

Л.І. Бізер
Р.В. Сенютович

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЗАРУБІЖНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

Ключові слова: рак грудної залози, неоад'ювантна хіміотерапія, прогноз.

Резюме. Представлений огляд зарубіжної літератури з проблем прогнозування ефективності неоад'ювантної хіміотерапії (НАХТ) раку грудної залози. Надійні та вірогідні методи прогнозування на сьогодні відсутні. Перспективними методами для прогнозування НАХТ є застосування УЗД, магнітно-ядерного резонансу та вивчення в пухлині факторів онкогенезу, факторів генетичного та мультифакторного ризику.

Вступ

На Україні місцево-поширений рак займає близько 40-50% всіх випадків раку грудної залози. Такі хворі отримують після верифікації діагнозу неоад'ювантну хіміотерапію (НАХТ), оперативне лікування та післяопераційну або ад'ювантну хіміотерапію.

НАХТ - невід'ємний стандарт лікування місцево-поширеного раку грудної залози (МПРГЗ) [3, 31, 40, 48]. Вибір хворих до проведення неоад'ювантної хіміотерапії ґрунтується сьогодні переважно на виборі максимально агресивних схем і не враховуються біологічні властивості пухлини. Найбільш ефективними схемами є ті, що включають в себе антрацикліновмістні цитостатики і таксани [3, 21, 43, 49].

Мета дослідження

Провести порівняльну оцінку значення різних методів, зокрема для місцево-поширеного раку грудної залози - фізикальні, мамографічні, ультразвукові і променевих зображень.

Незважаючи на те, що ефективність НАХТ чітко виявляється після першого курсу, сьогодні основні дослідження західних онкологів направлені на виявлення чинників прогнозу ефективності НАХТ до початку її проведення [1, 60, 24, 35, 38].

Із 520 робіт в Інтернеті з даного питання, більше 120 публікацій присвячені саме питанню прогнозування її ефективності.

Цей факт пов'язаний із наступними обставинами.

1. При виявленні неефективності НАХТ вона може бути замінена на неоад'ювантну променеву терапію. НАХТ не є унікальною та незамінною "панацеєю" лікування. В останніх роботах показано, що її ефективність відповідає ефективності ад'ювантної хіміотерапії (післяопераційної хіміотерапії) [45, 61]. Прогностичне значення НАХТ для загального виживання та тривалості безреци-

дивного періоду пов'язане зі ступенем регресії пухлини і "очищенням" від метастазів пахових лімфатичних вузлів [39, 34, 52, 66, 67].

Слід відмітити, що дані штамп-біопсії та дані гістологічного дослідження, які характеризують анатомічну будову і генетичні (біологічні) характеристики пухлин повністю співпадають [17], що відкриває шлях до прогнозування ефективності НАХТ мало інвазивними методами.

2. При виявленні залежності ефективності НАХТ від деяких чинників (наприклад, рівня гемоглобіну) можна проводити їх корекцію.

3. Важливо виявити фактори прогнозу ефективності окремих схем НАХТ. В останніх роботах показано, що за неефективності антрацикліновмістних схем НАХТ більш доцільними можуть виявитися менш токсичні та менш затратні схеми, наприклад, CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) [70].

Питання ці настільки важливі, що вони стали основою для проведення кількох міжнародних трайлів [45].

Обговорення результатів дослідження

Загально прийняті методи оцінки регресії (клінічні, УЗД, мамографія) не завжди відповідають рівню патологоанатомічної регресії. Більш чутливими є методики променевих зображень, що враховують функціональні зміни (функціональне КТ, динамічний магнітний резонанс, спектральна та позитронна емісійна томографія) [9, 51, 58].

"Золотим" стандартом при визначенні розмірів залишкової пухлини після НАХТ є вимірювання її в гістологічних препаратах. Вимірювання пухлини у щойно видаленому препараті має негативні наслідки: встановлення надмірних розмірів (25%), або менших розмірів (59%); співпадіння розмірів вимірювання спостерігалось тільки в 19% випадків [5].

Мамографія та фізикальне обстеження - найкращі неінвазивні методи оцінки регресії [65].

Однак повні кореляції між клінічним дослідженням, мамографією, УЗД, МРТ і "золотим стандартом" становили - 19%, 26%, 35% і 71% [73].

Розміри резидуальних пухлин після НАХТ помірно корелювали при вимірюванні фізикальним методом, УЗД і мамографією (коефіцієнт кореляції становив 0,42 - 0,42 - 0,41). Точність вимірювання в межах ± 1 см спостерігалася у 66% випадків при фізикальному дослідженні, 75% - УЗД, 70% - при мамографії [20].

Golshan et al. [27], порівняли акуратність вимірювання залишків пухлини після НАХТ з допомогою УЗД, мамографії та штамп - біопсії. Найбільш точним методом ідентифікації є мамографія (коефіцієнт кореляції 0,66). Комбінація всіх трьох методів дослідження призвела до зниження розмірів пухлини на 25% і збільшення розмірів пухлини > 1 см (over stager) - 10%.

Дифузна оптична спектроскопія (DOS) та дифузне оптичне зображення (DOI) являють собою неінвазивні методи дослідження і можуть бути використовуватися для кількісних оптичних характеристик тканини грудної залози. Попередником цих методів є діафаноскопія. Нові методики (DOS та DOI) дають можливість кількісної оцінки фізіологічного стану пухлини в процесі хіміотерапії [29].

Нормальна тканина грудної залози та пухлина відрізняються насиченням тканини діоксигемоглобіном ($p=0,005$), оксигемоглобіном ($p=0,002$), вмістом води та жирів [68].

Ці ж автори показали, що зміни в концентрації показника $t\text{CH}_0$ через 24 години після НАХТ є добрим індикатором ефективності НАХТ.

Shah et al. [62], досліджували зміни у хворих грудної залози з допомогою лазерного сканера (ZBS), дифузної оптичної спектроскопії (DOS) і магнітно-ядерного резонансу (МРТ). Після 4 курсів НАХТ доксорубіцином пухлина в середньому зменшилася з 21,3 до 13,7см, що супроводжувалося змінами загального вмісту гемоглобіну - з 41,6 до 23,4 після НАХТ. Метод виявився дуже чутливим.

Zhu et al. [74], показали, що оптична томографія і УЗД пухлини дозволяє діагностувати ранній розподіл гемоглобіну в нормальних і пухлинних клітинах. В процесі відмічено падіння концентрації гемоглобіну з 255,3 до 147,5 і 76,9 мікромоль/л.

Jagannathan et al. [28], застосовував в своїх дослідженнях позитронну магнітно-ядерну спектроскопію. Виявилось, що ефективність НАХТ повністю залежала від зменшення рівня холіну (TCh_0). Чутливість і специфічність визначення холіну в злоякісних пухлинах досить висока - 78% і 86%.

Cheung et al. [22], Meisamy et al. [46], стверджують, що магнітно-ядерний резонанс (МРТ)

дуже чітко визначає зменшення розмірів пухлини при НАХТ ($r=0,982$, $p<0,001$).

На основі цього методу не можна дійти висновку про повну морфологічну регресію пухлини.

Серед різних показників (гістограм) МРТ найбільш ефективним для прогнозування виявилися розміри та константа трансферу. Чутливість та специфічність цих показників після 1 курсу НАХТ становила 100% - 90% - 0,93 та 100% - 75% - 0,94 [50].

В інших проведених дослідженнях показані переваги 3 тридемерсійного магнітно-ядерного резонансу [2].

Особливе значення при МЯР набули зміни співвідношення жир-вода і показник води T_2 (Water T_2). Зменшення показника Water T_2 прогнозувало ефект НАХТ в 69% випадків (100% специфічність). Відсутність зменшення показника Water T_2 після НАХТ прогнозувало відсутність ефекту НАХТ в 50% випадків при 100% чутливості і було негативним показником прогнозу [42].

Нові методи оптичної томографії з УЗ-дослідженнями локалізації дозволяють виявити гетерогенний розподіл гемоглобіну в грудній залозі [74].

Кольорова доплерографія є першим етапом оцінки ефективності НАХТ. Додаткове контрастування (Levovist) збільшує чутливість цього методу, дає можливість кращої візуалізації судин, що є важливим показником біологічної активності пухлини [69].

Чутливість кольорової доплерографії для прогнозу повної ремісії становила 88,88%, а для прогнозу негативної ремісії 92,3% [63].

Ультразвукове дослідження високого розрішення мало ефективне у визначенні уражень пахвових лімфатичних вузлів після НАХТ.

Позитивний прогностичний рівень становив 83%, прогностично негативний рівень - 52% (відповідно дані для фізикального обстеження - 93% і 58%) [33].

Цілий ряд дослідників вивчали можливості прогнозування ефективності НАХТ на основі генного профілю пухлини [4, 52, 57]. Однак ці дослідження дали суперечливі результати.

Ayers et al. [6], досліджували генний профіль та повну регресію після НАХТ, що була отримана у 31% хворих. Визначено 74 генних маркерів. Вірогідність прогнозу становила 78%, причому 100% для повних регресій. Чутливість негативного прогнозу становила 43% і специфічність - 100%.

Було досліджено експресію 25 генів через 24 години після НАХТ (методом Clonnesch filter arrays). Загалом виявлено надмірну регуляцію двома генами - p21 (WAF1/CIP1) та MIC - 1.

Визначено можливість моніторингу експресії генів для оцінки фармакодинаміки цитостатиків. На основі генетичних досліджень можна виявити хворих з чутливими та реактивними пухлинами [47].

Значення факторів апоптозу в прогнозі НАХТ є перспективним напрямком досліджень.

Deissler et al. [25], зробили спробу визначити ефективність НАХТ залежно від мутації гена p53. найчастіше мутації вражали домен, що з'єднувався з молекулою ДНК та домен тетрамеризації. Відмічається стабілізація хвороби при наявності p53 дикого типу.

Pusztai et al. [55], вивчили експресію протеїнів BAG - 1 та Bcl - 2 в процесі НАХТ. Не знайдено впливу експресії BAG - 1 на ефективність цитостатичної терапії. Відсутність Bcl - 2 (антиапоптичного фактору) корелювала з повною морфологічною регресією (58% і 20%, $p=0,04$).

Bottini et al. [12], показали, що ступінь повної регресії (cCR) не залежала від рівня Bcl - 2 (гістохімічне визначення до початку НАХТ і в препаратах забраних під час операції).

Рівень експресії p53 у 10% клітин супроводжувався зменшенням повної регресії пухлини (0,4% і 27%). Особлива цінність цього показника при оцінці НАХТ епірубіцином. При p53+ відсутність регресії спостерігалася в 3%, при p53- відсоток становив 25,5%.

Повна регресія залежала від рівня gp - 170. При позитивному значенні гена множинної резистентності - 8%, негативному - 22% (при призначенні епірубіцину). При призначенні цитостатиків за схемою CMF таких закономірностей не виявлено (29% і 30%).

При мультिवаріантному аналізі різних чинників (рецептори, cerbB2/Ki67, bcl-2, gp-170) рівень p53 займав незалежну і вирішальну роль для визначення ступеня регресії.

Більш чутливим щодо прогнозу є виявлення поліморфізму в 72 кодоні гена p53.

При Pro/Pro варіантах тільки у 13% хворих спостерігали регресію на НАХТ, при варіантах Pro/Arg і Arg/Arg частота регресії (повних) становила 40% і 37,5% [72].

Активно досліджувались й інші елементи мітогенної дуги як фактори прогнозу ефективності НАХТ [11, 59].

Ендотелін-1 та відповідні рецептори (ETAR і ETBR) виявляють гіперекспресію при раку грудної залози і впливають на ріст пухлини.

При відсутності регресії пухлин ETAR + (позитивний результат) пухлини спостерігали у 50% хворих і ETAR - (негативний) - у 7,7% [71].

Автори вважають, що експресія ETAR пов'язана з резистентністю до хіміотерапії.

Berberoglu et al. [8], виявили тісні кореляції між ефективністю НАХТ і рівнем фактору некрозу пухлини α (TNF - α), підвищується у хворих з раком грудної залози ($15,9\pm 0,9$ pg/ml, контроль - $5,8\pm 1,7$ pg/ml). При повній та часткових ремісіях відмічалася значне зниження цього цитокіну ($p<0,0001$).

Спирним прогностичним фактором є естрогені та прогестеронові рецептори. Виявлено, що виживають хворі з повною ремісією після НАХТ (91% ф 73%, $p=0,02$). Особливо ця різниця помітна при ER - пухлинах (5 річне виживання - 90% і 52%). При ER + різниця невідповідна (93% і 79%). Хворі з ER - мали більшу частку повних ремісій після НАХТ [56].

Проліферативний маркер Ki - 67 єдиний метод прогнозу НАХТ різної інтенсивності антрацикліновими схемами [13].

Велике прогностичне значення має транскрипційний фактор NF Карра B/bcl-2. Повної патологічної ремісії не спостерігалася при NF Карра B позитивних в 4%, при bcl-2 позитивних - в 4%, при bcl-2 негативних - в 27%, при бах позитивних - в 6% і бах негативних - 58% [15].

Активіацію NF Карра B шляху вважають потенційним механізмом резистентності до цитостатиків [57].

Piper et al. [54], показали, що при повній регресії такі маркери як HER-2neu, ER, PR знижуються у 25,7% хворих.

Жінки, які мають HER-2neu негативні пухлини гірше реагують на НАХТ (51% і 75%) антрациклінами. Поєднання антрациклінів з таксолами нівелює цю різницю (81% і 78%).

Рівні ER, PR, p53, Ki-67 не корелює з рівнем регресії [38]. Ці дані підтверджують роботи Kariya et al. [30], які додатково показали, що кількість курсів НАХТ не збільшує ступеня регресії.

Voena-Canada et al. [7], досліджували прогностичне значення експресії Р-глікопротеїну, судинного ендотеліального фактору, фактору росту (VEGF), і щільності мікро судин (CD31) з одночасним фізикальним дослідженням ступеня регресії, мамографії, сцинтиграфії Tc - 99m-sestamiti. Чутливість цих трьох методів становила - 86,5% - 83,3% - 76,55. Не було виявлено яких не будь кореляцій в засвоєнні та виведенні ізотопу та рівнем Р-глікопротеїну, VEGF та CD31. В той же час Marshall et al. [44], встановив, що негативні МІВІ сканограми не впливають на резидуальні пухлини.

Ефективність НАХТ корелює із ступенем експресії Р-глікопротеїну, до початку НАХТ Р-глікопротеїн позитивний в 52% жінок, після НАХТ - в 73,5% [23].

Bottini et al. [12], переконливо довели, що при високих рівнях гемоглобіну ефективність НАХТ вища. Регресія при рівнях гемоглобіну вищих від 125 г/л і нижчих від цих показників становила 76% і 59,5% ($p < 0,05$), при рівнях гемоглобіну 130 г/л - 81,0% і 57,6% ($p < 0,002$). Рівень регресії корелював із порушеннями експресії Ki-67.

Beresford et al. [10], виявили високий рівень повних регресій після НАХТ за схемою CEF (циклофосфан, епірубіцин, 5-фторурацил). Він становив 24,5%. Середній рівень гемоглобіну склав у респондерів 133 г/л і 134 у переспондерів.

Показані зміни рівня сіалових кислот (TSA) у процесі проведення НАХТ. Рівень сіалових кислот у жінок хворих на рак становив $88,6 \pm 0,6$ mg/dl ($66,9 \pm 0,7$ - контрольна група). Після 3 циклів НАХТ рівень сіалових кислот знижувався при частковій ремісії до 73,8 mg/dl, при повній ремісії - 68,1 mg/dl. Визначено ступінь кореляції між ефективністю НАХТ та рівнем сіалових кислот ($p < 0,0001$) [19].

Висновки

На сьогоднішній день практично відсутні дані, за якими у кожного конкретного хворого в залежності від біологічних властивостей пухлини, показників спеціальних досліджень (УЗД, МРТ, маммографії і т.д.) можна прогнозувати ефективність НАХТ і вибрати найбільш раціональну схему її проведення.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжене вивчення зарубіжних та вітчизняних літературних джерел з питань НАХТ.

Література. 1. Abrial C., Bouchet-Mishellany F., Rael-fils I. et al. Neoadjuvant chemotherapy in women with large and locally advanced breast cancer: chemoresistance and prediction of response to drug therapy // Surgeon. - 2006. - Vol. 4, N 4. - P.211-219. 2. Akazawa K., Tamaki Y., Taguchi T. et al. Preoperative evaluation of residual tumor extent by three-dimensional magnetic resonance imaging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Breast Cancer. - 2006. - Vol. 12, N 2. - P. 130-137. 3. Amat S., Mouret-Reynier M.A., Penault-Llorca F. et al. Sequential addition of an anthracycline-based regimen to docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer // Clin. Breast Cancer. - 2006. - Vol. 7, N 3. - P. 262-269. 4. Andre F., Rouzier R., Pusztai L. et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol. 20, N 23. - P. 8331-8339. 5. Apple S.K., Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? // Breast Cancer. - 2006. - Vol/ 15, N 3. - P. 370-376. 6. Ayers M., Symmans W.F., Stec J. et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 15, N 22. - P. 2284-2293. 7. Baena-Canada J.M., Partida-Palma F., Palomo-Gonzalez M.J. et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy using breast scintigraphy in breast cancer // Med. Clin. (Barc). - 2005. - Vol. 5, N 16. - P. 601-605. 8. Berberoglu U., Yildirim E., Celen O. Serum levels of tumor necrosis factor alpha correlate with response to neoadjuvant chemotherapy in locally

advanced breast cancer // Int. J. Biol. Markers. - 2004. - Vol. 19, N 2. - P. 130-134. 9. Beresford M., Padhani A.R., Goh V. et al. Imaging breast cancer response during neoadjuvant systemic therapy // Expert Rev Anticancer Ther. - 2005. - Vol. 5, N 5. - P. 893-905. 10. Beresford M.J., Burcombe R., Ah-See M.L. et al. Pre-treatment haemoglobin levels and the prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Clin. Oncol. (R Coll Radiol). - 2006. - Vol. 18, N 6. - P. 453-458. 11. Beresford M.J., Burcombe R., Ah-See M.L. et al. Significance and problems in evaluations of pathological responses to neoadjuvant therapy for breast cancer // Breast Cancer. - 2006. - Vol. 13, N 3. - P. 254-259. 12. Bottini A., Berruti A., Bersiga A. et al. p53 but not bcl-2 immunostaining is predictive of poor clinical complete response to primary chemotherapy in breast cancer patients // Clin. Cancer Res. - 2000. - Vol. 6, N 7. - P. 2751-2758. 13. Bozzetti C., Musolino A., Camisa R. et al. Evaluation of HER-2/neu amplification and other biological markers as predictors of response to neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in primary breast cancer: the role of anthracycline dose intensity // Am J. Clin. Oncol. - 2006. - Vol. 29, N 2. - P. 171-177. 14. Brennan D.J., O'Brien S.L., Fagan A. et al. Application of DNA microarray technology in determining breast cancer prognosis and therapeutic response // Expert Opin. Biol. Ther. - 2005. - Vol. 5, N 8. - P. 1069-1083. 15. Buchholz T.A., Garg A.K., Chakravarti N. et al. The nuclear transcription factor kappaB/bcl-2 pathway correlates with pathologic complete response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy in human breast cancer // Clin. Cancer Res. - 2005. - Vol. 1, N 11. - P. 8398-8402. 16. Burcombe R., Wilson G.D., Dowsett M. et al. Epub 2006 Jun 21. Evaluation of Ki-67 proliferation and apoptotic index before, during and after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer // Breast Cancer Res. - 2006. - Vol. 8, N 3. - P. 31-39. 17. Burge C.N., Chang H.R., Apple S.K. et al. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? // Breast Cancer. - 2006. - Vol 15, N 2. - P. 167-172. 18. Buzdar A.U., Ibrahim N.K., Francis D. et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol.1, N 23. - P. 3676-3685. 19. Celen O., Yildirim E., Ozen N. et al. Predictive value of relative changes in serum total sialic acid level for response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast carcinoma // Neoplasma. - 2006. - Vol. 53, N 4. - P. 347-351. 20. Chaggar A.B., Middleton L.P., Sahin A.A. et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // Ann. Surg. - 2006. - Vol. 243, N 2. - P. 257-264. 21. Chen C., Orel S.G., Harris E. et al. Outcome after treatment of patients with mammographically occult, magnetic resonance imaging-detected breast cancer presenting with axillary lymphadenopathy // Clin. Breast Cancer. - 2006. - Vol.5, N 1. - P. 72-77. 22. Cheung Y.C., Chen S.C., Su M.Y. et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI // Breast Cancer Res. Treat. - 2003. - Vol. 78, N 1. - P. 51-58. 23. Chintamani S., Singh J.P., Mittal M.K. Role of p-glycoprotein expression in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer--a prospective clinical study // World J Surg. Oncol. - 2005. - Vol. 14, N 3. - P. 61. 24. Chuthapisith S., Eremin J.M., El-Sheemy M. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero // Cancer. - 2006. - Vol 15, N 107. - P. 1219-1226. Clin Cancer Res. 2005 Oct 15;11(20):7328-33. 25. Deissler H., Kafka A., Schuster E. et al. Spectrum of p53 mutations in biopsies from breast cancer patients selected for preoperative chemotherapy analysed by the functional yeast assay to predict therapeutic response // Oncol Rep. - 2004. - Vol. 11, N 6. - P. 1281-1286. 26. Gianni L., Zambetti M., Clark K. et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer // J Clin Oncol. - 2005. - Vol. 10, N 23. - P. 7265 - 7277. 27. Golshan M., Wiley E., Wolfman J. et al. Prediction of breast cancer size by ultrasound, mammography and core biopsy // Breast Cancer. - 2004. - Vol 13, N 4. - P. 265-271. 28. Jagannathan N.R., Kumar M., Seenu V. et al. Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton

MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // *Br J Cancer*. - 2001. - Vol 20, N 84. - P. 1016-1022. 29. *Jakubowski D.B., Cerussi A.E., Bevilacqua F.* et al. Monitoring neoadjuvant chemotherapy in breast cancer using quantitative diffuse optical spectroscopy: a case study // *J Biomed Opt.* - 2004. - Vol 9, N 1. - P. 230-238. 30. *Kariya S., Ogawa Y., Nishioka A.* et al. Relationship between hormonal receptors, HER-2, p53 protein, Bcl-2, and MIB-1 status and the antitumor effects of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in invasive breast cancer patients // *Radiat Med.* - 2005. - Vol. 23, N 3. - P. 189-194. 31. *Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A.* et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol 20, N 24. - P. 1940-1949. 32. *Kaufmann M., Rody A.* Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long? // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2006. - Vol 1, N 126. - P. 146-154. 33. *Klauber-Demore N., Kuzmiak C., Rager E.L.* et al. High-resolution axillary ultrasound is a poor prognostic test for determining pathologic lymph node status in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer // *Am J Surg.* - 2004. - Vol 188, N 4. - P. 386-389. 34. *Kuerer H.M., Singletary S.E.* Integration of neoadjuvant chemotherapy and surgery in the treatment of patients with breast carcinoma // *Breast Dis.* - 1998. - Vol 12. - P. 69-81. 35. *Kurosumi M.* The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone // *J Clin Oncol.* - 2006. - Vol 29. - P.156-159. 36. *Learn P.A., Yeh I.T., McNutt M.* et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol 20, N 23. - P. 2694-2702. 37. *Learn P.A., Yeh I.T., McNutt M.* et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma // *Cancer.* - 2005. - Vol. 1. N 103. - P. 2252-2260. 38. *Leyland-Jones B., Piccart-Gebhart M.J., Procter M.* et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 20, N 16. - P. 1659-1672. 39. *Machiavelli M.R., Romero A.O., Perez J.E.* et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma // *Cancer J. Sci. Am.* - 1998. - Vol. 4, N 2. - P. 125-131. 40. *Mamounas E.P.* NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions // *Clin Med Res.* - 2003. - Vol. 1, N 4. - P. 309-326. 41. *Mamounas E.P., Brown A., Anderson S.* et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 20, N 23. - P. 2694-2702. 42. *Manton D.J., Chaturvedi A., Hubbard A.* et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy // *Br J Cancer.* - 2006. - Vol. 22, N 94. - P. 1544. 43. *Maraz R., Boross G., Svebis M* et al. Response rates following neoadjuvant chemotherapy and breast preserving treatment in patients with locally advanced breast cancer // *Magy Seb.* - 2005. - Vol. 58, N 4. - P. 225-232. 44. *Marshall C., Eremin J., El-Sheemy M.* et al. Monitoring the response of large (>3 cm) and locally advanced (T3-4, N0-2) breast cancer to neoadjuvant chemotherapy using (99m)Tc-Sestamibi uptake // *Nucl Med Commun.* - 2005. - Vol. 26, N 1. - P. 9-15. 45. *Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P.* Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* - 2005. - Vol. 2, N 97. - P. 188-194. 46. *Meisamy S., Bolan P.J., Baker E.H.* et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy-a pilot study at 4 T // *Radiology.* - 2004. - Vol. 233, N 2. - P. 424-231. 47. *Modlich O., Prisack H.B., Munnes M.* et al. Immediate gene expression changes after the first course of neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer disease // *Clin Cancer Res.* - 2004. - Vol. 1, N 10. - P. 6418-6431. 48. *Mouret-Reynier M.A., Amat S., Abrial C.* et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* - 2005. - Vol. 94, No 3. - P. 255-263. 49. *Noguchi S., Tamaki Y., Taguchi T.* et al. Preoperative evaluation of residual tumor extent by three-dimensional magnetic resonance imaging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Breast J.* - 2006. - Vol. 12, N 2. - P. 130-137. 50. *Padhani A.R., Hayes C., Assersohn L.* et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results // *Radiology.* - 2006. - Vol. 239, N 2. - P361-374. 51. *Pickles M.D., Lowry M., Manton D.J.* et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat.* - 2005. - Vol. 91, N 1. - P. 1-10. 52. *Pierga J.Y., Mouret E., Dieras V.* et al. Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer // *Br. J. Cancer.* - 2000. - Vol 83, N 11. - P. 1480-1487. 53. *Pierga J.Y., Reis-Filho J.S., Westbury C.* et al. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer // *J. Clin. Pathol.* - 2006. - Vol. 59, N 3. - P. 225-231. 54. *Piper G.L., Patel N.A., Patel J.A.* et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status // *Am Surg.* - 2004. - Vol. 70, N 12. - P. 1103-1106. 55. *Pusztai L., Krishnamurti S., Perez Cardona J.* et al. Expression of BAG-1 and Bcl-2 proteins before and after neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer // *Cancer Invest.* - 2004. - Vol. 22, N 2. - P. 248-256. 56. *Ring A.E., Smith I.E., Ashley S.* et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer // *Br J Cancer.* - 2004. - Vol. 13, N 91. - P. 2012-2017. 57. *Rody A., Kaufmann M.* et al. Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long? // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2006. - Vol. 1, N 126. - P. 146-154. 58. *Rousseau D.Jr., McNutt M., Chisholm G.B.* et al. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma // *Cancer.* - 2006. - Vol. 1, N 11. - P. 2252-2260. 59. *Rouzter R., Pusztai L., Delaloge S.* et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 20, N 23. - P. 8331-8339. 60. *Schott A.F., Roubidoux M.A., Helvie M.A.* et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat.* - 2005. - Vol. 92, N 3. - P. 231-238. 61. *Schwartz G.* Neoadjuvant induction chemotherapy // *Minerva Ginecol.* - 2005. - Vol. 57, N 3. - P. 327-348. 62. *Schwartz G.* Neoadjuvant induction chemotherapy // *Minerva Ginecol.* - 2005. - Vol. 57, N 3. - P. 327-348. 63. *Shah N., Gibbs J.* Combined diffuse optical spectroscopy and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for monitoring breast cancer neoadjuvant chemotherapy: a case study // *J Biomed Opt.* - 2005. - Vol. 10, N 5. - P. 501-509. 64. *Singh S., Pradhan S., Shukla R.C.* et al. Color Doppler ultrasound as an objective assessment tool for chemotherapeutic response in advanced breast cancer // *Breast Cancer.* - 2005. - Vol. 12, N 1. - P. 45-51. 65. *Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R.* et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol. 1, N 23. - P. 5108-5116. 66. *Sperber F., Weinstein Y., Sarid D.* et al. Preoperative clinical, mammographic and sonographic assessment of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2006. - Vol.8, N 5. - P. 342-346. 67. *Suzuki E., Tio M.* Neoadjuvant Chemotherapy in breast cancer // *Nippon Rinsho.* - 2006. - Vol. 64, N 3. - P. 536-539. 68. *Tham Y.L., Gomez L.F., Mohsin S.* et al. Clinical response to neoadjuvant docetaxel predicts improved outcome in patients with large locally advanced breast cancers // *Breast Cancer Res Treat.* - 2005. - Vol. 94, N 3. - P. 279-284. 69. *Tromberg B.J., Shah N., Gibbs J.* et al. Neoadjuvant chemotherapy and nonaccurately determine tumor size has important implications for the use of non-surgical ablation // *Biomed Opt.* - 2005. - Vol 10, N 5. - P. 501-503. 70. *Valone P., D'Angelo R., Filice S.* et al. Color-doppler using contrast medium in evaluating the response to neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast carcinoma // *Anticancer Res.* - 2005. - Vol. 25, N 1B. - P. 595-599. 71. *Wenzel C., Locker G.J., Bartsch R.* et al. Preoperative second-line chemotherapy induces objective responses in primary breast cancer // *Wien Klin Wochenschr.* - 2005. - Vol. 117, N 1-2. - P. 48-52. 72. *Wulfcng P., Tio J., Kersting C.* et al. Expression of endothelin-A-receptor predicts unfavourable response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // *Br. J.*

Cancer. - 2004. - Vol. 2, N 91. - P. 434-440. 73. *Xu Y., Yao L., Ouyang T. et al.* p53 Codon 72 polymorphism predicts the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer // Clin. Cancer Res. - 2005. - Vol. 15, N 11. - P. 7328-7333. 74. *Yeh E., Slanez P., Kopans D.B. et al.* Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer // AJR Am. J. Roentgenol. - 2005. - Vol. 184, N 3. - P.868-877. 75. *Zhu Q., Kurtzma S.H., Hegde P. et al.* Utilizing optical tomography with ultrasound localization to image heterogeneous hemoglobin distribution in large breast cancers // Neoplasia. - 2005. - Vol. 7, N 3. - P. 263-270.

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА
ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ)**

Л.І. Бизер, Р.В. Сениутович

Резюме. Представлен обзор зарубежной литературы о проблемах прогнозирования эффективности неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) рака грудной железы. Надежные и достоверные методы прогнозирования на сегодняшний день отсутствуют. Перспективные методы для прогнозирования

НАХТ - использование УЗД, магнитно-ядерного резонанса и изучение в опухоли факторов онкогенеза, факторов генетического та мультифакторного риска.

Ключевые слова: рак грудной железы, неoadьювантная химиотерапия, прогноз.

**THE PROGNOSTICATING EFFICACY OF
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST
CANCER (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)**

L.I. Bizer, R.V. Seniutovych

Abstract. The review of foreign literature pertaining to problem of prognosticating of efficacy of neoadjuvant chemotherapy NACT of breast cancer is presented. Reliable and trustworthy prognostication are absent nowadays methods. Perspective methods for NACT prognostication are the use ultrasound diagnostic, magnetic-nuclear resonance studing of tumoral oncogenetic factors, genetic and multifactor risk.

Key words: breast cancer, prognosis, neoadjuvant chemotherapy.

Bukovinian state medical university (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №2. -P.80-85.

Надійшла до редакції 25.05.2007

Рецензент - доц. І.С. Давиденко