi.org/10.12703/r/10-2>
- [17] Hyder, T., Bhattacharya, S., Gade, K., Nasrazadani, A., & Brufsky, A. M. (2021). Approaching Neoadjuvant Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *Breast cancer*, 13, 199-211. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S273058>
- [18] Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Robidoux, A., Margolese, R. G., Cruz, A. B., Jr, Fisher, E. R., Wickerham, D. L., Wolmark, N., DeCillis, A., Hoehn, J. L., Lees, A. W., & Dimitrov, N. V. (1997). Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of clinical oncology*, 15(7), 2483-2493. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2483>
- [19] Center for Drug Evaluation and Research. (2020, July). *Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval*. Retrieved from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
- [20] Samiei, S., Simons, J. M., Engelen, S., Beets-Tan, R., Classe, J. M., Smid, M. L., & EUBREAST Group (2021). Axillary Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients With Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA surgery*, 156(6), e210891. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>
- [21] Spring, L. M., Fell, G., Arfe, A., Sharma, C., Greenup, R., Reynolds, K. L., Smith, B. L., Alexander, B., Moy, B., Isakoff, S. J., Pami-giani, G., Trippa, L., & Bardia, A. (2020). Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical cancer research*, 26(12), 2838-2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>
- [22] Cao, L., Sugumar, K., Keller, E., Li, P., Rock, L., Simpson, A., Freyvo-gel, M., Montero, A. J., Shenk, R., & Miller, M. E. (2021). Neoadjuvant Endocrine Therapy as an Alternative to Neoadjuvant Chemotherapy Among Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: Pathologic and Surgical Outcomes. *Annals of surgical oncology*, 28(10), 5730-5741. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10459-3>

References

- [1] Syvak, L. A., Veriovkina, N. O., & Lyalkin, S. A. (2014). Prognostychni faktory pry raku hrudnoi zalozy. Suchasnyi stan problemy [Breast cancer prognostic factors. Current state of the problem]. *Klinichna onkologiya*, (4), 46-48. [in Ukrainian]. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/12844>
- [2] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2021). Cancer in Ukraine, 2019-2020. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, 22. [in Ukrainian]. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
- [3] World Health Organization. (2021, March 26). Breast cancer. *World Health Organization Statistic*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [4] Gonzalez-Angulo, A. M., Morales-Vasquez, F., & Hortobagyi, G. N. (2007). Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *Advances in experimental medicine and biology*, 608, 1-22. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74039-3_1
- [5] Morra, A., Jung, A. Y., Behrens, S., Keeman, R., Ahearn, T. U., Anton-Culver, H., Arndt, V., Augustinsson, A., Auvinen, P. K., Beane Freeman, L. E., Becher, H., Beckmann, M. W., Blomqvist, C., Bojesen, S. E., Bolla, M. K., Brenner, H., Briceno, I., Brucker, S. Y., Camp, N. J., Campa, D., ... NBCS Collaborators (2021). Breast Cancer Risk Factors and Survival by Tumor Subtype: Pooled Analyses from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 30(4), 623-642. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0924>
- [6] Abubakar, M., Figueroa, J., Ali, H. R., Blows, F., Lissowska, J., Caldas, C., Easton, D. F., Sherman, M. E., Garcia-Closas, M., Dowsett, M., & Pharoah, P. D. (2019). Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and Ki67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Modern pathology*, 32(9), 1244-1256. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0270-4>

- [23] Bear, H. D., Anderson, S., Brown, A., Smith, R., Mamounas, E. P., Fisher, B., Margoese, R., Theoret, H., Soran, A., Wickerham, D. L., Wolmark, N., & National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 (2003). The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of clinical oncology*, 21(22), 4165-4174. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.005>
- [24] Von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J. U., Costa, S. D., Eidtmann, H., Fasching, P. A., Gerber, B., Eiermann, W., Hilfrich, J., Huober, J., Jackisch, C., Kaufmann, M., Konecny, G. E., Denkert, C., Nekljudova, V., Mehta, K., & Loibl, S. (2012). Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*, 30(15), 1796-1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
- [25] Bines, J., Small, I. A., Sarmiento, R., Kestelman, F., Silva, S., Rodrigues, F. R., Faroni, L., Gonçalves, A., Ebecken, E., Maroun, P., Millen, E., & Bonamino, M. (2020). Does the Sequence of Anthracycline and Taxane Matter? The NeoSAMBAA Trial. *The oncologist*, 25(9), 758-764. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0805>
- [26] Von Minckwitz, G., Raab, G., Caputo, A., Schütte, M., Hilfrich, J., Blohmer, J. U., Gerber, B., Costa, S. D., Merkle, E., Eidtmann, H., Lampe, D., Jackisch, C., du Bois, A., & Kaufmann, M. (2005). Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *Journal of clinical oncology*, 23(12), 2676-2685. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.078>
- [27] Wu, W., Chen, J., Deng, H., Jin, L., He, Z., Rao, N., Nie, Y., Yao, Y., Yang, Y., Su, F., & Liu, J. (2021). Neoadjuvant everolimus plus letrozole versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for ER-positive, HER2-negative breast cancer: a randomized pilot trial. *BMC cancer*, 21(1), 862. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08612-y>