

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕ НЕОАДЪЮВАНТТЫ ХИМИОТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ

Ә.Т. ОМАР¹, Н.А. КАБИЛДИНА¹, Е.В. КРУК¹, А.М. ТЕЛЬМАНОВ¹, Ж.К. КАБИЛДИН¹

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: сүт безі қатерлі ісігі (СБҚІ) – әйелдер арасында ең көп таралған қатерлі ісік. Жергілікті таралған СБҚ ісігін заманауи емі көпсалалы, оның бірі – жергілікті яғни хирургиялық және сәулелік терапияны қолдану арқылы болса, екіншісі дәрі-дәрмектердің кең спектрін қамтитын жүйелі ем. Жүйелік терапияның маңыздылығы бүкіл денеге таралу әлеуеті бар микрометастаздарды бақылауға негізделген рецидивсіз өмір сүруді жақсарту болып табылады.

Жүйелік терапия адъювантты терапия мен неoadъювантты терапияны қамтиды. Гормондық терапия, химиотерапия және таргетті терапия жүйелік терапия ретінде қолданылады, оларды жеке-жеке немесе басқа әдістермен бірге тағайындауға болады.

СБҚІ тиімді емдеу үшін биологиялық маркерлердің экспрессиясына сәйкес ісіктерді кіші түрлерге жіктеу қолданылады. Эстроген рецепторының (ER), прогестерон рецепторының (PR), адамның эпидермиялық өсу факторы рецепторының 2 (HER2) экспрессиясының болуы және Ki67 индексін анықтау арқылы ісік жасушаларының бөліну жылдамдығы анықталады.

Неoadъювантты химиотерапияның (НХТ) жергілікті дамыған және сүт безі қатерлі ісігінің оталық емес түрінде клиникалық маңызы бар екені белгілі. НХТ азаны сақтау операцияларының жиілігін арттырады, сонымен қатар ісіктің толық патоморфологиялық регрессиясына (pCR) жеткенде жалпы өмір сүруді арттырады.

Зерттеудің мақсаты – сүт безі қатерлі ісігінің неoadъювантты химиотерапиясының тиімділігі мен орындылығы туралы бұрын жарияланған басылымдарға әдеби шолу жасау.

Әдістері: ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау web of Science, Pubmed, Scopus дерекқорларында 10 жыл яғни 2013 жылдан бастап жүргізілді. Іздеу нәтижесінде 3000-ға жуық мақала қамтылды, сәйкес іріктеу кезінде қосу және алып тастау критерийі 39 дереккөз қалдырылды.

Нәтижелері: Сүт безі обыры бар науқастарда әртүрлі иммунофенотиптерге байланысты НХТ қолдану тиімділігі анықталды. Ісік реакциясы RECIST критерийлері бойынша бағаланды. Патологиялық толық жасау сүт безі қатерлі ісігінің агрессивті түрлерінде, яғни HER2 оң және үштік негативті қатерлі ісігінде жиі байқалатыны анықталды. pCR мен ұзақ мерзімді нәтижелер, оның ішінде жалты өміршеңдік пен асқынусыз өміршеңділік арасындағы байланыс бар екені расталды.

Қорытынды: Неoadъювантты химиотерапия - бұл сүт безі обырын жүйелі емдеу. Оның негізгі мақсаты ісік мөлшерін азайтып, зақымдалған азаны сақтайтын операцияны орындау мүмкіндігі, сондай-ақ жалты және асқынусыз өмір сүру деңгейін арттыру болып табылады. НХТ артықшылығы - емнің in vivo тиімділігін бағалау және сәйкесінше ісіктің емге жасауы болмаған жағдайда, емдеудің балама режимдерін қолдану.

Түйінді сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, неoadъювантты химиотерапия.

Кіріспе: Жергілікті таралған сүт безі қатерлі ісігінің (СБҚІ) заманауи емі көпсалалы, оның бірі жергілікті, яғни хирургиялық және сәулелік терапия, екіншісі дәрі-дәрмектердің кең ауқымын қамтитын жүйелі ем. Жүйелік терапияның маңыздылығы бүкіл денеге таралу әлеуеті бар микрометастаздарды бақылауға негізделген рецидивсіз өміршеңдікті (РӨ) жақсарту болып табылады.

Отаға келетін СБҚІ-нің жүйелік емі отадан кейінгі адъювантты терапияны және отаға дейінгі неoadъювантты терапияны қамтиды. Алдыңғы зерттеулерге негізделген ұқсас препараттар мен тәсімдер қолданылған жағдайда, РӨ-ны жақсарту үшін осы емдеу әдістерінің тиімділігі бірдей [1]. Жүйелік терапия ре-

тінде гормондық терапия, химиотерапия және таргетті терапия қолданылады. Бұл емдеу түрлері жеке-жеке де, басқалармен бірге де тағайындалуы мүмкін.

СБҚІ-ны тиімді емдеу үшін биологиялық маркерлердің экспрессиясына сәйкес ісіктерді кіші түрлерге жіктеу қажет. Эстроген рецепторы (ER), прогестерон рецепторы (PR), 2 адамның эпидермиялық өсу факторы рецепторының (HER2) экспрессиясының болуы және Ki67 индексін анықтау арқылы ісік жасушаларының бөліну жылдамдығы анықталады. Аталған рецепторлардың болуына немесе болмауына сәйкес 1-кестеде көрсетілген ісіктердің 5 иммунофенотипі бөлінеді.

1-кесте – СБҚІ-ның биологиялық ерекшеліктеріне негізделген фенотип бойынша жіктеу [2, 3]

Классификация РМЖ по иммунофенотипу	Рецепторлар экспрессиясының болуы
Люминальды А	ER (+) және/немесе PR (+), HER2 (-), Ki 67 <20%
Люминальды В, HER2 негативті	ER (+) және/немесе PR (+), HER2 (-), Ki 67 >20%,
Люминальды В, HER2 позитивті	ER (+) және/немесе PR (+), HER2 (+), Ki 67 кез келген
Үштік негативті	ER (-), PR (-), HER2 (-)
HER2 позитивті (люминальды емес)	ER (-), PR (-), HER2 (+)

Неоадьювантты химиотерапияның (НХТ) жергілікті таралған және отаға келмейтін СБҚІ-де клиникалық маңызы бар екені белгілі [4]. НХТ алыстағы метастаздарсыз отаға келмейтін сүт безі ісігін отаға келмейтін ісікке айналдыра алады, бұл сонымен қатар органдарды сақтайтын оталар (АСО) жиілігінің шамалы өсуіне (7%-дан 12%-ға дейін) алып келеді [5-6]. Зерттеулер көрсеткендей, НХТ жүргізгеннен кейін ісіктің толық патоморфологиялық регрессиясына (pCR) қол жеткізген пациенттердің жалпы өміршеңдігі, сондай-ақ РӨ де ұзағырақ болады, әсіресе үштік негативті және HER2 позитивті СБҚІ кезінде [7-9]. НХТ мақсаты тек АСО жиілігін арттыру ғана емес, сонымен қатар әрі қарай адьювантты терапияны таңдау болып табылады. Режимді таңдау ісік этиопатогенезіне сәйкес қатерлі ісікке қарсы әсерді барынша арттыруға бағытталған.

Зерттеудің мақсаты – сүт безі қатерлі ісігінің неоадьювантты химиотерапиясының тиімділігі мен орындылығы туралы бұрын жарияланған басылымдарға әдеби шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау Web of Science, Pubmed, Scopus дерекқорларында 2013 жылдан бастап 10 жыл бойына жүргізілді. Іздеу келесі кілт сөздер бойынша жүргізілді: «сүт безі қатерлі ісігі», «неоадьювантты химиотерапия». Дереккөзді әдеби шолуға қосу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер, мета-талдаулар және жүйелі шолулар, мақалалардың толық нұсқалары. Талдауға беделі күмән туғызатын журналдарда жарияланған жекелеген жағдайларды сипаттайтын мақалалар, конференциялардағы баяндамалар, тезистер, дәйексөзсіз мақалалар енгізілмеген. Іздеу нәтижесінде 3000-ға жуық мақала табылды, қосу және алып тастау критерийлері бойынша талдауға 39 дереккөз енгізілді. Таңдалған мақалалар бойынша авторлардың пікірлерінің сәйкес келуі 98%-ды құрады.

Нәтижелер:

Ісіктің емге жауап беру критерийлері.

Ісіктің емге жауап беруінің қазіргі критерийлері RECIST критерийлері болып табылады. Бұл критерийлер Schwartz L.H. et al. сипаттағандай, ісіктерді бір өлшемді өлшеуге негізделген. [10]. RECIST зақымдану-нысананың ең ұзын диаметрлерінің қосындысын қолдана отырып, жеңілдетілген өлшеу әдісін қабылдады, ал ДДҰ-ның алдыңғы критерийлері бір-біріне перпендикуляр өлшенген ең ұзын екі диаметрдің қосындысын қолданды. RECIST әзірлеушілері бұл критерийлерді жаңартып, өзекті болып қалу үшін бейімдеу керек деп есептейді [11]. 2009 жылы RECIST 1.1 жарияланды, оған сәйкес, толық жауап (CR) – бұл барлық зақымдану-нысаналардың жойылуы және кез келген патологиялық лимфа түйіндерінің <10 мм-ге дейінгі

регрессиясы (мақсатты және мақсатты емес). Ішінара жауап (PR) – ошақтар диаметрлері қосындысының кем дегенде 30%-ға төмендеуі. Аурудың өршуі (PD) – негізгі ошақтар диаметрлері (>5 мм) қосындысының 20%-ға немесе одан да көп өсуі; сондай-ақ бір немесе бірнеше жаңа ошақтардың пайда болуы; мақсатты емес ошақтардың сөзсіз прогрессиясы. Аурудың тұрақтан-дыруы (SD) – барлық басқа жағдайлар [12-13].

Клиникалық бағалаудың заманауи әдістеріне маммография және ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ) көмегімен физикалық зерттеу және сүт бездерін көзбен шолу кіреді. Физикалық зерттеу көбінесе локализацияланған СБҚІ-ның НХТ-ға реакциясын бағалау үшін қанағаттанарлықсыз болады. Сондықтан емдеудің тиімділігін бағалаудың таптырмас құрамдас бөлігі екі өлшемді және үш өлшемді маммография, ультрадыбыстық, магнитті-резонанстық томография (МРТ), позитронды-эмиссиялық томография (ПЭТ), сондай-ақ технологиялардың (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) комбинациясы [14-18].

Ісіктерді микроскопиялық зерттеу ісік мөлшерін дәл өлшеу үшін қолданылатын диагностиканың негізгі әдісі екені белгілі. Диагностиканың бұл әдісі ең объективті болып табылады және ісіктің шынайы мөлшерін бағалауға мүмкіндік береді. Ісік мөлшері мұқият клиникалық және микроскопиялық сәйкестікпен анықталады. СБҚІ-ның шығу нүктесінен тыс айқын массаны қалыптастырған кезде, ісік мөлшерін көзбен шолу және макроскопиялық салыстыру арқылы оңай бағалауға болады. Алайда, егер ісік генетикалық тұрақсыздықтың нашар анықталған аймағында пайда болса және ісік ішіндегі диффузды фиброз бар болса, оның мөлшерін дәл анықтау қиынға соғуы мүмкін. Сонымен қатар, жалпы тексеру кезінде көрінбеген кіші көлемді ісіктерді кеңейтілген көзбен шолу арқылы анықтау және дәл өлшеу де, қиын болуы мүмкін, әсіресе патологоанатомиялық зертханаға ұсынылған операциялық үлгі сүт бездер тіндерінің серпімділігіне байланысты хирург пен рентгенолог бақылайтын in vivo формасынан айтарлықтай ерекшеленуі мүмкін. [19, 20].

Бұған дейін бірқатар авторлар ісіктің өзгеру ауырлығына байланысты ісіктің емге реакциясын жіктеген. I.D. Miller және S. Payne жіктемесінде (Miller-Payne жіктемесі) емдеуге жауап ретінде патоморфоздың 5 дәрежесін ажыратады, дәрежелердің сипаттамасы 2-кестеде келтірілген. Бұл жіктеу операциядан кейінгі материалдың жасушалық құрылымын бағалауға және емдеуді бастамас бұрын нәтижелерді ісік құрылымымен салыстыруға негізделген. НХТ-дан кейінгі патологиялық жауапты бағалау қазіргі уақытта маңызды тәуелсіз болжау факторына айналды. Толық патоморфологиялық жауап (pCR) – біріншілік ісікте және аймақтық лимфа түйіндерде ісік жасушаларының болмауымен сипатталады [4].

2-кесте – Miller-Payne бойынша емдік патоморфоз дәрежесінің жіктелуі [3]

Патоморфоз дәрежесі	Ісіктегі өзгерістердің сипаттамасы
I	Жекелеген ісік жасушаларындағы аз байқалатын өзгерістер, бірақ олардың санының азаюынсыз
II	Жасушалықтың шағын азаюы (ісіктің ≤30%-ы).
III	Ісік жасушалары санының 30%-дан 90%-ға дейін қысқаруы
IV	Инвазивті жасушалардың айқын жоғалуы. Жасушалардың кеңінен шашыраған үлкен емес ұяшықтары ғана анықталады (жасушалардың >90% жоғалуы).
V(pCR)	Бастапқы ісік орналасқан жерден алынған секциялық кесінділерде ісік жасушалары анықталмайды.

АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмектерді басқару басқармасымен (FDA) CTNeoBC жұмыс тобы құрылды, оның міндеттеріне СБҚІ кезінде НХТ-ны қолдану бойынша 12 біріктірілген рандомизацияланған бақыланатын зерттеулердің нәтижелерін талдау кіреді [21-22]. Топ pCR мен алыстатылған нәтиже арасындағы ең үлкен байланыс СБҚІ-ның агрессивті тип тармақтарында байқалды деген қорытындыға келді. Қалдық бастапқы ісікте немесе аймақтық лимфа түйіндерінде қатерлі жасушалардың болмауы ретінде анықталған pCR СБҚІ-ның люминальды емес, HER2-позитивті тип тармағы кезінде HER2-трастузумаб рецепторына моноклоналды антиденемен емдеу кезінде пациенттердің 50,3%-да қол жеткізілді, бұл ең жақсы нәтиже болып табылады, сонымен бірге емдеу тәсіміне PCR трастузумабты қоспай ісіктердің осы типін емдеу кезінде – пациенттердің 30,2%-да байқалды. Үштік негативті СБҚІ кезінде НХТ-дан кейінгі pCR жиілігі де жоғары болды және 33,6%-ды құрады, ал 3 дәрежелі люминальды HER2 теріс СБҚІ кезінде – 16,2% болды [16]. Гормонға сезімтал ісіктер тұрғысында алсақ, салыстырмалы түрде pCR көрсеткіштері А типті люминальды ісіктерде (6,4%) төмен, ал В типті люминальды ісіктерде (11-22%) жоғары көрсеткіштері байқалды [23-28].

Ұқсас нәтижелер I-SPY2 зерттеуінде алынды, мұнда 2 немесе 3 сатыдағы СБҚІ бар әйелдер стандартты неoadъювантты терапияның әртүрлі нұсқалары бар топтарға рандомизацияланды. PCR жиілігі люминальды, HER2-негативті СБ қатерлі ісігі үшін ең төмен болды (17,4%-да), керісінше, люминальды емес, HER2-позитивті ісігі кезінде пациенттердің 68%-да қол жеткізілді [29-31].

3 жылдық оқиғасыз өміршеңдік деңгейі толық патоморфологиялық жауапқа қол жеткізген пациенттерде 95%-ды және pCR жоқ пациенттерде 78%-ды құрады (сенімді интервал (СИ)) 95%: 0,12, 0,31). Ұқсас түрде, 3 жылдық РӨ pCR бар пациенттері үшін 95%-ды, pCR жоқтарда – 81%-ды құрады (СИ 95%: 0,13, 0,34) [32-34].

Мета-анализ адъювантты және неoadъювантты терапия барысында бірдей препаратты қолданған кезде алынған нәтижелер олардың арасында ешқандай айырмашылық жоқ екенін растады [35]. Адъювантты терапияны (АТ) қабылдағандарға қарағанда НХТ-ны қабылдайтын емделушілерде сүт бездерін сақталу жиілігі жоғары болды. Алайда, НХТ-ны қабылдаған науқастарда жергілікті рецидивтердің жоғарырақ жиілігін сипаттайтын есеп бар [36]. НХТ-ның стандартты режимі – бұл АС, содан кейін таксан [37]. Стандартты режимге қосылған карбоплатин үштік негативті СБҚІ бар науқастар үшін, әсіресе BRCA1/2 мутациясы бар науқастар үшін тиімді болуы мүмкін [30, 38, 39].

Талқылау: НХТ – негізгі хирургиялық емдеуге дейін жүргізілетін СБҚІ-ның жүйелік терапиясының бір түрі. НХТ мақсаттарына жататындар:

1. Ісік көлемін кішірейту: НХТ-ны қолдану ісік ошағының көлемін азайтуға және ісікті хирургиялық жолмен алып тастауға мүмкіндік береді.

2. Рецидив қаупін азайту: НХТ кешенді емдеуден кейін СБҚІ-ның рецидиві мүмкіндігін азайту үшін пайдаланылуы мүмкін.

3. Емдеу тиімділігін бағалау: НХТ нәтижелері ісік патоморфозын бағалау арқылы таңдалған химиотерапияның тиімділігінің көрсеткіші бола алады.

НХТ-ға көзқарас пациенттің жеке ерекшеліктеріне, СБҚІ сатысына байланысты өзгеруі мүмкін. НХТ-ны жүргізу туралы шешімді дәрігер көптеген факторларға, со-

ның ішінде қатерлі ісік сатысына, науқастың жасына және жалпы денсаулығына байланысты қабылдауы тиіс.

СБҚІ кезіндегі НХТ режимдері көптеген факторларға, соның ішінде ісік мөлшеріне, иммунофенотипіне, аурудың сатысына, гормоналды мәртебесіне, жасына және науқастың жалпы жай-күйіне байланысты өзгеруі мүмкін.

НХТ бір препаратты, немесе бірнеше химиялық препараттың комбинациясын қамтуы мүмкін. Әдетте НХТ ретінде антрациклиндер (доксорубин) және таксандар (паклитаксел немесе доцетаксел) сияқты препараттардың комбинациясы қолданылады. Циклофосфамид және фторурацил сияқты басқа препараттарды да біріктіріп қолдануға болады. НХТ операцияға дейінгі бірнеше ай ішінде жүргізіледі. Әдетте пациенттің емге қатысты жауабына байланысты 3-тен 8-ге дейін курстар өткізіледі.

СБҚІ пациенттерінде әртүрлі иммунофенотипке байланысты НХТ-ны қолдану тиімділігі анықталды. Ісіктің жауабы RECIST критерийлеріне сәйкес бағаланды. Патологиялық толық жауап көбінесе СБҚІ-ның өте агрессивті тип тармақтарында, соның ішінде Her-2 позитивті және үштік негативті формасында байқалғаны анықталды. Сондай-ақ, pCR және алыстатылған нәтижелерінің (ЖӨ мен РӨ) арасында байланыс орнатылды.

Қорытынды: НХТ қазіргі уақытта СБҚІ-ны емдеудің әдеттегі әдісі болып табылады. Бұрын сүт бездерін сақтау отасының мүмкіндігін қамтамасыз ету және кеңейтілген отаға қарсы пациенттерде қолтық асты диссекциясын болдырмау үшін ісік мөлшерін азайту (сатыны азайту деп те айтылады) НХТ-нің негізгі міндеті болды. Алайда, қазіргі уақытта НХТ рөлі кеңейді және отаға келетін СБҚІ-ның ерте сатысы (II-III сатыдағы – T1-4N0-3M0 бар науқастарды қамтиды. Осылайша, НХТ косметикалық нәтижелерді жақсартуға мүмкіндік береді және жоғарғы жақтағы қол сүйектерінің қайталама лимфостазы сияқты операциядан кейінгі асқинуларды азайтады. НХТ-ны және АХТ-ны бағалайтын клиникалық сынақтар кез келген тәсіл кезінде СБҚІ-ны емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелерінде айырмашылықты көрсеткен жоқ. НХТ-ны жүргізу емнің тиімділігін *in vivo* бағалауға және сәйкесінше, ісік тарапынан емге жауап болмаған жағдайда, балама режимдерді қолдануға мүмкіндік береді. Соңғы нүкте, химиотерапияға жауап рецидив қаупінің маңызды болжамды факторы болып табылады, әсіресе СБҚІ-ның үштік негативті және HER2 позитивті тип тармақтары кезінде. Жоғарыда көрсетілген артықшылықтар НХТ-ны кеңінен енгізудің себебі болып табылады.

Әдебиеттер тізімі:

- Shien T., Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer // *Japan. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 3 (50). – P. 225–229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю., Криворотко П.В., Николаев К.С. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоматологов // *Опухоли Жен. Репрод. Системы.* – 2015. – Т. 11, №3 [Semiglazov V.F., Nurgaziev K.Sh., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu., Krivorot'ko P.V., Nikolaev K.S. Obshhie rekomendacii po lecheniyu rannego raka molochnoy zhelezy St. Gallen-2015, adaptirovannyye e'kspertami Rossiiskogo obshhestva onkomammologov // *Opuholi Zhen. Reprod. Sistemy.* – 2015. – Т. 11, №3 (in Russ.).] <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60>
- Рак молочной железы: Клинический протокол диагностики и лечения. Утв. ОККМУ МЗ РК, протокол №174 от 21 ноября 2022 г. [Rak molochnoj zhelezy: Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya.

- Utv. OKKMU MZ RK, protokol №174 ot 21 noyabrya 2022 g. (in Russ.). https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=32210256. 01.06.2023.
4. Shintia C., Endang H., Diani K. Assessment of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer using the Miller-Payne system and TUNEL // *Malaysian J. Pathol.* – 2016. – Vol. 38(1). – P. 25-32. <https://doi.org/10.2147/dddt.s253961>
 5. Buchholz T.A., Mittendorf E.A., Hunt K.K. Surgical considerations after neoadjuvant chemotherapy: breast conservation therapy // *JNCI Monographs.* – 2015. – Vol. 51. – P. 11-14. <https://doi.org/10.1093%2Fjncimonographs%2Fjgv020>
 6. Piotrkowska-Wróblewska H., Dobruch-Sobczak K., Klimonda Z., Karwat P., Roszkowska-Purska K., Gumowska M., Litniewski J. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy with ultrasound signal statistics and integrated backscatter // *PLoSOne.* – 2019. – Vol. 14(3). – Art. no. e0213749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213749>
 7. von Minckwitz G., Blohmer J. U., Costa S. D., Denkert C., Eidtmann H., Eiermann W., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(29). – P. 3623-3630.
 8. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., Smith B.L., Alexander B., Moy B., Isakoff S.J., Parmigiani G., Trippa L., Bardia A. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26(12). – P. 2838-2848. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3492>
 9. Krishnan Y., Alawadhi S. A., Sreedharan P. S., Gopal M., Thuruthel S. Pathological responses and long-term outcome analysis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients from Kuwait over a period of 15 years // *Ann. Saudi Med.* – 2013. – Vol. 33(5). – P. 443-450. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.443>
 10. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1-update and clarification: from the RECIST committee // *European Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 62. – P. 132-137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
 11. Schwartz L.H., Seymour L., Litière S., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S., Shankar L., Bogaerts J., Chen A., Dancey J., Hayes W., Hodi F.S., Hoekstra O.S., Huang E.P., Lin N., Liu Y., Therasse P., Wolchok J.D., Seymour L. RECIST 1.1 – standardization and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 62. – P. 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.082>
 12. Litière S., Collette S., de Vries E. G., Seymour L., Bogaerts J. RECIST – learning from the past to build the future // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 14(3). – P. 187-192. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.195>
 13. Fukada I., Araki K., Kobayashi K., Shibayama T., Takahashi S., Gomi N., Kokubu Y., Oikado K., Horii R., Akiyama F., Iwase T., Ohno S., Hatake K., Sata N., Ito Y. Pattern of tumor shrinkage during neoadjuvant chemotherapy is associated with prognosis in low-grade luminal early breast cancer // *Radiology.* – 2018. – Vol. 286(1). – P. 49-57. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161548>
 14. Eom H.J., Cha J.H., Choi W.J., Chae E.Y., Shin H.J., Kim H.H. Predictive clinicopathologic and dynamic contrast-enhanced MRI findings for tumor response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // *AJR.* – 2017. – Vol. 208(6). – P. W225-W230. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17125>
 15. Rauch G.M., Adrada B.E., Kuerer H.M., van la Parra R.F., Leung J.W., Yang W.T. Multimodality imaging for evaluating response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *AJR.* – 2017. – Vol. 208(2). – P. 290-299. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17223>
 16. Li H., Yao L., Jin P., Hu L., Li X., Guo T., Yang K. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Breast (Edinburgh, Scotland).* – 2018. – Vol. 40. – P. 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.04.018>
 17. van der Noordaa M.E.M., van Duijnhoven F.H., Straver M.E., Groen E.J., Stokkel M., Loo C.E., Elkhuizen P.H.M., Russell N.S., Vrancken Peeters M.T.F.D. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer by combining PET/CT and the MRI procedure // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25(6). – P. 1512-1520. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6404-y>
 18. Christin O.L., Kuten J., Even-Sapir E., Klausner J., Menes T.S. Node positive breast cancer: concordance between baseline PET/CT and sentinel node assessment after neoadjuvant therapy // *Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 1-5. <https://doi.org/10.1055/s-0043-111589>
 19. McDonald E.S., Clark A.S., Tchou J., Zhang P., Freedman G.M. *Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer* // *J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 1 (57). – P. 95-165. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157834>
 20. Evans A., Whelehan P., Thompson A., Purdie C., Jordan L., Macaskill J., Waugh S., Fuller-Pace F., Brauer K., Vinnicombe S. Prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer comparing interim ultrasound, shear wave elastography and MRI // *Ultraschall Med.* – 2018. – Vol. 39(4). – P. 422-431. <https://doi.org/10.1055/s-0043-111589>
 21. Asaoka M., Gandhi S., Ishikawa T., Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future // *Breast Cancer: Basic Clin. Res.* – 2020. – Vol. 14. – Art. no. 117822342098037. <https://doi.org/10.1177%2F1178223420980377>
 22. Nekljudova V., Loibl S., von Minckwitz G., Schneeweiss A., Glück S., Crane R., Li H., Luo X. Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC) // *Contemp. Clin. Trial.* – 2018. – Vol. 71. – P. 194-198. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.06.016>
 23. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Bann C.A. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? // *Curr. Treat. Opt. Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 86-98. <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0266-0>
 24. Barchiesi G., Mazzotta M., Krasniqi E., Pizzuti L., Marinelli D., Capomolla E., Sergi D., Amodio A., Natoli C., Gamucci T., Vizza E., Marchetti P., Botti C., Sanguineti G., Ciliberto G., Barba M., Vici P. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current knowledge and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 3528. <https://doi.org/10.3390/ijms21103528>
 25. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas P.E., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Fischer H.H., Lam L.H., Tesarowski D., Smitt M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer Jr. C.E.; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2019. – Vol. 380. – P. 617-628. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>
 26. Abdel-Razeq H., Abu Rous F., Abuhijla F., Abdel-Razeq N., Edaily S. Breast Cancer in Geriatric Patients: Current Landscape and Future Prospects // *Clin. Interv. Aging.* – 2022. – Vol. 17. – P. 1445-1460. <https://doi.org/10.2147/CIA.S365497>
 27. Gerber B., Loibl S., Eidtmann H., Rezai M., Fasching P. A., Tesch H., Eggemann H., Schrader I., Kittel K., Hanusch C., Kreienberg R., Nekljudova V., Untch M., von Minckwitz G., German Breast Group Investigators. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44) // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 2978-2984. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt361>
 28. Delgado J., Vlemminckx C., Sarac S., Sosa A., Bergh J., Giuliani R., Enzmann H., Pignatti F. The EMA review of trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer // *ESMO Open.* – 2021. – Vol. 6(2). – P. 100074. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100074>
 29. I-SPY2 Trial Consortium, Yee D., DeMichele A.M., Yau C., Isaacs C., Symmans W.F., Albain K.S., Chen Y.Y., Krings G., Wei S., Harada S., Datnow B., Fadare O., Klein M., Pambuccian S., Chen B., Adamson K., Sams S., Mhawech-Fauceglia P., Magliocco A., Berry D.A. Association of event-free and distant recurrence-free survival with individual-level pathologic complete response in neoadjuvant treatment of stages 2 and 3 breast cancer: three-year follow-up analysis for the I-SPY2 adaptively randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1355-1362. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2535>
 30. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S. Fulvestrant plus palbociclib vs fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 425-439. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00613-0)
 31. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trehan O., Chen S.-C., Manso L. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3638-3646. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.6155>
 32. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., Lee E., Yokota I., Kuroi K., Im S., Park B., Kim S., Yanagita Y., Ohno S. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376. – P. 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
 33. Wang H., Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer // *Drug Des., Devel. Ther.* – 2020. – Vol. 14. – P. 2423-2433. <https://doi.org/10.2147/dddt.s253961>

34. Minckwits G., Procter M., Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M., Viale G., Suter T., Arahmani A., Rouchet N., Clark E., Knott A., Lang I., Levy C., Yardley D. A., Bines J., Gelber R. D., Baselga J., APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377(2). – P. 122–131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703643>

35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomized trials // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)

36. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P. C., Hubalek M., Greil R., Jakesz R., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger E., Bjelic-Radisic V., Artners-Matuschek S., Fitzal F., Marth C., Sevelda P., Mlineritsch B., Steger G. G., Manfredda D., Exner R., Egle D., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2015). Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSC-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386(9992). – P. 433–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3)

37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials // *Lancet.* – 2015. Vol. 386. – P. 1353–1361. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4)

38. Gnant M., Pfeiler G., Steger G. G., Egle D., Greil R., Fitzal F., Wette V., Balic M., Haslbauer F., Melbinger-Zeinitzer E., Bjelic-Radisic V., Jakesz R., Marth C., Sevelda P., Mlineritsch B., Exner R., Fesl C., Frantal S., Singer C. F., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2019). Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSC-18): Disease-free survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20(3). – P. 339–351. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30862-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30862-3)

39. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T., Yardley D.A., Moy B., Marcom P.K., Albain K.S., Rugo H.S., Ellis M., Shapira I., Wolff A.C., Carey L.A., Overmoyer B.A., Partridge A.H., Guo H., Hudis C.A., Krop I.E., Burstein H.J., Winer E.P. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(2). – P. 134–141. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>

АННОТАЦИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Т. Омар¹, Н.А. Кабилдина¹, Е.В. Крук¹, А.М. Тельманов¹, Ж.К. Кабилдин¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Современное лечение местнораспространенного РМЖ требует мультидисциплинарного подхода, которое включает в себя местную, то есть хирургическую и лучевую терапию, а также системное лечение, включающее широкий спектр лекарственных препаратов. Важность системной терапии состоит в улучшении безрецидивной выживаемости (БРВ), основанной на контроле микрометастазов с потенциалом распространения по всему организму.

Системная терапия операбельного РМЖ включает адьювантную терапию и неoadьювантную терапию. В качестве системной терапии используют гормональную терапию, химиотерапию и таргетную терапию.

Для наиболее эффективного лечения РМЖ используется классификация опухолей на подтипы, в соответствии с экспрессией биологических маркеров. Определяются наличие экспрессии рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) и скорость, с которой делятся опухолевые клетки, посредством определения индекса Ki67.

Неoadьювантная химиотерапия (НХТ) имеет клиническое значение при местнораспространенном и неоперабельном РМЖ. НХТ увеличивает частоту органосохраняющих операций (ОСО), а также увеличивает общую выживаемость (ОВ) при достижении полного патоморфологического регресса опухоли (pCR).

Цель исследования – оценить эффективность неoadьювантной химиотерапии рака молочной железы.

Методы: Поиск и анализ научных публикаций проведен в базах данных Web of Science, Pubmed, Scopus в период 10 лет, с 2013 года. В результате поиска было найдено около 3000 статей, в ходе отбора согласно критериям включения и исключения оставлено 39 источников.

Результаты: Установлена эффективность применения НХТ в зависимости от различного иммунофенотипа у пациентов РМЖ. Ответ опухоли был оценен согласно критериям RECIST. Выявлено, что патологический полный ответ чаще наблюдается при более агрессивных подтипах РМЖ – Her2-позитивном и тройном негативном раке. Также установлена взаимосвязь между pCR и отдаленными исходами – ОВ и БРВ.

Заключение: НХТ – это системное лечение РМЖ, основной целью которого является уменьшение размера опухоли для возможности выполнения ОСО, а также увеличение показателя ОВ и БРВ. Преимуществом НХТ является оценка эффективности терапии in vivo и, соответственно, применение альтернативных схем лечения при отсутствии ответа опухоли на проводимую терапию.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), неoadьювантная химиотерапия (НХТ).

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER

A. T. Omar¹, N. A. Kabildina¹, E. V. Kruk¹, A. M. Telmanov¹, Zh. K. Kabildin¹

¹«Karaganda Medical University» Non-profit JSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer is the most common cancer among women. Modern treatment of locally advanced breast cancer requires a multidisciplinary approach, including local treatment: surgical and radiotherapy, systemic treatment, and a wide range of medications. The importance of systemic therapy is to improve relapse-free survival based on the control of micrometastases with the potential to spread throughout the body.

Systemic therapy for operable breast cancer includes adjuvant therapy and neoadjuvant therapy. Hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapy represent systemic therapy, which can be prescribed individually or in combination.

For the most effective breast cancer treatment, tumors are classified into subtypes depending on the expression of biological markers. The presence of expression of the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and the rate at which tumor cells divide are determined by determining the Ki67.

It is known that neoadjuvant chemotherapy (NCT) has clinical significance in locally advanced and inoperable breast cancer. NCT increases the frequency of organ-preserving operations and the overall survival rate when a complete pathomorphological regression of the tumor (pCR) is achieved.

The study aimed to conduct a literature review of previously published publications on the effectiveness and expediency of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

Methods: The search and analysis of scientific publications were carried out in the databases Web of Science, Pubmed, and Scopus for ten years, from 2013 to 2023. According to the search, about 3000 articles were found, and 39 sources were left during the selection according to the inclusion and exclusion criteria

Results: Efficiency of NCT depending on different immunophenotypes in breast cancer patients was established. Tumor response was assessed according to RECIST criteria. A complete pathological response was observed more often in more aggressive subtypes of breast cancer – Her2-positive and triple-negative cancer. The relationship between pCR and long-term outcomes – OS and DFS have also been established.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy is a systemic treatment of breast cancer; the main purpose of which is to reduce the size of the tumor for the possibility of performing organ-preserving surgery, as well as to increase the overall and relapse-free survival rates. NCT allows for evaluating the effectiveness of therapy in vivo and using alternative treatment regimens without tumor response to the therapy.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Авторлардың үлесі: концепцияға қосқан үлесі – Омар А.Т., Кабилдина Н.А.; ғылыми дизайн – Кабилдина Н. А., Крук Е.В.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – Омар А.Т., Кабилдин Ж.К.; мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – Тельманов А.М.; ғылыми мақаланың құрылуы – Кабилдина Н.А., Омар А.Т.

Авторлар деректері:

Омар Айгерим Талгатқызы (корреспонденциялаушы авторы) – докторант 2 жыл, мамандығы «Медицина» «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, дәрігер-онколог, химиотерапевт, ҚОДБ ШЖҚ «Қарағанды қ. №3 Көпсалалы ауруханасы» КМК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77477043103, e-mail: omar.aigerim30@gmail.com, ORCID ID: 0009-0003-1021-6964;

Кабилдина Найля Амирбековна – м.ғ.к., профессор, «Онкология және сәулелі диагностика» кафедрасының меңгерушісі, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77015338259, e-mail: nailyakabildina@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5616-1829;

Крук Евгения Владимировна – м.ғ.к., «Онкология және сәулелі диагностика» кафедрасының қауымдастырылған профессоры, «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77059656551, e-mail: kostrova@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-0995-1235;

Тельманов Айдын Муратович – резидент 2 жыл, мамандығы «Онкология (ересектер)», «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77474513079, e-mail: telmanov_aydyn@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-6815-2144;

Кабилдин Жанарыс Куанович – «Жалпы медицина» мамандығының 4 курс студенті «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел.: +77780140707, e-mail: zhan.kabildin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-3814-733X.

Хат-хабарларға арналған мекенжай: Омар А.Т., Карбышев к-сі 4, 78 пәтер, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы.