

В.Ф. Завізіон, М.В. Артеменко

# Неoad'ювантна ендокринна терапія раку молочної залози: історія та сучасні погляди на проблему (огляд наукової літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Одержано 25.05.2024

Прийнято до друку 12.06.2024

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.55-3.32929

Метою огляду було вивчення історії неoad'ювантної гормонотерапії, її ефективності порівняно з неoad'ювантною хімієтерапією, можливості та безпеки її проведення у хворих з люмінальним В раком молочної залози (PM3). Як виявлено в результаті аналізу 51 зарубіжного джерела (з них 1 — перекладений українською англomовний підручник) та 5 вітчизняних публікацій (з них 1 — україномовний підручник), історія допоміжної (ад'ювантної) терапії PM3 бере початок з 1958 р., коли команда Р. Carbone в Національному інституті здоров'я (National Institute of Health — NIH) США розпочала дослідження В-01, в якому оцінювали дію додаткового лікування алкілувальним препаратом тіотепи при PM3. М. De Lena з 70-х років минулого сторіччя вивчав можливості хімієтерапії в передопераційному режимі. У 1990 р. G. Bonadonna та співавт. опублікували результати першого нерандомізованого клінічного дослідження, в якому вони встановили, що 81% усіх жінок, що отримували неoad'ювантну хімієтерапію, вдалося виконати органозберігаючі операції. У 1988 р. В. Fisher розпочав клінічне дослідження В18 за участю 1523 пацієнок, 747 з яких перед операцією отримали 4 курси доксорубіцину з циклофосфамідом, інші отримали 4 таких же курси хімієтерапії після операції. Лампектомію виконано у 67% усіх хворих у групі неoad'ювантного лікування проти 60% у групі без передопераційного впливу. В обох групах пацієнтки старше 50 років продовжили лікування тамоксифеном (у групі неoad'ювантного лікування — після операції). Після органозберігаючих операцій усі пацієнтки отримували променеви терапію. Один з висновків дослідження, який має своє практичне значення досі, вказує на значне підвищення шансів на органозберігаюче лікування в результаті неoad'ювантної терапії. У подальших дослідженнях неoad'ювантної хімієтерапії виявлено вищу ефективність лікування у пацієнок з негативними гормональними рещепторами порівняно з гормонозалежними. У 2001 р. вперше J.C. Gazet та співавт. опублікували результати дослідження, в якому частота загальної відповіді на неoad'ювантне лікування у пацієнок з гормонозалежними пухлинами молочної залози в групі хімієтерапії в режимі МММ (метотрексат + мітоксантрон + мітомідин) становила 60%, у групі гозереліну — 58,3%, в групі форместану — 35%. Подальші дослідження неoad'ювантної гормонотерапії проводили насамперед у жінок у період постменопаузи з гормонозалежною онкопатологією. У них встановлено майже таку ж ефективність, як і після хімієтерапії, але зі значно сприятливішим профілем токсичності, що дозволило зберегти якість життя пацієнтів або принаймні мінімізувати вплив лікування на цей показник. При цьому можливості проведення органозберігаючої хірургії практично не відрізняються залежно від використання хіміє- чи ендокринотерапії. У дослідженні ACOSOG-Z1031, яке проводилося з 2006 до 2019 р., вперше в якості прогностичного первинного маркера ефективності ендокринної терапії застосовано індекс проліферації Ki-67, який демонстративно реагує на лікування вже через 2 тиж прийому гормонального препарату. У результатах дослідження, як і всіх попередніх, наголошено на важливості вивчення відповіді на лікування в прогнозуванні подальшого перебігу хвороби та сприянні у виборі додаткової терапії. Сьогодні у світі проводиться значна кількість клінічних досліджень неoad'ювантної ендокринної терапії як із застосуванням виключно ендокринних агентів, так і поєднано із сучасними лікарськими засобами таргетної, імунної, цитостатичної дії, протипухлинних вакцин, цукрознижувальних препаратів тощо. Вивчення ефективності неoad'ювантної гормонотерапії (НАГТ) PM3 є актуальною темою сьогodнішньої онкологічної науки, яка активно вивчається за допомогою клінічних досліджень.

**Ключові слова:** рак молочної залози; ендокринна терапія; хімієтерапія; історія розвитку; клінічні дослідження.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2020 р. захворюваність на PM3 впевнено посіла 1-ше місце у світі. Протягом 2020 р. на PM3 на Землі захворіли 2,3 млн жінок, померли 685 осіб, а на кінець року у світі вижили 7,8 млн пацієнок, у яких цю патологію діагностовано за останні 5 років [1]. У США щороку виявляють близько 264 тис. випадків PM3 та близько 42 тис. жінок помирають від нього. Особи негроїдної раси мають вищий рівень смертності від PM3, ніж представниці інших рас [2]. У цілому захворюваність на PM3 у США становить 131,1 на 100 тис. жінок, смертність — 19,1 на 100 тис. жінок [3]. В Індії у 2018 р. зафіксовано 162 468 нових зареєстрованих випадків і 87 090 зареєстрованих смертей [4]. Захворюваність на PM3 в Індії у 2017 р. становила 25,8 на 100 тис. жінок і смертність 12,7 на 100 тис. жінок [5]. Майже 60% усіх виявлених в Індії випадків PM3 — III–IV стадії [6]. Майже 50% усіх випадків PM3 в Індії діагностують у жінок молодого віку (25–50 років) [4], а пік захворюваності становить 40–50 років [5].

В Україні у 2020 р. на PM3 захворіло 12 736 жінок, померло — 4960. Захворюваність становила 67,1 на 100 тис. жінок,

смертність — 26,1 на 100 тис. жінок [7]. Уже у 2021 р. кількість уперше виявлених у жінок випадків становила 14 036, а захворюваність сягала 75,3 на 100 тис. жіночого населення [8].

Більше 65% усіх випадків PM3 в Україні діагностують на II–III стадіях [7, 8], що потребує обов'язкового неoad'ювантного впливу.

Одним з основних показань для неoad'ювантної терапії первинно було зменшення об'єму пухлинного ураження та збільшення можливості виконання органозберігаючого лікування. Сьогодні відповідь на неoad'ювантну системну терапію вважається також найважливішим фактором для прогнозування результатів і вибору оптимальної ад'ювантної терапії [9].

Прогноз та, відповідно, вибір тактики лікування залежить від імунофенотипу пухлини [9, 10]. У випадку потрійно-негативного PM3 сьогodнішні стандарти передбачають проведення неoad'ювантної хімієтерапії (навіть у більшості випадків I стадії). Для Her2/неу-позитивного PM3 навіть при I стадії рекомендується неoad'ювантна хімієтаргетна терапія. Для люмінальних пухлин рекомендації не такі однозначні [9].

Група хворих на гормонозалежний РМЗ є досить значною. S. Loibl та співавт. стверджують, що група хворих з позитивними гормональними рецепторами та негативними рецепторами епідермального фактора росту становить не менше 70% від усіх випадків РМЗ [11]. Аналогічну статистику наводять M. Sirico та співавт. [12] (65–70% усіх пухлин молочної залози) та M. Covadonga і J.I. Sánchez-Méndez (70–75%) [13]. За нашими даними, серед українських жінок люмінальні пухлини становлять 78% від усіх випадків РМЗ [14].

Підхід до лікування люмінального РМЗ відрізняється залежно від приналежності до А або В підтипів. До люмінального А підтипу належать естроген-рецептор-позитивні пухлини, що мають високий рівень експресії прогестеронових рецепторів, негативний Her2/neu статус та низький рівень індексу проліферації Ki-67. До люмінального В Her2/neu-негативного підтипу належать гормонозалежні пухлини Her2/neu-негативні з індексом проліферації Ki-67 >20% або незалежно від рівня Ki-67 пухлини з низькими показниками естрогенових і прогестинних рецепторів, або хоча б з 1 позитивним та 1 негативним гормональним рецептором [10, 15].

Пухлини з люмінальним А фенотипом здебільшого потребують ендокринної терапії, оскільки вони менш чутливі до хімієтерапії. Індикаторами чутливості до ендокринотерапії є низький рівень злоякісності, особливий гістологічний тип пухлини (наприклад муцинозний, тубулярний рак), низький Ki-67, високий рівень експресії ER та PR, HER2-негативний підтип та повільне прогресування [16]. Клінічні рекомендації Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) пропонують ендокринну терапію як метод вибору системного лікування лише для люмінального А підтипу РМЗ. Хімієтерапія розглядається при високому пухлинному навантаженні (>4 уражених лімфовузлів, Т3 або вище) [17]. Національна мережа багатопрофільних онкологічних закладів США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) регламентує використання неoad'ювантної ендокринотерапії лише у пацієнок з обтяжувальною супутньою патологією, при біологічно малоагресивних клініко-морфологічних характеристиках (що на практиці відповідає люмінальному А фенотипу РМЗ) та на основі сприятливих генетичних сигнатур пухлини [18].

Водночас лікування люмінального В HER2-негативного підтипу рекомендується починати з хімієтерапії, після чого у більшості випадків призначається ад'ювантна ендокринотерапія [11, 17]. Неoad'ювантна хімієтерапія може знижувати хірургічну стадію РМЗ, але досягнення повної морфологічної відповіді трапляється дуже рідко, частіше у молодих пацієнок та при пухлинах високого ступеня злоякісності [9, 11]. Проте аналогічні результати при значно нижчому профілі токсичності може дати неoad'ювантна ендокринна терапія інгібіторами ароматази. Проведення неoad'ювантної ендокринотерапії не рекомендується в період пременопаузи. Втім основною причиною такого погляду на лікування є відсутність даних щодо достатності такої терапії [9]. За даними P.M. Collins та співавт. загальна відповідь на неoad'ювантну хімієтерапію люмінального РМЗ становить 56% [19]. Ці результати практично не відрізняються від даних R. Lobo-Cardoso та співавт., які стверджують, що загальна відповідь на неoad'ювантну ендокринотерапію становить 54,55% [20]. Автори констатують, що ендокринна терапія є гарною альтернативою хімієтерапії для люмінального РМЗ.

**Мета огляду.** Вивчити історію неoad'ювантної гормонотерапії, її ефективність порівняно з неoad'ювантною хімієтерапією, можливості та безпеку її використання у хворих з люмінальним В РМЗ.

**Матеріали і методи.** На запит «неoad'ювантна терапія раку молочної залози (українською мовою) з 2018 до 2023 р. пошукова система Google наводить 9820 результатів. При цьому публікації охоплюють різні імунотерапевтичні варіанти раку.

При звуженні запиту до «неoad'ювантна ендокринна терапія раку молочної залози» кількість джерел зменшується до 4700.

Національний центр біотехнологічної інформації PubMed на запит «neoadjuvant therapy of breast cancer» надає 12 425 результатів, при звуженні запиту до «neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer» кількість джерел зменшується до 1416, а при уточненні запиту до «neoadjuvant endocrine therapy of luminal breast cancer» — до 133. Лише 52 публікації з 2009 до початку 2024 р. та лише 33 результати за період з 2018 до 2024 р. присвячено конкретно ендокринотерапії люмінального В РМЗ.

Для вивчення та аналізу вибрано 56 публікацій, з них 2 вітчизняні статті, 1 український і один перекладений українською мовою англomовний підручник та 2 інформаційно-статистичних документи Національного канцер-реєстру України.

**Результати і обговорення.** У 1958 р. P. Carbone та співавт. в НІН в США розпочали перше рандомізоване клінічне дослідження В-01, в якому оцінювали дію додаткового алкілвального препарату тіотепи при РМЗ. У результатах дослідження зафіксовано, що допоміжна (ад'ювантна) терапія, проведена після первинної радикальної мастектомії, «суттєво знизила частоту рецидивів у жінок у період пременопаузи з 4 або більше позитивними пахвовими лімфатичними вузлами» [21]. Під час виконання цього дослідження вперше (за деякими даними в 1963 р. [22]) P. Carbone ввів термін «ад'ювантна терапія раку». У подальшому завдяки роботам B. Fisher, G. Bonadonna за підтримки V.T. DeVita, C.G. Zubrod та ін. ад'ювантна терапія раку отримала широку популярність та швидкий розвиток [23].

Так, команда італійських онкологів під керівництвом G. Bonadonna з Національного інституту раку Італії (Istituto Nazionale Tumori) в 1973 р. продемонстрували результати рандомізованого дослідження, в якому представили більш сприятливі результати виживаності, які супроводжували ад'ювантне застосування циклофосфаміду, метотрексату та фторурацилу (CMF) після первинної мастектомії. Слід зауважити, що застосування CMF досить довго залишалося золотим стандартом ад'ювантної терапії РМЗ, поки на зміну йому не прийшла схема FAC (фторурацил + доксорубіцин + циклофосфамід) після оприлюднення результатів їх порівняльної ефективності у 2003 р. [24].

M. De Lena з 70-х років минулого сторіччя вивчав можливості хімієтерапії та променевого лікування РМЗ. У 1981 р. його командою озвучено результати клінічного дослідження, в якому у 132 жінок з місцево-поширеним РМЗ використано 2 комбінованих підходи — хімієтерапію (адриаміцин + вінкрестин, 3 цикли) з наступною променевою терапією або хімієтерапію в тому ж режимі з наступною операцією. Після локально-регіонарного лікування додатково проводилося ще 7 курсів хімієтерапії за тією ж схемою. Більша частка жінок досягла повної ремісії після мастектомії (100%) порівняно з тими, які отримували променево-хімієтерапію (60%), але загальна частота відповіді наприкінці комбінованого методу була ідентичною (75%). Не зафіксовано суттєвої різниці між 2 групами лікування щодо моделей неефективності терапії, середньої тривалості відповіді та загальної виживаності. На лікування не впливали менопауза або статус естрогенових рецепторів [25].

У ті часи набувала популярності теорія B. Fisher, який вважав, що РМЗ на стадії клінічної маніфестації у переважній більшості хворих є уже системним захворюванням і проведення тільки локального лікування (операції, променевої терапії) недостатньо, його необхідно доповнювати системною терапією. Доказами такого твердження є дані про те, що причиною смерті 70–80% хворих на РМЗ є віддалені метастази, а не локальні рецидиви. Він першим науково обґрунтував можливість органозберігаючого лікування РМЗ та активно пропагував застосування так званої консервативної хірургії РМЗ. Головною перевагою консервативної хірургії B. Fisher вважав відсутність післяопераційного спотворення [26, 27]. Варіантами вибору передопераційних впливів, які б підвищили

можливість проведення органозберігаючих операцій, у той час були передопераційна променева та хіміотерапія.

У 1990 р. G. Bonadonna та співавт. опублікували результати першого нерандомізованого клінічного дослідження, в якому проаналізували результати передопераційної хіміотерапії у 165 жінок з пухлинами в молочних залозах діаметром >3 см, які попередньо були кандидатами на радикальну мастектомію. У результаті лікування, яке автори назвали «первинною хіміотерапією», 127 (81%) із 157 жінок, яким вдалося провести заплановану передопераційну терапію та яких прооперовано, вдалося виконати органозберігаюче хірургічне втручання. Автори констатували, що отримані результати поставили під сумнів класичні на той час показання до первинної мастектомії, та встановили, що використання повної дози первинної хіміотерапії в комбінації з консервативною хірургією та опроміненням можуть запропонувати ефективну та безпечну альтернативу жінкам, які стурбовані збереженням цілісності тіла. Згодом так звана первинна хіміотерапія стала називатися «неоад'ювантною хіміотерапією» раку. До речі, у дослідженні вперше встановлено, що на первинну хіміотерапію краще відповідають пухлини з негативними гормональними рецепторами [28].

80-ті та 90-ті роки минулого сторіччя відмічалися здебільшого невеликими гетерогенними за багатьма аспектами клінічними дослідженнями здебільшого антрацикліновмісних та CMF-подібних схем неоад'ювантного лікування. Окремі дослідження все ж були присвячені неоад'ювантній ендокринній терапії [29].

3 жовтня 1988 р. до квітня 1993 р. у велике дослідження B18 [30], яке виконувалося під керівництвом В. Fisher, залучені 1523 пацієнтки з операбельним T1-3N0-1M0 PM3 з прогнозованою тривалістю життя на рівні 10 років або більше, які не мали ознак вторинних інфільтративних змін (поширення на прилеглі м'язи, грудну стінку, набряк, виразкування тощо) та зміни в лімфатичних вузлах були лише в аксиллярних ділянках, вузли не були фіксованими між собою або до судинно-нервового пучка. 747 пацієнок перед операцією отримували 4 курси доксорубіцину з циклофосфамідом, за винятком тих, у кого констатовано клінічну прогресію пухлини в процесі лікування. 759 пацієнок прооперовані без попередньої хіміотерапії. Після операції всі вони отримали по 4 курси ад'ювантної хіміотерапії за тією ж схемою. В обох групах хворі старше 50 років отримували тамоксифен після закінчення хіміотерапії (у групі неоад'ювантного лікування — після операції). Після органозберігаючих операцій усі жінки отримували променеву терапію. Після передопераційного лікування останню розпочато протягом 4 тиж після операції. У групі первинного хірургічного лікування опромінення розпочате протягом 4 тиж після останнього курсу хіміотерапії.

Клінічну часткову відповідь після 4 курсів неоад'ювантного лікування констатовано у 79% усіх пацієнок (540 випадків), стабілізацію — у 17% (114 випадків) та прогресію у 4% (26 випадків). Динаміку первинної пухлини оцінено у 693 хворих. З них часткову клінічну відповідь встановлено у 44%, повну — у 36%. Зменшення розмірів первинної пухлини відмічено у 80% пацієнок. У багатофакторному аналізі отриманих результатів зафіксовано, що повної патоморфологічної відповіді досягнуто у 13% усіх жінок, що отримували неоад'ювантну хіміотерапію, з них у 4% виявлено протокову карциному *in situ*, а у 9% усіх хворих ніяких ознак пухлинного росту не встановлено. У дослідженні вперше зазначено, що метастатичні зміни в лімфатичних вузлах менш схильні до повної морфологічної відповіді, ніж первинна пухлина. Так, лише 7% усіх пацієнок мали повну морфологічну відповідь, зокрема і в лімфатичних вузлах. Автори чи не вперше висловили припущення, що, можливо, повна патоморфологічна відповідь пухлини на лікування є більш важливим предиктором сприятливого прогнозу, ніж, як вважалося на той час, повна клінічна відповідь.

Автори також вказують на підвищення можливості виконання органозберігаючих втручань. Так, лампектомію виконано у 67% усіх хворих у групі неоад'ювантного лікування проти 60% у групі без передопераційного впливу. Особливу користь від неоад'ювантного лікування мали пацієнтки з пухлинами  $\geq 5,1$  см. Так, у групі без неоад'ювантного лікування лампектомію виконано у 8% усіх жінок з такими розмірами пухлини, а у групі неоад'ювантного лікування — у 22%.

Аналіз результатів виживаності без прогресії та загальної виживаності не виявив різниці в обох групах, тому основною перевагою використання неоад'ювантного лікування автори вважали підвищення шансів на виконання органозберігаючої операції, що сприяло збереженню якості життя у більшій кількості пацієнок. У більш пізньому аналізі результатів дослідження B18 (через 9 років після закінчення) [31] також не зафіксовано статистично значущої різниці в безрецидивній та загальній виживаності (загальна виживаність становила 70% у післяопераційній групі та 69% — у передопераційній групі ( $p=0,80$ ). Найвищі показники загальної виживаності через 9 років встановлено у жінок з повною патоморфологічною відповіддю (80% порівняно з 73% у пацієнок із залишковим інвазивним компонентом). Виживаність без прогресії становила 53% у осіб з хіміотерапією після операції і 55% у пацієнок — перед операцією ( $p=0,50$ ). Одним з важливих фактів, який виявлений при відтермінованому аналізі, був той, що у хворих після неоад'ювантної хіміотерапії був дещо вищий відсоток виявлення пухлин у протилежній молочній залозі (10,7 проти 7,6%), але ця різниця не була статистично значущою. Важливим фактом, виявленим за результатами 9-річного аналізу, є те, що неоад'ювантна хіміотерапія дає вищі показники як загальної виживаності (75 проти 67%), так і вільної від хвороби виживаності (60 проти 56%) у пацієнок, які на період початку лікування були молодшими 50 років порівняно зі старшими ( $\geq 50$  років).

Одним з важливих питань, яке виникло в результаті аналізу дослідження B18, стало припущення щодо можливого досягнення вищої ефективності лікування в разі збільшення кількості курсів передопераційного лікування або додаткового застосування інших схем. У зв'язку з цим ініційовано дослідження B27.

У клінічне дослідження NSABP B27 [32] залучено 2411 жінок з операбельним PM3, діагностованим за допомогою аспіраційної тонкогіркової або трепанбіопсії. Пухлини мали бути пальпованими під час фізичного обстеження та мали стадію T1-3N0-1 без локальних або віддалених ознак поширеного захворювання. Рандомізацію здійснено в 3 групи: 1 — 4 неоад'ювантних курси доксорубіцину з циклофосфамідом (АС) з подальшою операцією (764 жінки); 2 — 4 неоад'ювантних курси АС з наступними 4 курсами доцетакселу з подальшою операцією (757 жінок) та 3—4 неоад'ювантних курси АС з подальшою операцією та наступними 4 курсами доцетакселу після операції (ад'ювантно) (775 жінок). Усі пацієнтки паралельно з хіміотерапією отримували тамоксифен, який після закінчення останньої продовжували приймати протягом 5 років. Середній період спостереження становив 68,8 міс. Як і передбачалося, подовження неоад'ювантної хіміотерапії сприяло досягненню вдвічі більшої кількості випадків повної морфологічної відповіді. Так, у групах з 4 курсами передопераційного проведення хіміотерапії за схемою АС досягнуті практично однакові кількості випадків повних відповідей, 12,8% у 1-й та 14,3% у 3-й групі. У 2-й групі додавання доцетакселу сприяло досягненню повної патоморфологічної відповіді у 26,1% хворих. Однак, як і у B-18, не відмічалось підвищення показника загальної виживаності чи виживаності без захворювань між групами дослідження.

Зафіксовано значну тенденцію до статистичної значущості безрецидивної виживаності у пацієнок, які отримували обидва режими хіміотерапії, порівняно з тими, хто отримував лише неоад'ювантну терапію доксорубіцином і циклофосфамідом.

У групі жінок, які отримували лише 4 курси АС за період спостереження, відмічено 67 випадків місцевого рецидиву. Натомість у 2-й та 3-й групах хворих, які отримували доцетаксел, кількість місцевих рецидивів була значно меншою — 34 та 44 випадки відповідно. Не було різниці між групами за кількістю віддалених рецидивів. В аналізі безрецидивної виживаності лише у тих пацієнток, які досягли повної патологічної відповіді, виявлено статистично значуще покращення стану у хворих, які отримували обидві неoad'ювантні терапії, порівняно з тими, хто отримував лише доксорубіцин і циклофосфамід. Як і в дослідженні В18, у дослідженні В27 встановлено, що основним позитивним впливом неoad'ювантної хіміотерапії стало підвищення шансів на органозберігаюче лікування. Мабуть, дослідження В27 можна було б вважати, зокрема, одним з перших досліджень, в якому неoad'ювантно використовувалася ендокринна терапія, проте в доступних публікаціях не вдалося знайти інформацію про роль тамоксифену в досягненні результатів передопераційного лікування та впливу препарату на віддалені результати.

У рутинній практиці ефективність послідовного використання схеми АС 4 курси з наступними 4 курсами доцетакселу, але без тамоксифену в неoad'юванті, підтверджено пізніше Йорданською групою онкологів [33]. Дослідження охоплено 346 пацієнток віком від 20 до 91 року (середній вік — 51 рік), більшість з яких мали ознаки підвищеного ризику, включно з розмірами пухлини >4 см у 68,8%, ураженнями аксиллярних лімфовузлів у 78,3% та III стадією раку у 47,4%. 284 пацієнтки мали позитивні гормональні рецептори (82,2%), 80 хворих (23,1%) були HER2-позитивними і 40 (11,6%) були потрібно-негативними. Повна патоморфологічна відповідь на неoad'ювантне лікування була практично такою ж, як і в дослідженні В27 (25,0%). При цьому автори вказують на вищу частоту відповіді на лікування у жінок, пухлини яких мали негативні гормональні рецептори, порівняно з рецептор-позитивними (40,0 проти 22,1%;  $p=0,002$ ). У пацієнток з розміром пухлини  $\leq 4$  см повної патологічної відповіді досягнуто у 28,3% порівняно з тими, у кого пухлина >4 см (23,5%) ( $p=0,024$ ). У пацієнток з негативними аксиллярними лімфовузлами повної патоморфологічної відповіді досягнуто у 41,2%, водночас як при уражених лімфовузлах лише у 20,7% ( $p=0,002$ ). Хворі з позитивними гормональними рецепторами після закінчення хіміотерапії протягом 5 років отримували тамоксифен або інгібітори ароматази. Ті, хто отримував тамоксифен після 5 років його прийому, ще 5 років отримували інгібітори ароматази. Медіана безрецидивної виживаності для всієї групи становила 101,9 міс, 5-річна виживаність без прогресії — 63,5%. 5-річна виживаність без прогресії була значно вищою у тих пацієнток, які досягли повної патоморфологічної відповіді як у первинній пухлині, так і в лімфовузлах (76,4% проти 63,5;  $p=0,05$ ). 5-річна загальна виживаність для всієї групи становила 76,6%, при тому що у тих, хто досяг повної відповіді як у залозі, так і лімфовузлах, цей показник становив 86,4 проти 78,4% у тих, хто такого ефекту не отримав ( $p=0,05$ ).

Слід зауважити, що схема послідовного проведення 4 курсів доксорубіцину з циклофосфамідом з наступним доцетакселом у різних модифікаціях досі залишається стандартною для неoad'ювантної терапії PM3 [34]. Одну з таких модифікацій вивчено в дослідженні Герар Duo. У ньому порівняльна частота повної патоморфологічної відповіді на передопераційне проведення дозоінтенсивної комбінованої хіміотерапії, доксорубіцину 50 мг/м<sup>2</sup> + доцетакселу 75 мг/м<sup>2</sup> кожні 14 днів протягом 4 циклів (ADOC) з підтримкою філграстимом та на лікування доксорубіцином 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамідом 600 мг/м<sup>2</sup> кожен 21 день з подальшим доцетакселом 100 мг/м<sup>2</sup> кожен 21 день протягом 4 циклів кожної (АС-DOC). Частота повної патоморфологічної відповіді (pathomorphological complete response — pCR) була значно вищою в групі АС-DOC (14,3 проти 7,0%;  $p < 0,001$ ) разом із частотою операцій зі збереження грудей (63,4 проти 58,1%;  $p < 0,05$ ). Послідовний АС-DOC був більш

ефективним для досягнення pCR, ніж ADOC із щільною дозою. У наведених вище дослідженнях виявлено, що pCR може слугувати сурогатним маркером для прогнозування віддаленого результату [35].

Аналіз результатів досліджень неoad'ювантної хіміотерапії PM3 дозволив дійти висновку, що ефективність такого лікування залежить від імунотипу пухлини. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration — FDA) заснувало групу «Спільні дослідження неoad'ювантного раку молочної залози» (Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer — CTNeoBC), якою проаналізовано 12 об'єднаних неoad'ювантних рандомізованих контрольованих досліджень зв'язку pCR з віддаленим результатом. Група дійшла висновку, що зв'язок між pCR і довгостроковим результатом був найбільшим в агресивних підтипах PM3. Частоту pCR, визначеної як «відсутність патологічної залишкової пухлини в первинній молочній залозі або лімфатичних вузлах, за винятком захворювання *in situ*» (ypT0/is ypN0), досягнуто найвищою (50,3%) після трастузумабу, моноклонального антитіла до рецептора HER2 у HER2- PM3 з позитивним / негативним гормональним рецептором. Частота pCR після неoad'ювантної хіміотерапії також була високою для тричленного раку (33,6%), HER2-позитивного / гормон-рецептор-негативного PM3, який лікували без застосування трастузумабу (30,2%), і гормон-рецептор-позитивного / HER2-негативного PM3 III ступеня (16,2%). Навпаки, зв'язок між pCR і довгостроковим результатом був найменшим для гормон-рецептор-позитивних підтипів, у яких рівень pCR (ypT0/is ypN0) був найнижчим (7,5%). Нижчі показники pCR також відмічалися в пухлинах люмінального типу А (6,4%) і вищі показники — у пухлинах люмінального типу В (11–22%) [36].

У 2001 р. J. C. Gazet та співавт. з Лондона опублікували результати дослідження, в якому вперше оприлюднили порівняльні результати ад'ювантної (у 110 пацієнток) та неoad'ювантної (у 100 хворих) терапії PM3 (стадії T1–T4, N0, N1 або N2 M0), при виборі якої орієнтувалися на статус естрогенових рецепторів первинної пухлини [36].

У неoad'ювантному режимі 67 пацієнток з негативними естрогеновими рецепторами отримували поліхіміотерапію за схемою MMM (метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> + мітоксантрон 7 мг/м<sup>2</sup> + мітоміцин 7 мг/м<sup>2</sup>) з фолієвою кислотою 15 мг 4 рази протягом 24 год 1 р/3 тиж протягом 3 міс, а 47 пацієнток з позитивними естрогеновими рецепторами отримували ендокринну терапію. 13 жінок у період пременопаузи отримували гозерелін у дозі 3,75 мг підшкірно 1 р/4 тиж, а 34 жінки в період постменопаузи — перший селективний стероїдний інгібітор ароматази I типу форместан у дозі 250 мг внутрішньом'язово кожні 2 тиж. Пацієнтки в групі неoad'ювантної терапії після операції продовжували отримувати лікування, загалом до 8 циклів MMM та до 18 міс ендокринотерапії. В іншій групі аналогічну кількість курсів лікування проводили в ад'ювантному режимі, зокрема у 50 пацієнток з естроген-рецептор-позитивними пухлинами, та у 60 — з естроген-рецептор-негативними пухлинами, та у 60 — з естроген-рецептор-позитивними, з них 10 — у період пременопаузи та 50 — постменопаузи. Хірургічне та променево лікування проводилося залежно від стадії, виконували як органозберігаючі операції, так і радикальні мастектомії.

Частота загальної відповіді на неoad'ювантне лікування в групі MMM становила 60%, у групі гозереліну — 58,3%, у групі форместану — 35%. У групі хіміотерапії повну клінічну відповідь отримано у 34% усіх хворих, у групі гормонотерапії жодного випадку повної клінічної відповіді не зафіксовано. Загалом 25 пацієнток із 100 мали повну відповідь на лікування та 27 — часткову, 60% усіх хворих отримали можливість зниження обсягу хірургічного втручання порівняно з тим, який би вони отримали без попереднього лікування. Зокрема, 14 з 17 пацієнток, які отримували неoad'ювантну ендокринну терапію, виконано широке висічення, 2 — мастектомію та 1 проведено променево

терапію. Після операції 2 пацієнтки відмовилися від подальшого лікування, 3 — продовжили ендокринну терапію, іншим 12 — проведено хіміотерапію за схемою МММ.

У 3- та 5-річному аналізах результатів дослідження виявлено, що віддалені результати ад'ювантного та неoad'ювантного медикаментозного впливу на пухлину практично не відрізняються як за кількістю локальних, так і віддалених рецидивів хвороби. Вживаність без прогресії та загальна виживаність пацієнток в обох групах (ад'ювантного та неoad'ювантного лікування) були ідентичними. Разом з тим у дослідженні зафіксовано переваги неoad'ювантної терапії в підвищенні можливості використання органозберігаючих хірургічних технік. Одним з важливих висновків приведеного дослідження є те, що результати ад'ювантного та неoad'ювантного лікування є аналогічними. З погляду на сьогоденні розуміння різної природи гормонозалежних та гормононезалежних пухлин молочної залози, некоректно порівнювати результати лікування у вказаних групах. Втім, автори цього і не робили. Проте важливим результатом дослідження стало розуміння того, що неoad'ювантна ендокринна терапія є такою, що не погіршує результати лікування та має додатково вивчатися.

Разом з цим перші спроби гормонального лікування РМЗ, які так чи інакше стосуються до неoad'ювантного, все ж таки проводилися з тамоксифеном. Клінічні дослідження J.F. Robertson та співавт. (1988), J.C. Gazet та співавт. (1994), які довели ефективність тамоксифену як альтернативи хірургічному лікуванню гормонозалежного РМЗ у 55% випадків після прийому тамоксифену протягом 6 міс, та G. Mustacchi та співавт. (2003), які в дослідженні III фази GRETA, де вивчалася ефективність тамоксифену порівняно з хірургічним лікуванням з наступним прийомом тамоксифену у 474 пацієнток (41,2% клінічної відповіді, з них 9,2% — повної відповіді та 33% — часткової), стали підґрунтям для дослідження ефективності ендокринної терапії в неoad'ювантному режимі. Зважаючи на те, що на початку 2000-х на фармацевтичний ринок вийшли також інгібітори ароматази 3-го покоління (летрозол, анастрозол та екземестан), дослідження ефективності неoad'ювантного застосування тамоксифену проводили фактично паралельно та порівняно з ефективністю ароматазних інгібіторів. Перші дослідження були невеликими, але в них виявлено, що проведення ендокринної терапії дає змогу виконувати органозберігаюче лікування замість мастектомії у значній кількості пацієнток. Так, у двох паралельних дослідженнях, які провели J.M. Dixon та співавт. та в які залучено по 24 пацієнтки, що отримували в I дослідженні летрозол, а в іншому — анастрозол, по 15 пацієнток, яким без попереднього лікування технічно можна було виконати лише мастектомію, у результаті виконано органозберігаючі операції. W. Eiermann та співавт. у дослідженні P024 (залучення хворих проводилося з березня 1998 до серпня 1999 р. у 55 центрах у 16 країнах) порівнювали летрозол у дозі 2,5 мг з тамоксифеном у дозі 20 мг у 337 жінок у період постменопаузи з ER+ / PR+ РМЗ, які не підлягали органозберігаючому лікуванню, а 14% з них взагалі не підлягали хірургічному лікуванню. Загальна відповідь на терапію в групі летрозолу становила 55%, тамоксифену — 36% ( $p < 0,001$ ). Відповідно органозберігаючі операції виконані у 45 проти 35% ( $p = 0,02$ ) [37, 38].

У дослідженні III фази ІМПАСТ (330 пацієнток) порівнювали неoad'ювантне застосування анастрозолу в дозі 1 мг, тамоксифену в дозі 20 мг або їх комбінації як неoad'ювантну терапію протягом 12 тиж. Незважаючи на те що об'єктивна відповідь в усіх 3 групах практично не відрізнялася (анастрозол — 37%; тамоксифен — 36%; і їх комбінація — 39%,  $p = 0,61$ ), можливість виконати органозберігаючу операцію отримали 46% пацієнток, що приймали анастрозол, та лише 22% тих, хто приймав тамоксифен. Інші дослідження також демонстрували перевагу інгібіторів ароматази в неoad'ювантній ендокринній терапії за рахунок значного підвищення шансів на органозберігаюче лікування [37].

Як у дослідженні P024, так і в ІМПАСТ, для аналізу ефективності лікування чи не вперше були використані зміни маркера проліферації Ki-67, які при статистичній обробці лягли в основу розрахунку передопераційного ендокринного прогностичного індексу PEPI [38].

W.R. Miller та співавт. у 2001 р. опублікували результати невеликого дослідження (47 випадків), в якому жінок з естрогензалежним РМЗ неoad'ювантно протягом 3 міс лікували летрозолом (2,5 або 10 мг/добу,  $n = 12$  у кожній групі) або анастрозолом (1 або 10 мг/добу,  $n = 12$  і 11 відповідно). Зменшення об'єму пухлини під час лікування відмічалася у 43 з 47 випадків (91%). Патологічні відповіді, тобто явне зниження клітинності пухлини або збільшення фіброзу, були очевидними у 32 випадках (68%). Автори зазначили, що індекс проліферації Ki-67 в процесі лікування знижувався у всіх новоутвореннях [39]. У подальшому Ki-67 став стандартним маркером ефективності неoad'ювантної терапії РМЗ.

Враховуючи наявність на фармацевтичному ринку 3 інгібіторів ароматази, закономірно постало питання щодо порівняння їх у якості препаратів для неoad'ювантного лікування. З 2006 до 2019 р. проведено клінічне дослідження ACOSOG-Z1031. У рандомізованому дослідженні III фази порівнювали 16–18-тижневий неoad'ювантний прийом екземестану (25 мг/добу), летрозолу (2,5 мг) або анастрозолу (1 мг) у 622 жінок у період постменопаузи з клінічною стадією II і III РМЗ з позитивними естрогеновими рецепторами [40]. Після виключення пацієнтів, що не відповідали критеріям придатності, інші хворі перейшли на хіміотерапію з різних причин або були прооперовані, аналіз переданий у 509 пацієнток. 342 (67,2%) з них виконано органозберігаючі операції. Причому з 221 жінки, які потребували мастектомії під час звернення, 50% змогли отримати органозберігаючу операцію. 5 (1%) хворих не мали залишкового захворювання молочної залози або вузлів під час операції. 5-річний кумулятивний рівень захворюваності на локальний рецидив становив 1,53% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,7–3,0%) [41]. Не виявлено жодних відмінностей між результатами лікування різними інгібіторами ароматази [42].

У цьому дослідженні в одній з когорт після 2 тиж неoad'ювантної терапії інгібітором ароматази пацієнткам проводили біопсію молочної залози для виявлення Ki-67. Якщо Ki-67 становив  $\leq 10\%$ , у пацієнтки продовжували терапію ще 12–14 тиж, а потім виконували операцію. Жінкам, чий двотижневий рівень Ki-67 становив  $> 10\%$ , пропонували або схвалений NCCN режим неoad'ювантної хіміотерапії, або операцію на розсуд лікаря. Якщо трепанбіопсія містила недостатню кількість пухлини для проведення аналізу Ki-67, хворі могли вибрати повторну біопсію через 4 тиж або продовжити терапію інгібітором ароматази. Якщо повідомлялося про серйозну токсичність, пов'язану з лікуванням, або пацієнтка відмовлялася від подальшої терапії інгібітором ароматази, рекомендувалося хірургічне втручання. Усього проведено 236 біопсій, у 9 жінок повторну біопсію не виконано з різних причин. 5,7% хворих цієї когорти перейшли на неoad'ювантну хіміотерапію, оскільки після 2 тиж неoad'ювантної терапії інгібітором ароматази рівень пухлини Ki-67 перевищував 10% [40].

Згодом, враховуючи накопичену інформацію щодо прогностичної ролі Ki-67, показники маркера проліферації стали стандартно використовуватися для формування прогнозу відповіді на ендокринне лікування, оскільки його рівень є першим, що допомагає встановити ефективність лікування. Уже через 2 тиж чутлива до гормонотерапії пухлина відреагує зниженням рівня Ki-67, водночас коли клінічні дані (найперше дані променевих методів дослідження, наприклад мамографії, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ)) дають можливість оцінити ефективність лише через 2–3 цикли лікування, тобто через 2–3 міс. У разі підвищення рівня Ki-67 однозначно є необхідність зміни ендокринотерапії на хіміотерапію.

Показники Ki-67 слід інтерпретувати у світлі локальних лабораторних значень: наприклад, якщо лабораторія має середній показник Ki-67 у рецепторно-позитивному захворюванні 20%, показник  $\geq 30\%$  можна вважати явно підвищеним; показник  $\leq 10\%$  явно низький [17]. І якщо історично прогностичний маркер Ki-67 використовувався для диференціації молекулярних підтипів РМЗ люмінального А та люмінального В типів (з граничним показником 14%, який змінено на 20% у 2013 р. на Міжнародній конференції в Санкт-Галлені), сьогодні Ki-67 використовується як прогностичний біомаркер у процесі моніторингу пацієнтів під час або після введення неoad'ювантної ендокринної або хіміотерапії для визначення ефективності лікування [43, 44].

За даними F. Wilson, останніми роками (з 2016 р.) відмічається зростання захворюваності на РМЗ серед жінок молодого віку. При цьому у віковій категорії до 50 років переважають жінки з гормонозалежним раком. Більшість випадків РМЗ при цьому діагностують або на I, або IV стадії. Серед найбільш імовірних причин розглядають низьку народжуваність серед тих, у кого онкопатологію діагностовано на I стадії, та надмірну масу тіла у тих, у кого діагностовано на IV стадії [45]. Логічно, що більшість цих жінок мають передменопаузальний стан, і вибір варіантів неoad'ювантного лікування в цій категорії жінок має бути особливо прискіпливим.

Втім переважна більшість клінічних досліджень гормональних препаратів у неoad'ювантній терапії охоплювала пацієнтів у період постменопаузи. У дослідженнях IMPACT, PROACT, P024 і ACOSOGZ1031 постменопаузальний статус був критерієм залучення. В японському дослідженні 3-ї фази порівнювали неoad'ювантні режими застосування анастрозолу та тамоксифену у жінок репродуктивного віку, протягом 24 тиж застосовували оваріальну супресію гозереліном. Первинною кінцевою точкою був вищий показник загальної відповіді на пухлину, оцінений за допомогою каліпера, який був значно вищим у групі анастрозолу порівняно з тамоксифеном (70,4 проти 50,5% при оцінці каліпером,  $p=0,003$ ; 58,2 проти 42,4% при ультразвуковому дослідженні  $p=0,027$ ), і більша кількість хворих у групі анастрозолу отримували органозберігаюче хірургічне лікування (86 проти 69%) [37, 46]. У південно-корейському дослідженні 3-ї фази у жінок у період пременопаузи проводили порівняння ефективності неoad'ювантної хіміотерапії та неoad'ювантної гормонотерапії (тамоксифеном і гозереліном) з РМЗ з позитивним рецептором естрогену (ER), HER2-негативним із метастазами в регіонарні лімфовузли. Лікування також тривало 24 тиж. У дослідженні охоплено 187 пацієток. Хіміотерапію отримували 95 жінок, ендокринну — 92. По 87 пацієнтів у кожній групі завершили лікування. У пацієток, що отримували неoad'ювантну хіміотерапію, повну або часткову відповідь реєстрували частіше, ніж у хворих з неoad'ювантною ендокринною терапією. Виміри розмірів проводили як за допомогою МРТ, так і за допомогою каліпера. За даними МРТ, часткову і повну відповідь зафіксовано у 83,7% усіх пацієток, що отримували хіміотерапію, та у 52,9% — тих, що отримували ендокринотерапію (95% ДІ 17,6–44,0;  $p < 0,001$ ). За даними вимірювань каліпером часткову і повну відповідь виявлено у 83,9% після хіміотерапії та у 71,3% — після ендокринної терапії (95% ДІ 0,4–24,9;  $p=0,046$ ). У 3 пацієток з хіміотерапією (3,4%) та 1 жінки з ендокринною терапією (1,2%) встановлено повну морфологічну відповідь ( $p < 0,005$ ). Хворі з низьким Ki-67 або раком низького ступеня мали більшу користь від гормонотерапії, ніж пацієтки з високим рівнем Ki-67. Однак не існувало різниці в коефіцієнті конверсії органозберігаючого хірургічного лікування (13,8% для хіміотерапії проти 11,5% для ендокринної терапії,  $p=0,531$ ) і зміни Ki-67 ( $p=0,114$ ) між двома групами. У 19 пацієток з неoad'ювантною хіміотерапією зафіксовані побічні явища III ступеня або вище, пов'язані з лікуванням, порівняно з жодним у групі ендокринного лікування [47]. Автори акцентують увагу на тому, що недоліком цього дослідження вважають відсутність групи жінок, що лікувалися інгібіторами ароматази.

Дослідження GEICAM/2006-03 є ще одним дослідженням II фази, у яке залучені 95 пацієнтів, що отримували хіміотерапію (4 курси епірубіцину в дозі 90 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамід в дозі 600 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно (в/в) на добу кожен 21 день з наступними 4 циклами доцетакселу) або екземестан у дозі 25 мг щодня протягом 24 тиж перед операцією [37]. Пацієтки в період пременопаузи також залучені в дослідження, у групі ендокринотерапії екземестан отримували на тлі гозереліну. Первинною кінцевою точкою була клінічна відповідь, оцінена за допомогою МРТ грудей. Загалом у результатах виявлено, що клінічна відповідь була дещо сприятливішою у хворих, які отримували хіміотерапію, порівняно з пацієтками, що отримували екземестан (66 проти 48%;  $p=0,08$ ). Водночас жінки з низьким рівнем проліферації (Ki-67  $\leq 10\%$ ) мали подібний рівень відповіді в обох групах лікування (63 проти 58%,  $p=0,74$ ). Різниця у відповіді у пацієток з Ki-67  $> 10\%$  набула повної статистичної значущості у жінок у період пременопаузи ( $n=24$ ) (75 проти 44%,  $p=0,03$ ). Разом з тим хіміотерапія була більш токсичною, ніж гормонотерапія. Загалом 47% усіх хворих, які отримували хіміотерапію, мали токсичність III–IV ступеня (за винятком аменореї) порівняно з 9% усіх жінок, що отримували гормонотерапію; ці відмінності були статистично значущими ( $p < 0,001$ ). Пацієтки, які отримували хіміотерапію, відчували більш виражену шлунково-кишкову токсичність, лейкопенію та нейтропенію з частотою фебрильної нейтропенії на рівні 7% [48].

Аналіз попередніх досліджень дозволив спеціалістам німецької експертної групи для жінок у період постменопаузи віддавати перевагу неoad'ювантній ендокринній терапії перед неoad'ювантною хіміотерапією, якщо наявний низько агресивний гормонозалежний (люмінальний А-подібний) підтип пухлини, що підтверджено імуногістохімічним дослідженням або за допомогою аналізу експресії мультигенів і для якого пропонується ендокринна терапія. Їх думка співпала з більшістю голосів учасників панелі (81,2%) Сент-Галенського консенсусу у 2019 р. [49].

Існує також згода консенсусу, що неoad'ювантну ендокринну терапію слід проводити до досягнення оптимального зниження пухлинного навантаження, як правило, щонайменше 6 міс [49]. Така думка базується на результатах багатьох досліджень, тривалість яких найчастіше становила 3–6 міс (найчастіше 4 міс). У декількох дослідженнях, в яких тривалість неoad'ювантної ендокринотерапії становила 12–24 міс, встановлено, що максимальна відповідь відмічалася у пацієток, що отримували лікування протягом 12 міс, втім це суттєво не підвищувало можливість проведення органозберігаючого хірургічного лікування навіть порівняно з тими хворими, які отримували ендокринотерапію протягом місяців [37].

Особливої уваги заслуговує неoad'ювантне лікування часточкового РМЗ, який становить до 15% від усіх пухлин молочної залози та є 2-м за поширеністю після інвазивної карциноми неспецифічного типу. Жодні настанови зазвичай не виділяють цю гістологічну форму як хворобу, що потребує індивідуального підходу [50]. Колектив авторів з Нідерландів проаналізував віддалені результати хімі- і гормонотерапії 520 пацієнтів з часточковим ER+/HER2– РМЗ, які лікувалися в медичному центрі Еразма (Erasmus Medical Center), Нідерланди, з 1990 до 2022 р., з яких 379 отримували хіміотерапію, а 141 — ні. Жінки в групі хіміотерапії (як неoad'ювантної, так і ад'ювантної) були молодшими (51 проти 61 року;  $p < 0,001$ ), мали вищий статус Т (Т3+, 33 проти 14%;  $p < 0,001$ ) і частіше мали ураження лімфатичних вузлів (80 проти 49%;  $p < 0,001$ ) порівняно з групою без хіміотерапії, в якій проводили лише ендокринну терапію. Як встановлено в дослідженні, хіміотерапія не була пов'язаною з вищим показником виживаності без прогресії (коефіцієнт ризику (HR) 1,20; 95% ДІ 0,63–2,31), специфічною для РМЗ виживаністю (HR=1,24; 95% ДІ 0,60–2,58) або загальною виживаністю (HR=0,97; 95% ДІ 0,56–1,66). Також скоригованими кривими Кокса відображено виживаність

у групі хімієтерапії та без неї для виживаності без прогресії (75 проти 79%), специфічну для РМЗ виживаність (80 проти 84%) та OS (72 проти 71%). Автори не помітили доказів додаткової цінності хімієтерапії для виживаності без прогресу, специфічної для РМЗ виживаності та загальної виживаності у пацієнтів з ER+/HER2- часточковим РМЗ, порівняно з тими, що отримували лише ендокринну терапію. З урахуванням токсичних ефектів хімієтерапії ця інформація безсумнівно має практичне значення та має враховуватися при обговоренні плану лікування пацієнтів з ER+/HER2-часточковим РМЗ.

Корективи щодо поглядів на лікувальні підходи внесла пандемія COVID-19 та воєнні дії. Так, С. Martí і J.I. Sánchez-Méndez під час пандемії COVID-19 застосовували інгібітори ароматази (передусім летрозол) у неoad'ювантному режимі у жінок з люмінальним Her2/neu-негативним РМЗ розміром >1 см. Контроль Ki-67 проводився через 4 тиж прийому препарату у пацієнок з початковим індексом Ki-67  $\geq 10\%$ , а клінічний контроль — за допомогою фізикальних обстежень та ультразвукових обстежень, в окремих випадках — МРТ молочних залоз. При зниженні показника Ki-67, зменшенні пухлини лікування продовжували до досягнення максимального зменшення розміру (зазвичай через 6–12 міс), після чого, як правило, виконували хірургічне втручання. Хімієтерапія залишалася варіантом вибору, якщо Ki-67 не знижувався, прогресування пухлини було доведене або коли було значне ураження пахової зони. В умовах надзвичайної епідеміологічної ситуації, коли лікарні були максимально переорієнтовані на надання невідкладної допомоги пацієнтам з COVID-19, такий підхід дав можливість безпечно відкласти операцію щодо РМЗ за допомогою системної терапії, яка також дозволяла уникнути мієлосупресії. Кращі результати авторами досягнуті у осіб з люмінальним А РМЗ, втім і у пацієнтів з люмінальним В РМЗ результати були майже такими ж [13].

Останніми роками проводяться клінічні дослідження неoad'ювантної ендокринної терапії поєднано із сучасними засобами, що можуть змінити уявлення про ефективність лікування. До таких препаратів належать насамперед інгібітори циклізалежних кіназ (палбоцикліб, абемацикліб, рибоцикліб), імунотерапевтичних засобів (авелумаб, дурвалумаб, ніволумаб). Вивчаються можливості застосування мультигенних тестів для скринінгу чутливості пухлини до ендокринотерапії (Oncotype DX, PAM50) [37].

Враховуючи, що здебільшого результати ендокринної та хімієтерапії мало відрізняються, виникає питання щодо якості життя пацієнтів під час лікування.

Більшість публікацій, присвячених вивченню якості життя пацієнтів, що лікуються або лікувалися з приводу РМЗ, присвячені дослідженню параметрів якості життя під час хімієтерапії, значно менше — гормонотерапії. Цікавим представляється порівняння якості життя як хворих, що отримують хімієтерапію, так і тих, хто отримує ендокринне лікування.

Група мексиканських вчених з Університету Короля Хуана Карлоса (Universidad Rey Juan Carlos) та Національного інституту наук про здоров'я та харчування ім. Сальвадора Зубірана (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán) опублікували результати дослідження, що проводилося з 2016 до 2019 р., в якому вивчили вплив лікування на фізичні симптоми, фізичну функціональність і стратегії подолання серед жінок, які отримували хіміє- та ендокринотерапію [51]. У дослідження залучено 139 пацієнок старше 18 років, які знали про хворобу, не мали серйозних відхилень психічного здоров'я та отримували лікування через I–III стадії РМЗ на різних етапах (як неoad'ювантно, так і ад'ювантно), 10 осіб з різних причин вибули з дослідження. Остаточні результати вивчені за даними 129 хворих, з яких 63 отримували хімієтерапію як основне лікування. У цій групі знаходилися 32 жінки (50,79%), які отримували променеви терапію як допоміжне лікування. Іншу групу становили 66 жінок, які отримували лише гормональну терапію. За со-

ціодемографічними даними, 99 жінок були мексиканками (76,74%), 62 були заміжні (48,1%), 73 мали вищу освіту (57,4%) і 75 — безробітні (58,14%). У 41 жінки виявлено захворювання на IA–IB стадіях (31,8%), 55 пацієнок мали ІІА–ІІВ стадії (42,6%) та 33 — ІІІА–ІІІВ стадії (25,6%). 81 хворій виконано різні варіанти мастектомії (62,7%), а 48 проведено органозберігаюче лікування (37,3%). Середній вік учасниць становив 52,91 року (SD=10,43), а середній час діагностики становив 22,23 доби (SD=10,32). Вибірка для участі складалася з жінок, яким нещодавно встановлено діагноз, і тих, у кого рак діагностовано давно (хто тільки отримував гормональну терапію). Загальну якість життя, фізичну функціональність і симптоматику оцінювали за допомогою адаптованої іспанської версії опитувальника Європейської організації з дослідження та лікування раку під назвою «Анкета якості життя» версія 3.0 (EORTC-QLQ-C30). Паралельно використана іспанська версія шкали психічної адаптації до раку (MAC), що містить 40 пунктів самооцінки та дозволяє виміряти 5 стратегій: бойовий дух, безпорадність, фаталізм, тривожну заклопотаність та уникнення. Також виміряно алекситимію за допомогою іспанської версії шкали алекситимії Торонто (TAS-20), яка дозволяє оцінити 3 фактори: труднощі в описі почуттів, ідентифікації почуттів і зовнішньоорієнтоване мислення.

Анкетування проводилося перед початком лікування та в кінці. Виявлені статистично значущі відмінності в шкалах QoL ( $p=0,039$ ) і рольового функціонування ( $p=0,016$ ) з нижчими балами у пацієнтів, які отримували хімієтерапію. Крім того, виявлені відмінності в субшкалах симптоматики втомі ( $p=0,043$ ) і нудоти ( $p=0,022$ ) з вищими показниками у хворих, що отримували хімієтерапію. Також серед осіб, що отримували хімієтерапію, виявлено значно вищі показники тривожної заклопотаності ( $p=0,039$ ) та значно вищі показники алекситимії ( $p < 0,05$ ). В обох групах значущі відхилення отримані за шкалою втомі, що впливали як на якість життя, так і на рольове функціонування.

М. Aldaak та співавт. досліджували якість життя 200 пацієнок, що лікувалися через I–III стадії РМЗ в Онкологічній лікарні Хартума (Khartoum Oncology Specialized Center), Судан, з листопада 2020 до березня 2021 р. Середній вік пацієнтів становив  $(50 \pm 11,7)$  року. 52,5% усіх жінок отримували традиційну хімієтерапію, тоді як 40,5 і 7% отримували гормональну та HER2-таргетну терапію відповідно. За шкалою QLQ-C30 загальний бал якості життя становив  $(53,2 \pm 1,9)$ , причому 54,0% хворих мали низький глобальний статус якості життя. За функціональною шкалою когнітивне функціонування було найвищим  $(80,7 \pm 1,8)$ . У шкалі симптомів QLQ-C30 найбільш тривожною проблемою були фінансові труднощі  $(63,7 \pm 2,9)$ . За шкалою QLQ-BR23 образ тіла відмічався гіршим функціонуванням  $(47,7 \pm 2,7)$ , причому 54,5% усіх пацієнок через це мали низьку якість життя. У шкалі симптомів QLQ-BR23 «засмучення через втрату волосся» було найбільш тривожним симптомом  $(62,1 \pm 3,3)$ , що стало основною причиною низької якості життя 68,6% усіх жінок. Показники загального стану здоров'я ( $p=0,000$ ), соціальної ( $p=0,000$ ), емоційної ( $p=0,002$ ) і рольової діяльності ( $p=0,000$ ) були значно вищими у хворих, які отримували HER2-цільову або гормональну терапію порівняно зі звичайною терапією. Рівень симптоматики був значно нижчим у пацієнок, які приймали HER2-таргетну або гормональну терапію ( $p=0,000$ ), ніж у жінок, що отримували традиційну терапію. Гормональна (відношення шансів (Odds ratio — OR) = 3,7,  $p=0,01$ ) і HER2-цільова терапія (OR=10,2,  $p=0,04$ ) були позитивними предикторами якості життя [52].

Разом з цим важливим фактором є віддалена якість життя після закінчення лікування раку. А.Р. Ferreira та співавт. з Франції у 2019 р. опублікували дослідження якості життя 4262 пацієнок через 2 роки після встановлення їм діагнозу онкопатології [53]. Для вивчення якості життя послуговувалися анкетною QLQ-C30/BR23 Європейської організації з дослідження та лікування раку (European Organization for Research and Treatment of Cancer), яка була використана в межах дослідження хронічної токсичності, пов'язаної з лікуванням пацієнтів з локалізованим раком CANTO [54]. 37,2% усіх

жінок знаходилися в періоді пременопаузи та 62,8% — постменопаузи; 81,9% отримали ендокринну терапію і 52,8% — хіміотерапію. У загальній когорті якість життя знизилася через 2 роки після встановлення діагнозу щодо багатьох функцій і симптомів; до винятків належали емоційна функція та перспективи на майбутнє, які з часом покращилися. Ендокринна терапія (значення тесту на взаємодію між лікуванням раку та часом ( $P_{int} = 0,004$ ), але не хіміотерапія ( $P_{int} = 0,924$ ), мали постійний негативний вплив на підсумкову оцінку результатів тестування (C30-SumSc). Крім того, ендокринна терапія негативно вплинула на роль і соціальну функцію, біль, безсоння, побічні ефекти системної терапії, симптоми з боку молочних залоз і подальше обмеження емоційної функції та майбутнє відновлення. Хоча хіміотерапія не вплинула на C30-SumSc через 2 роки, вона була пов'язана зі зниженням фізичної та когнітивної функцій, задишкою, фінансовими труднощами, зовнішнім виглядом тіла та симптомами з боку грудей. Автори виявили диференційний ефект лікування залежно від менопаузального статусу; у пацієнтів у період пременопаузи хіміотерапія, незважаючи лише на незначну тенденцію до погіршення C30-SumSc ( $P_{int} = 0,100$ ), частіше асоціювалася зі зниженням доменів якості життя, ніж ендокринна терапія, тоді як у пацієнток у період постменопаузи ендокринотерапія частіше асоціювалася зі зниженням якості життя, а саме за допомогою C30-SumSc ( $P_{int} = 0,004$ ). За висновками авторів дослідження, зниження якості життя зберігалось через 2 роки після встановлення діагнозу з різними траєкторіями внаслідок отриманого лікування, вони акцентують увагу на необхідності відповідального вибору ендокринної ад'ювантної терапії [53].

Загалом питання неoad'ювантної ендокринної терапії РМЗ сьогодні є досить актуальним. Наразі, за даними сайту *clinicaltrials.gov*, у світі проводяться 62 офіційно зареєстровані клінічні дослідження неoad'ювантної ендокринної лікування гормонозалежного РМЗ як із застосуванням моноагентів (інгібіторів ароматази, селективних інгібіторів естрогенових рецепторів тощо), так і в комбінації з інгібіторами циклінзалежних кіназ (палбоциклібом, абемациклібом, рибоциклібом, далпіциклібом), протипухлинними вакцинами (Mammaglobin-A DNA Vaccine), протидіабетичними засобами (метформіном), ROS1-інгібіторами (ентректинібом) тощо.

## ВИСНОВКИ

Неoad'ювантна терапія РМЗ є невід'ємною складовою лікування як на місцево-поширенні, так і на ранніх стадіях хвороби. Первинною основною ціллю її було насамперед створення умов для зменшення обсягу хірургічного втручання. Згодом відповідь на неoad'ювантне лікування стала важливим прогностичним фактором, а повна морфологічна відповідь вважається найкращим результатом протипухлинного впливу, що забезпечує найкращі результати як безрецидивної, так і загальної виживаності. Разом з тим хіміотерапевтичні засоби у більшості пацієнтів викликають ускладнення, часто серйозні, лікування яких потребує додаткових заходів та суттєво знижує якість життя пацієнтів. У сучасній онкологічній практиці все більшої популярності набуває проведення неoad'ювантної гормональної терапії, результати якої порівняні з результатами хіміотерапії, а іноді навіть кращі. При цьому ендокринна терапія значно менше впливає на якість життя, спектр її токсичності, зокрема фінансової, є значно сприятливішим, вкрай рідко трапляються серйозні негативні явища. Відповідно, якість життя пацієнтів несуттєво знижується, ніж під час хіміотерапії. Але у віддалений період після закінчення основного етапу лікування якість життя повністю не відновлюється ні після хіміотерапії, ні після ендокринної терапії. Асоційоване з ендокринною терапією зниження якості життя, можливо, пов'язане з її тривалістю в ад'ювантному режимі. Вивчення ефективності НАГТ РМЗ є актуальною темою сьогоднішньої онкологічної науки, яка активно вивчається завдяки клінічним дослідженням.

**Інформація щодо конфлікту інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- World Health Organization (2024). Breast cancer. Retrieved from [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer).
- Basic Information About Breast Cancer. Retrieved from [www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/index.htm#:~:text=Each%20year%20in%20the%20United,breast%20cancer%20than%20White%20women](http://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/index.htm#:~:text=Each%20year%20in%20the%20United,breast%20cancer%20than%20White%20women).
- Breast Cancer Statistics. Retrieved from [www.komen.org/breast-cancer/facts-statistics/breast-cancer-statistics](http://www.komen.org/breast-cancer/facts-statistics/breast-cancer-statistics).
- Statistics of Breast Cancer in India. Retrieved from [cytcare.com/blog/breast-cancer/statistics-of-breast-cancer/#:~:text=One%20in%20twenty%2Deight%20Indian,group%20\(1%20in%2060\)](http://cytcare.com/blog/breast-cancer/statistics-of-breast-cancer/#:~:text=One%20in%20twenty%2Deight%20Indian,group%20(1%20in%2060)).
- Malvia, S., Bagadi, S. A., Dubey, U. S., & Saxena, S. (2017). Epidemiology of breast cancer in Indian women. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 13(4), 289–295. doi: 10.1111/ajco.12661.
- Gogia, A., Deo, S. V. S., Sharma, D., & Mathur, S. (2020). Breast cancer: The Indian scenario. *Journal of Clinical Oncology*, 38, e12567–e12567. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e12567.
- Пак в Україні, 2020–2021 (2022). *Бюлетень національного канцер-реєстру України*, № 23. Відновлено з [www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_23/PDF/mol.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/mol.pdf).
- Пак в Україні, 2021–2022 (2023). *Бюлетень національного канцер-реєстру України*, № 24. Відновлено з [www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/PDF/64-mol.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/64-mol.pdf).
- Shien, T., & lwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 50(3), 225–229. doi: 10.1093/jco/hyz213.
- Завізон, В. Ф., Бондаренко, І. М., Прохач, А. В., Машталер, В. Є., Ловіненко, В. В., Ніколаєнко-Камишова, Т. П., & Хворостенко, Ю. М. (2021). *Онкологія*. Львів: Видавель Марченко Т. В., 480 с.
- Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., & Harbeck, N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159–182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- Sirico, M., Virga, A., Conte, V., Urbini, M., Ulivi, P., Gianni, C., & Schettini, F. (2023). Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology*, 181, 103900. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103900.
- Martí, C., & Sánchez-Méndez, J. I. (2020). Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast cancer treatment: a first-choice alternative in times of crisis such as the COVID-19 pandemic. *Ecancermedicalscience*, 14, 1027. doi: 10.3332/ecancer.2020.1027.
- Прохач, А. В., Эльхажж, М. Х., Бондаренко, І. Н., Завізон, В. Ф., & Гуртовой, В. А. (2016). Прогностическая ценность клинических, лабораторных и молекулярных предикторов в формировании персонализированных подходов к лечению рака молочной железы. *Morphologia*, 10(2), 53–60. doi: 10.26641/1997-9665.2016.2.53-60.
- Абрагам, Д., & Галлі, Д. А. (Ред.) (2021). *Клінічна онкологія. Посібник Бетезди (5-те вид.)*. Київ: ВСВ «Медицина», 926 с.
- Horváth, Z., Boér, K., Dank, M., Kahán, Z., Kocsis, J., Kövér, E., ... Rubovszky, G. (2020). Systemic treatment of breast cancer: professional guideline. *Magyar onkologia*, 64(4), 348–368.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 30(8), 1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
- Breast. Professionals / physician. Retrieved from [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
- Collins, P. M., Brennan, M. J., Elliott, J. A., Abd Elwahab, S., Barry, K., Sweeney, K., ... Kerin, M. J. (2021). Neoadjuvant chemotherapy for luminal breast cancer: Factors predictive of histopathologic response and oncologic outcome. *American journal of surgery*, 222(2), 368–376. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.11.053.
- Lobo-Cardoso, R., Magalhães, A. T., & Fougo, J. L. (2017). Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Porto Biomedical Journal*, 2(5), 170–173. doi: 10.1016/j.pbj.2017.03.007.
- Anampa, J., Makower, D., & Sparano, J. A. (2015). Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC medicine*, 13, 195. doi: 10.1186/s12916-015-0439-8.
- Adjuvant Therapy. *Journal of Cancer Research and Immuno-Oncology*. Retrieved from [www.longdom.org/peer-reviewed-journals/adjuvant-therapy-16006.html](http://www.longdom.org/peer-reviewed-journals/adjuvant-therapy-16006.html).
- DeVita, V. T., Jr, & Chu, E. (2008). A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643–8653. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
- Martin, M., Villar, A., Sole-Calvo, A., Gonzalez, R., Massuti, B., Lizon, J., ... Diaz-Rubio, E. (2003). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Annals of oncology*, 14(6), 833–842. doi: 10.1093/annonc/mdg260.
- De Lena, M., Varini, M., Zucali, R., Rovini, D., Viganotti, G., Valagussa, P., ... Bonadonna, G. (1981). Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer clinical trials*, 4(3), 229–236. Retrieved from: [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7026073/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7026073/).
- Lakhtakia, R. (2014). A Brief History of Breast Cancer. Part I: Surgical domination reinvented. *Sultan Qaboos University medical journal*, 14(2), e166–e169. Retrieved from [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790737](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790737).
- Базика, Д. А., Литвиненко, О. О. (стр.), Литвиненко, О. О. (мол.), & Антоненко, Ю. В. (2023). *Країї резекції молочної при органозберігаючих операціях з приводу раку молочної залози: метод. рек. Київ*. 27 с.
- Bonadonna, G., Veronesi, U., Brambilla, C., Ferrari, L., Luini, A., Greco, M., ... Rilke, F. (1990). Primary Chemotherapy To Avoid Mastectomy in Tumors With Diameters of Three Centimeters or More. *Journal of the National Cancer Institute*, 82(19), 1539–1545. doi: 10.1093/jnci/82.19.1539.
- Papadimitriou, K., Ardavanis, A., & Kountourakis, P. (2010). Neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer: Focus on chemotherapy and biological targeted treatments' armamentarium. *Journal of thoracic disease*, 2(3), 160–170. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.03.8.
- Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., Wieand, S., Robidoux, A., Margolese, R. G., ... 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. doi: 10.1200/JCO.1997.15.7.2483.
- Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J., & Fisher, B. (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National



Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 30, 96–102. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469.

32. Tuma, R. S., & Rabiya, S. (2005). NSABP B-27 Results Show Value of Neoadjuvant Therapy in Breast. *Cancer Oncology Times*, 27(8), 4. doi: 10.1097/01.COT.0000289968.74071.89.

33. Abdel-Razeq, H., Marei, L., Saadeh, S. S., Abdullelah, H., Abu-Nasser, M., Salam, M., ... Taqash, A. (2017). From clinical trials to clinical practice: outcome of NSABP-B27 neoadjuvant chemotherapy regimen for high-risk early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 165(3), 771–777. doi: 10.1007/s10549-017-4359-5.

34. NCCN Guidelines Version 5.2023. (2023). *Breast Cancer*. Retrieved from www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/breast.pdf.

35. Asaoka, M., Gandhi, S., Ishikawa, T., & Takabe, K. (2020). Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast cancer: basic and clinical research*, 14, 1178223420980377. doi: 10.1177/1178223420980377.

36. Gazet, J. C., Ford, H. T., Gray, R., McConkey, C., Sutcliffe, R., Quilliam, J., ... Coombes, R. C. (2001). Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer: Results of a randomised trial using formestane and methotrexate, mitozantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy. *Annals of oncology*, 12(5), 685–691. doi: 10.1023/a:101115107615.

37. Barchiesi, G., Mazzotta, M., Krasniqi, E., Pizzuti, L., Marinelli, D., Capomolla, E., ... Vici, P. (2020). Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3528. doi: 10.3390/ijms21103528.

38. Ellis, M. J., & Ma, C. (2007). Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast cancer research and treatment*, 105(1), 33–43. doi: 10.1007/s10549-007-9701-x.

39. Miller, W. R., Dixon, J. M., Cameron, D. A., & Anderson, T. J. (2001). Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 79(1–5), 103–107. doi: 10.1016/S0960-0760(01)00149-2.

40. Exemestane, Letrozole, or Anastrozole in Treating Postmenopausal Women Who Are Undergoing Surgery for Stage II or Stage III Breast Cancer. Retrieved from classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265759.

41. Hunt, K. K., Suman, V. J., Wingate, H. F., Leitch, A. M., Unzeitig, G., Boughey, J. C., ... Olson, J. (2023). Local-Regional Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy: Data from ACOSOG Z1031 (Alliance), a Randomized Phase 2 Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Clinical Stage 2 or 3 Breast Cancer. *Annals of surgical oncology*, 30(4), 2111–2118. doi: 10.1245/s10434-022-12972-5.

42. Смоланка, І. І., Іванкова, О. М., Ігнат, М. В., Лигирда, О. Ф., & Ляшенко, А. О. (2019). Неoadjuvant ендокринна терапія хворих на рак грудної залози пременопаузального віку. Огляд літератури та результати власних досліджень. *Клінічна онкологія*, 9, 3(35), 145–150. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.40.23213.

43. Hacking, S. M., & Wang, Y. (2022). Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *Journal of Clinical and Translational Pathology*, 2(2), 53–56. doi: 10.14218/JCTP.2022.00012.

44. Nielsen, T. O., Leung, S. C. Y., Rimm, D. L., Dodson, A., Acs, B., Badve, S., ... Hayes, D. F. (2021). Assessment of Ki-67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(7), 808–819. doi: 10.1093/jnci/djaa201.

45. Wilson, F. P. (2024). More Young Women Being Diagnosed With Breast Cancer Than Ever Before. *DISCLOSURES*, Jan 29. Retrieved from www.medscape.com/viewarticle/999928?ecid=WNL\_mdpls\_240202\_mscpediet\_honc\_et id6284649&uac=432123DN&sp=7&impID=6284649.

46. Masuda, N., Sagara, Y., Kinoshita, T., Iwata, H., Nakamura, S., Yanagita, Y., ... Noguchi, S. (2012). Neoadjuvant anastrozole vs tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): A double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 13(4), 345–352. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70373-4.

47. Kim, H. J., Noh, W. C., Lee, E. S., Jung, Y. S., Kim, L. S., Han, W., ... Ahn, S. H. (2020). Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. *Breast cancer research*, 22(1), 54. doi: 10.1186/s13058-020-01288-5.

48. Alba, E., Calvo, L., Albanell, J., De la Haba, J. R., Lanza, A., Arcusa, C., ... Lluch, A. (2012). Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of Oncology*, 23(12). doi: 10.1093/annonc/mds132.

49. Untch, M., Thomssen, C., Bauerfeind, I., Braun, M., Brucker, S. Y., Felberbaum, R., ... Harbeck, N. (2019). Primary Therapy of Early Breast Cancer: Evidence, Controversies, Consensus: Spectrum of Opinion of German Specialists on the 16<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference (Vienna 2019). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79(6), 591–604. doi: 10.1055/a-0897-6457.

50. Öztekin, S., Hooning, M. J., van Deuren, C. H. M., Dietvorst, A. H. P., Drooger, J. C., Kitzten, J. J. E. M., & Jager, A. (2024). The effect of (neo)adjuvant chemotherapy on long-term survival outcomes in patients with invasive lobular breast cancer treated with endocrine therapy: A retrospective cohort study. *Cancer*, 130(6), 927–935. doi: 10.1002/cncr.35125.

51. Hermoso, L. G., Furlong, L. V., Sánchez-Román, S., & Pérez, E. B. (2021). Does Treatment Impact on the Quality of Life in Breast Cancer Patients? A Comparative Study Between Treatments. *Researchgate*, 28(4), e13051. doi: 10.21203/rs.3.rs-224671/v1.

52. Aldaak, M., Suliman, H. M., Abd-Elgadir, E. E., & Abdoon, I. H. (2022). Impact of anticancer therapy on the quality of life of Sudanese patients with breast cancer at Khartoum oncology hospital. *BMC women's health*, 22(1), 448. doi: 10.1186/s12905-022-02041-0.

53. Ferreira, A. R., Di Meglio, A., Pistilli, B., Gbenou, A. S., El-Mouhebb, M., Dauchy, S., ... Vaz-Luis, I. (2019). Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Annals of oncology*, 30(11), 1784–1795. doi: 10.1093/annonc/mdz298.

54. Chronic Toxicities Related to Treatment in Patients With Localized Cancer (CAN-T0) (2023). ClinicalTrials.gov. Retrieved from clinicaltrials.gov/study/NCT01993498.

## Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer: history and modern views of the problem

V.F. Zvizjon, M.V. Artemenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Summary.** The purpose of the review was to study the history of neoadjuvant hormone therapy, its effectiveness in comparison

with neoadjuvant chemotherapy, and the possibility and safety of its use in patients with luminal B breast cancer. As can be seen from the analysis of 51 foreign sources (one of them an English-language textbook translated into Ukrainian) and 5 domestic publications, the history of adjuvant therapy for breast cancer dates back to 1958, when P. Carbone's team at the US National Cancer Institute began research in B-01, in which the effect of additional alkylating drug thiotepea in breast cancer was evaluated. M. De Lena has been studying the possibilities of chemotherapy in the preoperative mode since the 70's of the last century. In 1990, G. Bonadonna and his co-authors published the results of the first non-randomized clinical trial, which showed that 81% of women receiving neoadjuvant chemotherapy managed to perform organ-sparing surgeries. In 1988, B. Fisher began a clinical study of B18 with the participation of 1523 patients, 747 of whom received 4 courses of doxorubicin with cyclophosphamide before surgery, the rest received 4 courses of chemotherapy after surgery. Lumpectomy was performed in 67% of patients in the neoadjuvant treatment group versus 60% in the group without preoperative exposure. In both groups, patients older than 50 years continued tamoxifen treatment (in the neoadjuvant treatment group — after surgery). After organ-sparing operations, all patients received radiation therapy. One of the conclusions of the study, which still has its practical significance, indicates a significant increase in the chances of organ-preserving treatment as a result of neoadjuvant treatment. Subsequent studies of neoadjuvant chemotherapy have shown better treatment efficacy in hormone receptor-negative patients compared to hormone-dependent patients. In 2001, for the first time, J.C. Gazet and colleagues published the results of a study in which the overall response rate to neoadjuvant treatment in patients with hormone-dependent breast tumors was 60% in the MMM chemotherapy group, 58.3% in the goserelin group, and 58.3% in the formestane group — 35%. Further studies of neoadjuvant hormone therapy were conducted primarily in postmenopausal women with hormone-dependent cancer. They demonstrated almost the same effectiveness as chemotherapy, but with a significantly better toxicity profile, which allowed to preserve the quality of life of patients, or at least to minimize the impact of treatment on this indicator. At the same time, the possibilities of using organ-sparing surgery practically do not differ depending on the use of chemotherapy or endocrinotherapy. In the ACOSOG-Z1031 study, which was conducted from 2006 to 2019, the Ki-67 proliferation index was used for the first time as a prognostic primary marker of the effectiveness of endocrine therapy, which demonstrably responds to treatment already after 2 weeks of taking a hormonal drug. The results of the study, like all previous ones, indicate the importance of studying the response to treatment in predicting the further course of the disease and contribute to the choice of additional treatment. Today, a significant number of clinical studies of neoadjuvant endocrine therapy are being conducted in the world, both with the use of exclusively endocrine agents and in combination with modern drugs of targeted, immune, cytostatic action, antitumor vaccines, sugar-lowering drugs, etc. Studying the effectiveness of neoadjuvant hormone therapy for breast cancer is a topical topic of today's oncology science, which is actively studied through clinical research.

**Key words:** breast cancer; endocrine therapy; chemotherapy; development history; clinical research.

Адреса для листування:

Артемченко Марія Вікторівна

49044, Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9

Дніпровський державний медичний університет

E-mail: kafedraradonco@gmail.com

Correspondence:

Maria Artemenko

9 Volodymyr Vernadskyi str., Dnipro, 49044

Dnipro State Medical University

E-mail: kafedraradonco@gmail.com