

УДК 618.19-006.6-085

О. О. Литвиненко¹✉, О. О. Литвиненко², В. О. Дем'янов¹, К. В. Баранніков³

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», вул. Здановської Юлії, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

ВПЛИВ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ НА РОЗМІРИ І РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ ТА ПОКАЗНИКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета: оцінити вплив неоад'ювантної хіміотерапії на розмір, розповсюдженість пухлинного процесу та показники проліферативної активності у хворих на рак молочної залози, які постраждали від аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи. Обстежено 96 хворих на рак молочної залози (РМЗ), які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС. Використовували клінічні, рентгенологічні, інструментальні, морфологічні, імуногістохімічні методи дослідження.

Результати та висновки. До проведення неоад'ювантної цитостатичної терапії критерії T0, Tis, T1 не діагностовано у жодної хворої. В результаті проведення лікування повна клінічна і морфологічна регресія пухлини встановлена у 16,7 % пацієнтів. Пониження критеріїв стадіювання після неоад'ювантної хіміотерапії (НХТ) діагностовано у 60,4 % хворих. Аналіз хворих на РМЗ за стадіями групування до та після проведення НХТ показав, що хворих, які відносились до I стадії, зовсім не було в дослідженні до початку лікування. Після неоад'ювантної терапії у 29,2 % жінок пухлини в молочної залозі за своїми критеріями відносились до стадії I. Розпочали лікування зі стадією II A тільки 2,1 % жінок. Після проведеної НХТ розповсюдженість первинної пухлини відповідала критеріям стадії II A у 20,8 % хворих. Зі стадією II B розпочали лікування 53,1 % пацієнтів, а після неоад'ювантної терапії дана стадія була у 14,6 % хворих. Стадія III A до лікування встановлена у 22,9 % хворих, після терапії кількість пацієнтів із вказаною стадією зменшилась до 14,6 % пацієнтів. Зі стадією III B розпочали лікування 14,6 % жінок, після лікування до даної стадії віднесено тільки 3,1 % хворих. Стадія III C на початку лікування була у 6,2 % пацієнтів, після проведення НХТ хворі з критеріями, які відносяться до вказаної стадії, не виявлені. До стадії IV, як до НХТ, так і після відносились 1,04 % хворих. Зниження показників Ki-67 під дією НХТ відмічено у 76 % хворих, ще у 16,7 % пацієнтів відмічена повна клінічна і патоморфологічна регресія пухлини. Таким чином, за даними значень проліферативної активності позитивна динаміка на проведення неоад'ювантної цитостатичної хіміотерапії зафіксована у 92,7 % хворих.

Ключові слова: рак молочної залози; неоад'ювантна хіміотерапія; відповідь пухлини на лікування; проліферативна активність; ступінь розповсюдженості.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 480–500. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-480-500

✉ Литвиненко Олександр Олександрович, e-mail: litvinenko_san@ukr.net

O. O. Lytvynenko¹✉, O. O. Lytvynenko², V. O. Demianov¹, K. V. Barannikov³

¹State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

²State Non-profit Institution «National Cancer Institute», 33/43 Zdanovska Julia St., Kyiv, 03022, Ukraine

³Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, 9 Dorohozhytska St., Kyiv, 04112, Ukraine

INFLUENCE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY ON THE SIZE AND SPREAD OF THE TUMORAL PROCESS AND INDICATORS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY IN BREAST CANCER PATIENTS WHO SUFFERED FROM THE CHRONICLE NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT

Objective. To assess the impact of neoadjuvant chemotherapy on the size and spread of the tumor process and indicators of proliferative activity in breast cancer patients who suffered from the Chornobyl accident.

Materials and methods. The 96 patients with breast cancer (BC) who were exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident were examined. Clinical, radiological, instrumental, morphological, and immunohistochemical research methods were used.

Results and conclusions. Before neoadjuvant cytostatic therapy, criteria T0, Tis, T1 was not diagnosed in any patient. As a result of treatment, complete clinical and morphological regression of the tumor was established in 16.7 % of patients. A decrease in staging criteria after neoadjuvant chemotherapy (NCT) was diagnosed in 60.4 % of patients. Analysis of patients with breast cancer by stage grouping before and after NCT showed that there were no patients at all in the study before the start of treatment. After neoadjuvant therapy, in 29.2 % of women, tumors in the breast gland were classified as stage I by their criteria. Only 2.1 % of women started treatment with stage II A. After NCT, the prevalence of the primary tumor met the criteria for stage II A in 20.8 % of patients. 53.1 % of patients started treatment with stage II B, and after neoadjuvant therapy, this stage was in 14.6 % of patients. Stage III A was detected in 22.9 % of patients before treatment, after therapy the number of patients with this stage decreased to 14.6 % of patients. 14.6 % of women started treatment with stage III B, after treatment only 3.1 % of patients were classified as this stage. Stage III C was detected in 6.2 % of patients at the beginning of treatment, after NCT, no patients with criteria related to this stage were identified. Stage IV was detected in 1.04 % of patients, both before and after NCT. A decrease in Ki-67 values under the influence of NCT was observed in 76 % of patients, and in another 16.7 % of patients complete clinical and pathomorphological regression of the tumor was observed. Thus, according to the values of proliferative activity, positive dynamics for neoadjuvant cytostatic chemotherapy was recorded in 92.7 % of patients.

Key words: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; tumor response to treatment; proliferative activity; extent of spread.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:480-500. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-480-500

ВСТУП

Неoad'ювантна хіміотерапія (НХТ), яка використовувалась спочатку при місцево поширених формах раку молочної залози (РМЗ), все частіше застосовується у хворих з операбельними пухлинами. Зменшення розмірів первинної пухлини дає можливість значно збільшити частоту виконання органозберігаючих хірургічних втручань [1–3]. Ще у дослідженнях 1980-х років було продемонстровано, що у випадках коли вдавалось досягти повної патоморфологічної

INTRODUCTION

Neoadjuvant chemotherapy (NCT), which was initially used for locally advanced breast cancer (BC), is increasingly being used in patients with operable tumors. Reducing the size of the primary tumor allows for a significant increase in the frequency of organsparing surgery [1–3]. Even in studies in the 1980s demonstrated that when complete pathomorphological regression was achieved after NCT, there was a significant improvement in

✉ Oleksandr O. Lytvynenko, e-mail: litvinenko_san@ukr.net

регресії після НХТ, відмічалось суттєве покращення віддалених результатів порівняно з історичним контролем [4]. Патоморфологічна повна відповідь часто використовується як сурогатна кінцева точка для оцінки ефективності НХТ, а також вважається суттєвим прогностичним показником довгострокових клінічних результатів, в тому числі безрецидивного і загального виживання [5, 6].

Незважаючи на досягнення в методах оцінки клінічної візуалізації, золотим стандартом оцінки ефективності неoad'ювантної хіміотерапії РМЗ залишається мікроскопічне дослідження. Патоморфологічна оцінка НХТ РМЗ базується на мікроскопічних змінах у післяопераційному матеріалі пухлини і може бути виконана тільки після резекції зразка тканини [7, 8]. Повна патоморфологічна відповідь (pCR) може бути використана як альтернативна прогностична кінцева точка при вивченні неoad'ювантного лікування РМЗ. Досягнення pCR необхідне у пацієнтів з РМЗ для коригування плану наступного ад'ювантного лікування [9, 10].

Неoad'ювантний лікувальний підхід є невід'ємною частиною сучасної стратегії лікування РМЗ. В останні роки у світі накопичується досвід проведення передопераційної хіміотерапії при РМЗ $T_{1-3}N_{0-1}$ стадіях, спочатку в межах великих рандомізованих досліджень, а потім і в клінічній практиці [11–13]. Головною метою неoad'ювантної хіміотерапії на сьогодні є: досягнення резектабельності і можливості виконання органозберігаючих оперативних втручань, покращення віддалених результатів лікування (без рецидивного і загального виживання), визначення чутливості пухлини до цитостатичної терапії [14, 15]. Для раннього і місцево поширеного РМЗ дуже важливу роль відіграє лікування, своєчасно і повноцінно проведене на 1-му етапі. Проведення передопераційної системної терапії, в тому числі і при первинно операбельних стадіях, має важливі стратегічні переваги, а тісний симбіоз ефективних цитостатичних режимів і сучасних хірургічних технологій лежить в основі сучасного персоніфікованого підходу в лікуванні РМЗ [14, 16, 17].

Ki-67 – ядерний білок, що експресується у фазах G_1 , S та G_2 клітинного циклу, але не в фазі спокою G_0 , і є одним із маркерів проліферації при багатьох видах раку [18]. Висока експресія Ki-67 в клітинах пухлини пов'язана з розвитком пухлини, з більш високим ступенем злоякісності і більш низьким виживанням при РМЗ. Оскільки Ki-67 відображає біологію пухлини та активність її розвитку, то оцінку Ki-67 можливо використовувати для оцінки відповіді пухлини на тера-

long-term outcomes compared with historical controls [4]. Pathomorphological complete response is often used as a surrogate endpoint to assess the efficacy of NCT and is also considered a significant predictor of long-term clinical outcomes, including relapse-free and overall survival [5, 6].

Despite advances in clinical imaging, microscopic examination remains the gold standard for assessing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Pathomorphological assessment of NCT for breast cancer is based on microscopic variables in postoperative tumor material and can only be performed after resection of a tissue sample [7, 8]. Pathomorphological complete response (PCR) can be used as an alternative prognostic endpoint in the study of neoadjuvant treatment for breast cancer. Achieving PCR is essential in patients with breast cancer to adjust the plan for subsequent adjuvant treatment [9, 10].

Neoadjuvant treatment approach is an integral part of the modern strategy of treatment of breast cancer. In recent years, the world has accumulated experience in conducting preoperative chemotherapy for breast cancer $T_{1-3}N_{0-1}$ stages, first within the framework of large randomized studies, and then in clinical practice [11–13]. The main goal of neoadjuvant chemotherapy today is: achieving resectability and the possibility of performing organ-preserving surgical interventions, improving long-term treatment results (no relapse and overall survival), determining the sensitivity of the tumor to cytostatic therapy [14, 15]. For early and locally advanced breast cancer, treatment, timely and fully performed at the 1st stage, plays a very important role. Preoperative systemic therapy, including in initially operable stages, has important strategic advantages, and the close symbiosis of effective cytostatic regimens and modern surgical technologies underlies the modern personalized approach to the treatment of breast cancer [14, 16, 17].

Ki-67 is a nuclear protein expressed in the G_1 , S, and G_2 phases of the cell cycle, but not in the resting G_0 phase, and is a marker of proliferation in many cancers [18]. High expression of Ki-67 in tumor cells is associated with tumor progression, higher malignancy, and poorer survival in breast cancer. Since Ki-67 reflects tumor biology and tumor growth activity, Ki-67 can be used to assess tumor response to therapy [19, 20]. Ki-67 values after neoadjuvant therapy are an established inde-

пію [19, 20]. Значення Ki-67 після неoad'ювантної терапії представляють собою визнаний незалежний прогностичний маркер в якості індексу залишкового проліферативного навантаження [21, 22]. Не так давно була висловлена думка, що індекс залишкового проліферативного навантаження раку може надавати значну прогностичну інформацію у пацієнтів, котрі перенесли НХТ [23]. Дійсно, деякі автори повідомляють, що за показниками Ki-67 після НХТ можна незалежно передбачати довгострокове виживання у пацієнтів, які не досягли pCR, таким чином Ki-67 представляє собою сурогатний маркер ефективності НХТ [24, 25]. НХТ, як невід'ємна частина лікування РМЗ, все ще знаходиться на стадії безперервної розробки [26]. В цілому НХТ покращує результати лікування РМЗ, у хворих які перенесли хірургічне лікування [27, 28]. Вважається, що поєднання НХТ з традиційними методами лікування, надає значні переваги для покращення показників перебігу захворювання і відкриває нові напрямки в дослідженнях [29]. Досягнення повного регресу пухлини, може стати реальною метою при сучасних режимах неoad'ювантної терапії, тому кількість прихильників неoad'ювантного підходу при агресивних варіантах раннього РМЗ невинно зростає в усьому світі. Зміни сценарію лікування первинно операбельного і місцево розповсюдженого РМЗ в когорті хворих які постраждали від аварії на ЧАЕС, недостатньо вивчені, а безпосередні онкологічні результати сучасного неoad'ювантного підходу не представлені на клінічному матеріалі, що робить проведення даного дослідження актуальним.

МЕТА

Оцінити вплив неoad'ювантної хіміотерапії на розміри і розповсюдженість пухлинного процесу та показники проліферативної активності у хворих на рак молочної залози, які постраждали від аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 96 пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями молочної залози (МЗ) віком від 32 до 75 років. Мамографічне дослідження виконували у двох проєкціях; краніокаудальній прямій і косій боковій. Дослідження проводили з обох боків, незалежно від локалізації підозрілого вогнища, з метою своєчасної діагностики новоутворень з клінічно безсимптомним перебігом з протилежного боку. Мамографічне дослідження виконували за допомогою мамографів Senoqraphe 700T і 800Tsm (фірма GE Medical Systems). Ехографічне дослідження структури МЗ

pendent prognostic marker as an index of residual proliferative burden [21, 22]. It has recently been suggested that the index of residual proliferative burden of cancer may provide significant prognostic information in patients who have undergone NCT [23]. Indeed, some authors have reported that Ki-67 after NCT is able to independently predict long-term survival in patients who have not achieved a pCR, thus representing a surrogate marker of NCT efficacy [24, 25]. NCT, as an integral part of the treatment of breast cancer, is still in the stage of continuous development [26]. In general, NCT improves the results of breast cancer treatment in patients who have undergone surgical treatment [27, 28]. It is believed that the combination of NCT with traditional treatment methods provides significant advantages for improving the course of the disease and opens new directions in research [29]. Achieving complete tumor regression may become a realistic goal with modern neoadjuvant therapy regimens, therefore the number of supporters of the neoadjuvant approach in aggressive variants of early breast cancer is constantly increasing worldwide. Changes in the treatment scenario for primary operable and locally advanced breast cancer in the cohort of patients affected by the Chernobyl accident have not been sufficiently studied, and the direct oncological results of the modern neoadjuvant approach are not presented in clinical material, which makes this study relevant.

OBJECTIVE

To assess the impact of neoadjuvant chemotherapy on the size and spread of the tumor process and indicators of proliferative activity in breast cancer patients who suffered from the Chernobyl accident.

MATERIALS AND METHODS

96 patients with malignant tumors of mammary gland (MG) aged 32 to 75 years were examined. Mammographic examination was performed in two projections; craniocaudal direct and oblique lateral. The examination was performed on both sides, regardless of the localization of the suspicious lesion, in order to timely diagnose neoplasms with a clinically asymptomatic course on the opposite side. Mammographic examination was performed using Senoqraphe 700T and 800Tsm mammographs (GE Medical Systems).

проводили на УЗ-апаратах Nemio XG SSA-580 (фірма Toshiba Medical Systems corporation) лінійними датчиками з частотою 10 МГц. Комп'ютерну томографію виконували на мультidetекторному комп'ютерному томографі 64КТ «LightSpeed VCT» (фірма General Electric). Магнітно-резонансну томографію виконували на магнітно-резонансному томографі Magnetom Vison Plus 1,5T (фірма Siemens). Кінцевий діагноз при вузлових утвореннях МЗ встановлювали після морфологічного дослідження біоптатів. В основному виконували тонкоголкову трепанобіопсію.

Для трепанобіопсії застосовували спеціальні голки в комплексі з біопсійним пістолетом системи «Magnum», що дає можливість отримати стовпчик тканини, достатній як для гістологічного дослідження, так і для визначення рецепторів естрогенів, прогестерону, а також імуногістохімічного визначення рівня експресії Her-2/neu. Під час даної процедури намагались декілька стовпчиків тканини взяти з різних ділянок новоутворення, як це рекомендується в літературі, що значно покращує якість морфологічної діагностики та імуногістохімічного аналізу.

Класифікацію пухлин в МЗ проводили за міжнародною класифікацією з методами оцінки категорій TNM, котра застосовується тільки для РМЗ з гістологічним підтвердженням діагнозу. Анатомічну зону, де розвивалась пухлина, фіксували, але не враховували при класифікації. В умовах одночасного розвитку декількох пухлин в одній МЗ категорія Т визначалась за найбільшою. Пухлини, що виникали одночасно в обох МЗ класифікувались окремо. При оцінці TNM використовували наступні методи: Т (tumor) – фізикальний огляд та методи візуалізації, включаючи маммографію; N (nodulus) – фізикальний огляд та методи візуалізації; М (metastasis) – фізикальний огляд і методи візуалізації. Групування за стадіями становить: стадія 0 – Tis, N₀, M₀; стадія I – T₁, N₀, M₀; стадія II A – T₀, N₁, M₀; T₁, N₁, M₀; T₂, N₀, M₀; стадія II B – T₂, N₁, M₀; T₃, N₀, M₀; стадія III A – T₀, N₂, M₀; T₁, N₂, M₀; T₂, N₂, M₀; T₃, N₁₋₂, M₀; стадія III B – T₄, N₀, M₀; T₄, N₁, M₀; стадія III C – будь-яке Т, N₃, M₀; стадія IV – будь-яке Т, будь-яке N, M₁.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення змін проліферативної активності пухлинних клітин в результаті проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії проведено шляхом аналізу результатів лікування у 96 хворих на РМЗ з

Ultrasound examination of the MG structure was performed on Nemio XG SSA-580 ultrasound machines (Toshiba Medical Systems corporation) with linear sensors with a frequency of 10 MHz. Computed tomography was performed on a multidetector 64CT computed tomography scanner «LightSpeed VCT» (General Electric). Magnetic resonance imaging was performed on a Magnetom Vison Plus 1.5T magnetic resonance imaging scanner (Siemens). The final diagnosis of nodular lesions of the MF was established after morphological examination of biopsies. Fine-needle trephine biopsy was mainly performed.

For trepanobiopsy, special needles were used in combination with a biopsy gun of the «Magnum» system, which makes it possible to obtain a tissue column sufficient for both histological examination and for determination of estrogen and progesterone receptors, as well as immunohistochemical determination of the level of Her-2/neu expression. During this procedure, several tissue columns were attempted to be taken from different areas of the neoplasm, as recommended in the literature, which significantly improves the quality of morphological diagnostics and immunohistochemical analysis.

Tumors in the MG were classified according to the international classification with methods for assessing the TNM categories, which is used only for breast cancer with histological confirmation of the diagnosis. The anatomical zone where the tumor developed was recorded, but was not taken into account in the classification. In conditions of simultaneous development of several tumors in one MG, the T category was determined by the largest. Tumors that arose simultaneously in both MG were classified separately. The following methods were used in the TNM assessment: Т (tumor) – physical examination and imaging methods, including mammography; N (nodulus) – physical examination and imaging methods; М (metastasis) – physical examination and imaging methods. The grouping by stages is: stage 0 – Tis, N₀, M₀; stage I – T₁, N₀, M₀; stage II A – T₀, N₁, M₀; T₁, N₁, M₀; T₂, N₀, M₀; stage II B – T₂, N₁, M₀; T₃, N₀, M₀; stage III A – T₀, N₂, M₀; T₁, N₂, M₀; T₂, N₂, M₀; T₃, N₁₋₂, M₀; stage III B – T₄, N₀, M₀; T₄, N₁, M₀; stage III C – any T, N₃, M₀; stage IV – any T, any N, M₁.

RESULTS AND DISCUSSION

The study of changes in the proliferative activity of tumor cells as a result of neoadjuvant polychemotherapy was carried out by analyzing the results of treatment in 96 patients with breast cancer with different

різними клінічними стадіями. За стадією розповсюдженості пухлинного процесу за критеріями TNM в дослідження включені хворі, які постраждали від аварії на ЧАЕС або проживають на забруднених територіях і звернулись за допомогою до ННЦРМГО. Так, у 2 (2,1 %) хворих діагностовано розповсюдженість процесу, що відповідає критеріям $T_2N_0M_0$ відповідно до групування РМЗ за стадіями, вказані критерії відносяться до II A стадії, у 51 (53,1 %) хворої критерії $T_2N_1M_0$ – II B стадії, у 3 (3,1 %) хворих – $T_2N_2M_0$, у 17 (17,7 %) хворих – $T_3N_1M_0$; у 2 (2,1 %) – $T_3N_2M_0$ – III A стадії; у 6 (6,2 %) хворих – критерії $T_4N_1M_0$, та у 8 (8,3 %) хворих критерії $T_4N_2M_0$, що разом з критеріями $T_4N_1M_0$ та $T_4N_2M_0$ в сумі у 14 (14,6 %) хворих відносяться до стадії III B і у 6 (6,2 %) хворих діагностовано критерії $T_4N_3M_0$ – III C стадія, а в 1 (1,04 %) хворої діагностовано критерії $T_4N_1M_1$, що відповідає IV стадії пухлинного процесу. Як видно, на початку лікування 94 (97,9 %) хворих мали метастатичний процес в регіонарних лімфатичних вузлах (ЛВ), це свідчить про те, що пухлинний процес вийшов за межі органу – МЗ. Зниження показників Ki-67, як результат виконання неoad'ювантної цитостатичної терапії відмічено у 73 хворих, що відповідає 76 % від загальної кількості хворих, котрі проходили неoad'ювантну поліхіміотерапію. Ще у 15 (15,6 %) після проведення неoad'ювантної терапії відмічена повна клінічна і патоморфологічна регресія пухлини. У 1 (1,04 %) хворої діагностовано пухлину в категорії $T_{in situ}$ із підгрупи, де відмічено підвищення значень Ki-67, таким чином, можна вважати, що повну клінічну і морфологічну регресію пухлини отримано у 16 (16,7 %) хворих. Отже, позитивна динаміка на проведення неoad'ювантної цитостатичної поліхіміотерапії відмічена у 88 (92,7 %) хворих, які увійшли в дослідження. Стабілізація показників Ki-67 відмічена у 3 (3,1 %) хворих і підвищення рівня проліферативної активності пухлинних клітин відмічено у 5 (5,2 %) пацієнтів.

Повну регресію пухлини діагностовано у 16 (16,7 %) пацієнтів, це були хворі з різними стадіями розповсюдженості пухлинного процесу. У 9 (9,4 %) хворих діагностовано розповсюдженість процесу, що відповідала критеріям $T_2N_1M_0$ – II B стадія, у 4 (4,2 %) – $T_3N_1M_0$ – III A стадія, у 1 (1,04 %) хворої були критерії $T_4N_1M_0$ – III B стадія та у 1 (1,04 %) критерії $T_4N_2M_0$ – також стадія III B, ще у 1 (1,04 %) хворої – критерії $T_4N_3M_0$, що відповідає III C стадії пухлинного процесу. Сім

clinical stages. According to the stage of tumor spread according to TNM criteria, the study included patients who suffered from the Chernobyl accident or live in contaminated areas and sought help from the National Center for Radiological and Medical Research. Thus, in 2 (2.1 %) patients, the spread of the process was diagnosed, which met the criteria – $T_2N_0M_0$ according to the grouping of breast cancer by stages, the specified criteria refer to stage II A, in 51 (53.1 %) patients the criteria are $T_2N_1M_0$ – Stage II B, in 3 (3.1 %) patients – $T_2N_2M_0$, in 17 (17.7 %) patients – $T_3N_1M_0$; in 2 (2.1 %) – $T_3N_2M_0$ – stage III A; in 6 (6.2 %) patients – criteria $T_4N_1M_0$, and in 8 (8.3 %) patients criteria $T_4N_2M_0$, which together with the criteria $T_4N_1M_0$ and $T_4N_2M_0$ in total, 14 (14.6 %) patients were classified as stage III B and 6 (6.2 %) patients were diagnosed with criteria $T_4N_3M_0$ – III C stage, and 1 (1.04 %) patient was diagnosed with criteria $T_4N_1M_1$ that corresponds to stage IV of the tumor process. As can be seen, at the beginning of treatment 94 (97.9 %) patients had a metastatic process in the regional lymph nodes (LN), which indicates that the tumor process has gone beyond the organ – MG. A decrease in Ki-67 indicators as a result of neoadjuvant cytostatic therapy was observed in 73 patients, which corresponds to 76 % of the total number of patients who underwent neoadjuvant polychemotherapy. In another 15 (15.6 %) after neoadjuvant therapy, complete clinical and pathomorphological regression of the tumor was noted. In 1 (1.04 %) patient, a tumor in the T category was diagnosed. *in situ* from the subgroup where the Ki-67 values were increased, thus, it can be assumed that complete clinical and morphological regression of the tumor was obtained in 16 (16.7 %) patients. Thus, positive dynamics for neoadjuvant cytostatic polychemotherapy was noted in 88 (92.7 %) patients who were included in the study. Stabilization of Ki-67 indicators was noted in 3 (3.1 %) patients and an increase in the level of proliferative activity of tumor cells was noted in 5 (5.2 %) patients.

Complete tumor regression was diagnosed in 16 (16.7 %) patients, these were patients with different stages of tumor spread. In 9 (9.4 %) patients, the spread of the process was diagnosed, which met the criteria $T_2N_1M_0$ – Stage II B, in 4 (4.2 %) – $T_3N_1M_0$ – Stage IIIA, 1 (1.04 %) patient had criteria $T_4N_1M_0$ – Stage IIIB and 1 (1.04 %) had criteria $T_4N_2M_0$ – also stage III B, in another 1 (1.04 %) patient – criteria $T_4N_3M_0$, which corresponds to the III C stage of the tumor process. Seven (7.3 %) patients with tumor cri-

(7,3 %) хворих із критеріями пухлини T₂N₁M₀, отримували 6 циклів ХТ лікування за схемою «FEC». Одна пацієнтка з даною стадією отримала 6 циклів терапії за схемою «FEC», потім 6 циклів препаратами паклітаксел та карбоплатин. Чотирьом (4,2 %) пацієнткам з розповсюдженістю процесу T₃N₁M₀ проведено лікування по 6 циклів терапії за схемою «FEC». Одна (1,04 %) пацієнтка з T₄N₁M₀ отримала 6 циклів «FEC», одна зі значенням T₄N₂M₀ отримали 6 циклів «FEC» та 6 циклів паклітаксел і циклофосфан і ще одна (1,04 %) з критерієм T₄N₃M₀ пройшла неoad'ювантне лікування препаратами паклітаксел та карбоплатин. Як видно із зазначеного основна кількість пацієнтів – 14 (14,6 %) із 16 – отримали схеми НХТ з антрациклінами.

Серед хворих, які відреагували зниженням показників проліферативної активності на проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії, дві хворі (2,1 %) були з критеріями T₂N₀M₀, Тридцять дев'ять (40,6 %) хворих відносилися до критеріїв T₂N₁M₀, 2 (2,1 %) – до критеріїв T₂N₂M₀, 12 (12,5 %) пацієнток – до критеріїв T₃N₁M₀, 2 (2,1 %) – до критеріїв T₃N₂M₀, 4 (4,1 %) – до критеріїв T₄N₁M₀, 7 (7,3 %) – до критеріїв T₄N₂M₀, і 5 (5,2 %) – до критеріїв T₄N₃M₀. Усі хворі, які позитивно відреагували на дію неoad'ювантної поліхіміотерапії мали місцево поширений пухлинний процес. Це свідчить про те, що хворі з місцево поширеними злоякісними утвореннями МЗ піддаються неoad'ювантному цитостатичному лікуванню.

Зниження показників проліферативної активності в результаті проведення НХТ в середньому відбулось в 2,5 раза. Зокрема, за стадіями розповсюдженості пухлинного процесу це виглядає таким чином: у хворих з критеріями розповсюдженості T₂N₀M₀ діагностовано зниження Ki-67 у 2 рази, з критеріями T₂N₁M₀ – 2,2 раза, з критеріями T₂N₂M₀ у – 2,4 раза, з даними T₃N₁M₀ – у 2,2 раза, T₃N₂M₀ – у 2,5 раза, T₄N₁M₀ – у 2,5 раза, T₄N₂M₀ – у 2,3 раза і у хворих з категорією T₄N₃M₀ – у 4,2 раза. В даній категорії хворих значення Ki-67 до лікування становили в середньому 35,5 %, а після неoad'ювантної терапії вони були в середньому на рівні 15,4 %.

На початку лікування показники Ki-67 були в межах від 10 % до 90 % і в середньому становили 28,9 %, після проведення НХТ цифрові значення індекса проліферативної активності зменшились в 1,99 раза і знаходились в середньому в межах 14,5 %.

Аналіз наявності зазначених змін значень Ki-67 відповідно до ступеня розповсюдженості пухлинного процесу за критеріями TNM показав, що у 2 (2,1 %) хворих, у яких встановлено критерії T₂N₀M₀ –

teria T₂N₁M₀, received 6 cycles of chemotherapy according to the «FEC» regimen. One patient with this stage received 6 cycles of therapy according to the «FEC» regimen, then 6 cycles of paclitaxel and carboplatin. Four (4.2 %) patients with widespread T₃N₁M₀ treatment was carried out for 6 cycles of therapy according to the «FEC» scheme. One (1.04 %) patient with T₄N₁M₀ received 6 FEC cycles, one with the value T₄N₂M₀ received 6 cycles of «FEC» and 6 cycles of paclitaxel and cyclophosphamide and one more (1.04 %) with the criterion T₄N₃M₀ underwent neoadjuvant treatment with paclitaxel and carboplatin. As can be seen from the above, the majority of patients – 14 (14.6 %) out of 16 – received NCT regimens with anthracyclines.

Among patients who responded to neoadjuvant polychemotherapy with a decrease in proliferative activity, two patients (2.1 %) met the criteria T₂N₀M₀, thirty-nine (40.6 %) patients met the criteria T₂N₁M₀, 2 (2.1 %) – to criteria T₂N₂M₀, 12 (12.5 %) patients – to criteria T₃N₁M₀, 2 (2.1 %) – to criteria T₃N₂M₀, 4 (4.1 %) – to criteria T₄N₁M₀, 7 (7.3 %) – to criteria T₄N₂M₀, and 5 (5.2 %) – to criteria T₄N₃M₀. All patients who responded positively to neoadjuvant polychemotherapy had locally advanced tumor process. This indicates that patients with locally advanced malignant formations of the MH are amenable to neoadjuvant cytostatic treatment.

The decrease in proliferative activity indicators as a result of NCT was on average 2.5 times. In particular, by the stages of tumor progression, it looks like this: in patients with proliferation criteria T₂N₀M₀ diagnosed with a 2-fold decrease in Ki-67, with criteria T₂N₁M₀ – 2.2 times, with criteria T₂N₂M₀ – 2.4 times, with data T₃N₁M₀ – 2.2 times, T₃N₂M₀ – 2.5 times, T₄N₁M₀ – 2.5 times, T₄N₂M₀ – 2.3 times in patients with category T₄N₃M₀ – 4.2 times. In this category of patients, the Ki-67 values before treatment were on average 35.5 %, and after neoadjuvant therapy they were on average 15.4 %.

At the beginning of treatment, Ki-67 indicators ranged from 10 % to 90 % and averaged 28.9 %; after NCT, the numerical values of the proliferative activity index decreased by 1.99 times and averaged 14.5 %. Analysis of the presence of the indicated changes in Ki-67 values according to the degree of spread of the tumor process according to TNM criteria showed that in 2 (2.1 %) patients with criteria T₂N₀M₀ – a decrease in the prolifera-

діагностовано зниження значень проліферативної активності новоутворень. Серед 51 (53,1 %) хворої, які відносились до категорії $T_2N_1M_0$, зниження показників проліферативної активності в результаті передопераційної ХТ діагностовано у 39 (40,6 %) хворих, повна клінічна і патоморфологічна регресія встановлена у 8 (8,3 %) жінок, у 3 (3,1 %) виявлено підвищення цифрових значень Ki-67 і в одній пацієнтки (1,04 %) зафіксовано стабілізацію показників Ki-67. У трьох (3,1 %) хворих з критеріями $T_2N_2M_0$ діагностовано зниження проліферативної активності, у двох (2,1 %) хворих і стабілізацію показників у одній пацієнтки (1,04 %). У 17 (17,7 %) жінок хворих на РМЗ діагностовано критерії розповсюдженості процесу $T_3N_1M_0$. Серед них у 12 (12,5 %) хворих встановлено зниження показників Ki-67, у 4 (4,2 %) – виявлена повна клінічна і патоморфологічна регресія пухлини і в одній хворій (1,04 %) відмічена стабілізація значень Ki-67. У двох (2,1 %) пацієнтів стадія захворювання яких відповідала класифікаційним критеріям $T_3N_2M_0$ діагностовано зниження показників проліферативної активності. Ступеню розповсюдженості пухлинного процесу $T_4N_1M_0$ відповідало 6 (6,2 %) хворих, які були в дослідженні. Із них у 4 (4,2 %) хворих встановлено зниження значень індексу проліферації, одній хворій (1,04 %) діагностована повна клінічна морфологічна регресія пухлини і в одній (1,04 %) підвищення цифрових значень Ki-67. До категорії $T_4N_2M_0$ відносились 8 (8,3 %) хворих. У 7 (7,3 %) із них діагностовано зниження значення проліферативної активності і одній хворій (1,04 %) констатована повна клінічна та патоморфологічна регресія новоутворення. Розповсюдженість пухлинного процесу, що відповідає значенням $T_4N_3M_0$ класифіковано у 6 (6,2 %) жінок. У 5 (5,2 %) із них відмічено зниження значень після НХТ, а в одній хворій (1,04 %) – повна патоморфологічна регресія пухлини, критерії $T_4N_3M_1$ виявлені в одній хворій (1,04 %), в якій відмічено підвищення значень проліферативної активності пухлини.

Відповідаючи на питання, чи відбулись зміни в показниках розповсюдженості пухлинного процесу разом зі змінами значень проліферативної активності злоякісних новоутворень (ЗН) і якщо відбулись, то яким чином, нами було вивчено дані класифікації за значеннями TNM при постановці діагнозу і в результаті проведеного неoad'ювантного лікування у кожної хворої. Так, серед двох (2,1 %) хворих, де було встановлено категорію $T_2N_0M_0$ перед проведенням лікування, після нього у одній

tive activity of neoplasms was diagnosed. Among 51 (53.1 %) patients who belonged to category $T_2N_1M_0$, a decrease in proliferative activity indicators as a result of preoperative chemotherapy was diagnosed in 39 (40.6 %) patients, complete clinical and pathomorphological regression was established in 8 (8.3 %) women, in 3 (3.1 %) patients had an increase in Ki-67 values and one patient (1.04 %) had a stabilization of Ki-67 values. Three (3.1 %) patients with criteria $T_2N_2M_0$ a decrease in proliferative activity was diagnosed in two (2.1 %) patients and stabilization of indicators in one patient (1.04 %). In 17 (17.7 %) women with breast cancer, criteria for the prevalence of the process were diagnosed $T_3N_1M_0$. Among them, 12 (12.5 %) patients had a decrease in Ki-67 values, 4 (4.2 %) had complete clinical and pathomorphological regression of the tumor, and one patient (1.04 %) had stabilization of Ki-67 values. Two (2.1 %) patients had a stage of the disease that met the classification criteria of $T_3N_2M_0$ a decrease in proliferative activity indicators was diagnosed. The degree of spread of the tumor process $T_4N_1M_0$ corresponded to 6 (6.2 %) patients who were in the study. Of these, 4 (4.2 %) patients had a decrease in the proliferation index, one patient (1.04 %) was diagnosed with complete clinical morphological regression of the tumor and one (1.04 %) had an increase in the digital Ki-67 values. To category $T_4N_2M_0$ 8 (8.3 %) patients were included. In 7 (7.3 %) of them, a decrease in the value of proliferative activity was diagnosed, and in one patient (1.04 %) a complete clinical and pathomorphological regression of the neoplasm was noted. The prevalence of the tumor process, corresponding to the values of $T_4N_3M_0$ classified in 6 (6.2 %) women. In 5 (5.2 %) of them, a decrease in values was noted after NCT, and in one patient (1.04 %) – complete pathomorphological regression of the tumor, criteria $T_4N_3M_1$ were detected in one patient (1.04 %), in whom an increase in the values of tumor proliferative activity was noted.

Answering the question of whether there were changes in the prevalence of the tumor process along with changes in the values of proliferative activity of malignant neoplasms (MN) and if so, how, we studied the data of the classification according to TNM values at diagnosis and as a result of the neoadjuvant treatment performed in each patient. Thus, among two (2.1 %) patients, where the category $T_2N_0M_0$ was established before treatment, after treatment in one patient (1.04 %) the tumor decreased to

пацієнтки (1,04 %) пухлина зменшилась до $T_1N_0M_0$, у іншій зменшення розмірів новоутворення відбулося в межах стадії, де критерії розповсюдженості залишилися з попереднім значенням $T_2N_0M_0$. Найбільш численною в нашому дослідженні до лікування була підгрупа хворих з критеріями $T_2N_1M_0$, до якої увійшла 51 пацієнтка – 53,1 % від загальної кількості жінок, які увійшли в дослідження. В результаті проведеного неoad’ювантного лікування у 8 (8,3 %) пацієнток встановлена повна клінічна і патоморфологічна регресія новоутворення. У одної хворої (1,04 %) діагностовано $T_{in situ (is)}$, у 22 (22,9 %) – категорія $T_1N_0M_0$, у восьми – 8,3 % жінок – $T_1N_1M_0$, у 5 (5,2 %) хворих – $T_2N_0M_0$, у 7 (7,3 %) розміри пухлини зменшились в межах стадії $T_2N_1M_0$. Три пацієнтки (3,1 %) мали класифіковане утворення, що відповідало критеріям $T_2N_2M_0$, у яких воно суттєво зменшилось, але за даними післяопераційного морфологічного дослідження зменшились в межах стадії. На другому місці за кількістю хворих в даній роботі були пацієнтки, які відносились до категорії $T_3N_1M_0$ – 17 (17,7 %) жінок. Після неoad’ювантного лікування у 4 (4,2 %) із них діагностовано повну клінічну і патоморфологічну регресію пухлини, у 4 (4,2 %) морфологічне дослідження після видалення пухлини встановило критерії $T_1N_0M_0$, у 2 (2,1 %) жінок критерії $T_2N_1M_0$, у 1 (1,04 %) хворої – $T_2N_0M_0$, у 5 (5,2 %) – $T_2N_1M_0$ і в 1 (1,04 %) хворої – $T_3N_0M_0$. Критерії $T_3N_2M_0$ встановлено у 2 (2,1 %) хворих. Після неoad’ювантної терапії у одної (1,04 %) із них класифіковано стадію $T_1N_1M_0$, у іншій хворої зменшення об’єму пухлини відбулося в межах стадії. До критеріїв $T_4N_1M_0$ віднесено 6 (6,2 %) хворих. За даними морфологічного дослідження в результаті структурних змін, які відбулися в пухлині під дією НХТ, у одної хворої (1,04 %) встановлена повна клінічна і патоморфологічна регресія, у одної (1,04 %) залишкова пухлина відповідала критерію $T_1N_0M_0$, у двох (2,1 %) – критеріям $T_2N_0M_0$ та у двох (2,1 %) хворих зменшення розмірів новоутворення зафіксовано в межах стадії. У 8 (8,3 %) хворих відповідно до клінічної класифікації встановлено значення $T_4N_2M_0$. За результатами цитостатичної терапії у одної пацієнтки діагностовано повний клінічний і патоморфологічний регрес новоутворення, у одної (1,04 %) пухлина віднесена до значень $T_1N_0M_0$, у двох (2,1 %) до $T_2N_2M_0$, у трьох (3,1 %) – до $T_3N_2M_0$ і в одної пацієнтки (1,04 %) – до стадії $T_4N_1M_0$. Критерій розповсюдженості $T_4N_3M_0$ діагностовано перед початком лікування у

$T_1N_0M_0$, in another, the reduction in tumor size occurred within the stage, where the spread criteria remained with the previous value $T_2N_0M_0$. The most numerous subgroup of patients with criteria was in our study before treatment $T_2N_1M_0$, which included 51 patients – 53.1 % of the total number of women included in the study. As a result of the neoadjuvant treatment, 8 (8.3 %) patients had complete clinical and pathomorphological regression of the neoplasm. One patient (1.04 %) was diagnosed with $T_{in situ (is)}$, 22 (22.9 %) – category $T_1N_0M_0$, in eight – 8.3 % of women – $T_1N_1M_0$, in 5 (5.2 %) patients – $T_2N_0M_0$, in 7 (7.3 %) the tumor size decreased within the stage $T_2N_1M_0$. Three patients (3.1 %) had a classified mass that met criteria $T_2N_2M_0$, in whom it significantly decreased, but according to the postoperative morphological study decreased within the stage. In second place in terms of the number of patients in this work were patients who belonged to category $T_3N_1M_0$ – 17 (17.7 %) women. After neoadjuvant treatment, 4 (4.2 %) of them were diagnosed with complete clinical and pathomorphological regression of the tumor, in 4 (4.2 %) morphological examination after tumor removal established criteria $T_1N_0M_0$, in 2 (2.1 %) women criteria $T_2N_1M_0$, in 1 (1.04 %) patient – $T_2N_0M_0$, in 5 (5.2 %) – $T_2N_1M_0$ and in 1 (1.04 %) patient – $T_3N_0M_0$. Criteria $T_3N_2M_0$ was found in 2 (2.1 %) patients. After neoadjuvant therapy, one (1.04 %) of them was classified as stage $T_1N_1M_0$, in another patient, the reduction in tumor volume occurred within the stage. To the criteria $T_4N_1M_0$ the 6 (6.2 %) patients were included. According to the morphological study, as a result of structural changes that occurred in the tumor under the influence of NCT, one patient (1.04 %) had complete clinical and pathomorphological regression, and in one (1.04 %) the residual tumor met the criterion $T_1N_0M_0$, in two (2.1 %) – criteria $T_2N_0M_0$ and in two (2.1 %) patients, a decrease in the size of the neoplasm was recorded within the stage. In 8 (8.3 %) patients, according to the clinical classification, the value was determined $T_4N_2M_0$. According to the results of cytostatic therapy, one patient was diagnosed with complete clinical and pathomorphological regression of the neoplasm, in one (1.04 %) the tumor was classified as $T_1N_0M_0$, in two (2.1 %) to $T_2N_2M_0$, in three (3.1 %) – to $T_3N_2M_0$ and in one patient (1.04 %) – to stage $T_4N_1M_0$. Prevalence criterion $T_4N_3M_0$ was diagnosed before the start of treatment in 6 (6.2 %) patients. According to the results of the

6 (6,2 %) хворих. За результатами проведеного лікування у одної хворої (1,04 %) пухлинний процес перейшов до критеріїв $T_1N_1M_0$, у одної хворої (1,04 %) – до критеріїв $T_1N_2M_0$, ще у одної (1,04 %) – до $T_2N_1M_0$ та у двох (2,1 %) пацієнток – до значень $T_3N_2M_0$ і ще в одної хворої встановлено повний патоморфологічний регрес пухлини. За даними стадіювання до початку лікування в одної хворої встановлено значення $T_4N_1M_1$. Наявні метастази були в печінці та кістках скелету, а місцево – пухлина виходила за межі молочної залози. Пухлина за клінічними й інструментальними методами обстеження була місцево неоперабельна. Немоżliвим було навіть виконати санітарну мастектомію через розповсюдженість процесу. В результаті проведення НХТ розмір пухлини значно зменшився в межах стадії, зменшились кількість і розміри метастазів в печінці, що дало можливість виконати видалення МЗ разом з ЛВ I–III рівнів і продовжити хіміотерапевтичне лікування разом з біфосфонатами в післяопераційному періоді.

Всі вони отримували певні схеми цитостатичних препаратів, в тому числі при різних стадіях розповсюдженості процесу. Так, у двох хворих (2,1 %) з критеріями $T_2N_0M_0$ ХТ лікування на доопераційному етапі проводилось за схемою «FEC». Тридцять сім (38,5 %) хворих із 39 (40,6 %), що мали значення $T_2N_1M_0$, отримували схему «FEC», одна хвора (1,04 %) отримала схему «TEC» і одна (1,04 %) – схему «AC». Дві хворі (2,1 %), у яких діагностовано критерії $T_2N_2M_0$, проходили лікування за схемою «FEC». Ступінь розповсюдженості злості новоутворення, що відповідав класифікаційним показникам $T_3N_1M_0$ встановлено у 12 (12,5 %) жінок, серед яких 10 (10,4 %) проходили лікування з використанням схем «FEC», одна пацієнтка отримала 6 циклів НХТ за схемою «FEC» та ще 6 циклів препаратами паклітаксел і карбоплатин, і ще одній (1,04 %) проведено лікування препаратами паклітаксел і карбоплатин. З критеріями $T_3N_2M_0$ було дві (2,1 %) хворі. Одна із них (1,04 %) отримала лікування відповідно до схеми «FEC» і одна (1,04 %) отримала 4 цикли схеми «AC» і 4 цикли терапії препаратом паклітаксел. Критерії $T_4N_1M_0$ діагностовано у 4 (4,2 %) хворих. Усі вони лікувались в доопераційному періоді за схемою «FEC». Розповсюдженість РМЗ, що відповідала значенням $T_4N_2M_0$, встановлена у 7 (7,3 %) пацієнток. П'ять із них (5,2 %) отримали НХТ за схемою «FEC», одна (1,04 %) за схемою «FEC» з доповненням паклітакселом і карбоплатином і одна

treatment, in one patient (1.04 %) the tumor process progressed to criteria $T_1N_1M_0$, in one patient (1.04 %) – to criteria $T_1N_2M_0$, another one (1.04 %) – to $T_2N_1M_0$ and in two (2.1 %) patients – to values $T_3N_2M_0$ and in one more patient, complete pathomorphological regression of the tumor was established. According to the staging data before the start of treatment, in one patient, the value $T_4N_1M_1$ was established. The metastases were in the liver and bones of the skeleton, and locally the tumor extended beyond the breast. The tumor was locally inoperable according to clinical and instrumental methods of examination. It was impossible to even perform a sanitary mastectomy due to the prevalence of the process. As a result of NCT, the tumor size significantly decreased within the stage, the number and size of metastases in the liver decreased, which made it possible to remove the MG together with LN of levels I–III and continue chemotherapeutic treatment together with bisphosphonates in the postoperative period.

All of them received certain regimens of cytostatic drugs, including at different stages of the process. Thus, in two patients (2.1 %) with criteria $T_2N_0M_0$. Preoperative chemotherapy was performed according to the FEC regimen. Thirty-seven (38.5 %) of 39 (40.6 %) patients with values of $T_2N_1M_0$, received the «FEC» regimen, one patient (1.04 %) received the «TEC» regimen and one (1.04 %) received the «AC» regimen. Two patients (2.1 %) diagnosed with criteria $T_2N_2M_0$, were treated according to the «FEC» scheme. The degree of malignancy of the neoplasm, which corresponded to the classification indicators $T_3N_1M_0$ was found in 12 (12.5 %) women, among whom 10 (10.4 %) were treated using the «FEC» regimen, one patient received 6 cycles of NCT using the «FEC» regimen and another 6 cycles of paclitaxel and carboplatin, and another (1.04 %) was treated with paclitaxel and carboplatin. With criteria $T_3N_2M_0$ there were two (2.1 %) patients. One of them (1.04 %) received treatment according to the «FEC» regimen and one (1.04 %) received 4 cycles of the «AC» regimen and 4 cycles of paclitaxel therapy. Criteria $T_4N_1M_0$ was diagnosed in 4 (4.2 %) patients. All of them were treated in the preoperative period according to the «FEC» scheme. Prevalence of breast cancer corresponding to values $T_4N_2M_0$, was established in 7 (7.3 %) patients. Five of them (5.2 %) received NCT according to the «FEC» regimen, one (1.04 %) according to the «FEC» regimen with the addition of paclitaxel and carboplatin, and one patient (1.04 %)

хвора (1,04 %) отримала 2 цикли неoad'ювантної терапії за схемою «FEC» і п'ять циклів за схемою «TEC». До класифікаційних значень $T_4N_3M_0$ було віднесено 5 (5,2 %) пацієток, серед них 3 (3,1 %) лікувались із застосуванням схеми «FEC», двом (2,1 %) проведено лікування за схемами, що включали 6 циклів «FEC» та 6 циклів паклітакселу з карбоплатином. Загалом у переважній більшості – 64 (66,6 %) хворих, де відмічено зниження проліферативної активності пухлин після НХТ, лікування проводились за схемою «FEC», лише у 9 (9,4 %) хворих виконували лікування за іншими схемами ХТ. У одної хворої (1,04 %) проводилась НХТ за схемою «TEC», у одної (1,04 %) – за схемою «AC», у 4 (4,2 %) пацієток було проведено лікування 6 циклами «FEC» з доповненням їх 6 циклами паклітакселу з карбоплатином. У одної хворої (1,04 %) в якості цитостатичної передопераційної терапії використано паклітаксел і карбоплатин, у одної 4 цикли «AC» та 4 цикли паклітаксел, та ще в одної хворої 2 цикли «FEC» та 5 циклів «TEC». Усього антрацикліни застосовані у лікуванні 72 (75 %) із 73 (76 %) хворих даної підгрупи.

Підвищення значень проліферативної активності пухлини виявлено у 5 (5,2 %) пацієнтів після проведення неoad'ювантного лікування. Зростання цифрових значень у них відбулось в середньому в 2 рази. Серед даних пацієнтів 3 (3,1 %) відносились до категорії $T_2N_1M_0$. Підвищення значень Ki-67 у них зафіксовано в 1,5 раза. Одна хвора була з категорією розповсюдженості $T_4N_1M_0$. Значення Ki-67 у неї збільшились в 1,5 раза, і ще одна пацієнтка мала значення $T_4N_1M_1$, де зростання показника Ki-67 відбулося у 3 рази.

Як результат позитивної дії неoad'ювантної цитостатичної терапії у всіх хворих даної підгрупи відмічено зменшення розмірів первинного вогнища пухлини. У трьох (3,1 %) хворих, що відносились до категорії $T_2N_1M_0$ відмічено зменшення розмірів пухлини в межах стадії і одної (1,04 %) пухлина при морфологічному післяопераційному дослідженні відповідала $T_{is}N_0M_0$. У хворої зі стадією $T_4N_1M_0$ пухлина після НХТ відносилась до критеріїв $T_2N_0M_0$ і у хворої з $T_4N_1M_0$ відбулася зміна розмірів первинного вогнища в межах стадії, що дало можливість виконати видалення МЗ. У двох (2,1 %) хворих із критеріями розповсюдженості $T_2N_1M_0$, де зафіксовано зростання значень Ki-67, розмір пухлини зменшився в 1,3 раза в межах стадії. Чотири (4,2 %) жінки отримували лікування за схемою «FEC», одна (1,04 %) – з критеріями

received 2 cycles of neoadjuvant therapy according to the «FEC» regimen and five cycles according to the «TEC» regimen. To the classification values of $T_4N_3M_0$ 5 (5.2 %) patients were included, among them 3 (3.1 %) were treated with the «FEC» regimen, two (2.1 %) were treated with regimens that included 6 cycles of «FEC» and 6 cycles of paclitaxel with carboplatin. In general, the vast majority – 64 (66.6 %) patients, where a decrease in tumor proliferative activity was noted after NCT, were treated with the «FEC» regimen, only 9 (9.4 %) patients were treated with other chemotherapy regimens. One patient (1.04 %) underwent NCT with the «TEC» regimen, one (1.04 %) – with the «AC» regimen, 4 (4.2 %) patients were treated with 6 cycles of «FEC» supplemented with 6 cycles of paclitaxel with carboplatin. In one patient (1.04 %) paclitaxel and carboplatin were used as cytostatic preoperative therapy, in one patient 4 cycles of «AC» and 4 cycles of paclitaxel, and in another patient 2 cycles of «FEC» and 5 cycles of «TEC». In total, anthracyclines were used in the treatment of 72 (75 %) of 73 (76 %) patients in this subgroup.

An increase in the values of tumor proliferative activity was detected in 5 (5.2 %) patients after neoadjuvant treatment. The increase in digital values in them occurred on average 2 times. Among these patients, 3 (3.1 %) belonged to the category $T_2N_1M_0$. An increase in Ki-67 values was recorded in them by 1.5 times. One patient had a prevalence category of $T_4N_1M_0$. Her Ki-67 values increased 1.5-fold, and another patient had a value of $T_4N_1M_1$, where the Ki-67 index increased 3-fold.

As a result of the positive effect of neoadjuvant cytostatic therapy, a decrease in the size of the primary tumor focus was noted in all patients of this subgroup. In three (3.1 %) patients belonging to the category $T_2N_1M_0$ a decrease in tumor size was noted within stage and one (1.04 %) tumor in morphological postoperative examination corresponded to $T_{is}N_0M_0$. In a patient with stage $T_4N_1M_0$ the tumor after NCT belonged to the criteria $T_2N_0M_0$ and in a patient with $T_4N_1M_0$ there was a change in the size of the primary lesion within the stage, which made it possible to perform removal of the MG. In two (2.1 %) patients with the criteria for the prevalence of $T_2N_1M_0$, where an increase in Ki-67 values was recorded, the tumor size decreased by 1.3 times within the stage. Four (4.2 %) women were treated with the «FEC» regimen, one (1.04 %) with criteria $T_4N_1M_0$ – received 6 cycles of the FEC regimen and

T₄N₁M₀ — отримала 6 циклів схеми «FEC» та 6 циклів препаратами паклітаксел і циклофосфан. У двох (2,1 %) пацієток із п'яти (5,2 %) зафіксовано перехід критерія N₁ до N₀.

Стабілізація цифрових значень проліферативної активності після НХТ відмічена у трьох (3,1 %) хворих з місцево поширеними злоякісними новоутвореннями. У всіх них встановлено зменшення розмірів первинного вогнища. У двох (2,1 %) хворих діагностовано зміну значень TNM. Так, у одної хворої (1,04 %) категорія T₂N₁M₀ змінилась на T₁N₀M₀ і у одної (1,04 %) — категорія T₃N₁M₀ на категорію T₃N₀M₀, ще у одної хворої (1,04 %) зменшення розміру пухлини відбулося в межах стадії T₂N₂M₀. Як видно з наведеного у двох (2,1 %) хворих із трьох (3,1 %) відмічено морфологічно підтверджений перехід критерію N₁ до N₀. У двох (2,1 %) хворих виявлено стабілізацію значень Ki-67 і зменшення розмірів новоутворення в межах критерію T, при цьому у пацієнтки з критеріями T₂N₂M₀ зменшення розмірів відбулося у 2 рази, а у хворої з критерієм T₃N₁M₀ зафіксовано зменшення критерію T у 1,3 рази і перехід критерію N₁ в N₀. Дві пацієнтки (2,1 %) даної підгрупи отримували лікування за схемою «FEC» і одна (1,04 %) з критеріями T₂N₂M₀ отримала лікування препаратами паклітаксел і карбоплатин.

Загалом неoad'ювантне хіміотерапевтичне лікування за схемою 6 циклів «FEC» отримали 83 пацієнтки, що становить 86,4 % від загальної кількості хворих. Це були пацієнти з різними клінічними стадіями РМЗ.

За іншими схемами застосовано неoad'ювантне лікування 13 (13,5 %) хворих. За схемою 6 циклів «TEC» отримувала НХТ одна хвора (1,04 %) зі ступенем розповсюдженості процесу T₂N₁M₀. За схемою 6 циклів «AC» лікувались також одна хвора (1,04 %) з критеріями T₂N₁M₀. За схемою 6 циклів «FEC» з доповненням 6 циклами препаратів паклітаксел і карбоплатин отримало лікування чотири (4,2 %) хворих. Це була одна хвора (1,04 %) з клінічної стадією T₃N₁M₀, одна (1,04 %) — з T₄N₂M₀ і дві хворі (2,1 %) — з клінічними стадіями T₄N₃M₀. Загалом антрацикліни використані в лікуванні 93 (96,9 %) хворих. Поєднання схем лікування антрациклінів з таксанами включено до терапії 9 (9,4 %) хворих. Цитостатичне лікування, що включало поєднання таксанів з препаратами платини використано у трьох (3,1 %) хворих.

Цікавим, на наш погляд, є фактичне порівняння клінічної стадії та стадії за групуванням, що харак-

6 cycles of paclitaxel and cyclophosphamide. Two (2.1 %) of five (5.2 %) patients had a transition to criterion N₁ to N₀.

Stabilization of digital values of proliferative activity after NCT was noted in three (3.1 %) patients with locally advanced malignant neoplasms. In all of them, a decrease in the size of the primary focus was established. In two (2.1 %) patients, a change in TNM values was diagnosed. Thus, in one patient (1.04 %) the category T₂N₁M₀ changed to T₁N₀M₀ and one (1.04 %) — category T₃N₁M₀ to category T₃N₀M₀, in one more patient (1.04 %) the reduction in tumor size occurred within the stage T₂N₂M₀. As can be seen from the above, in two (2.1 %) patients out of three (3.1 %) morphologically confirmed transition criterion N₁ to N₀ was noted. Two (2.1 %) patients showed stabilization of Ki-67 values and reduction of tumor size within the T criteria, while the patient with criteria T₂N₂M₀ the size reduction occurred 2 times, and in the patient with criterion T₃N₁M₀ a decrease in the T criterion by 1.3 times and a transition the criterion N₁ to the criterion N₀ were recorded. Two patients (2.1 %) of this subgroup received treatment according to the «FEC» regimen and one (1.04 %) with criteria T₂N₂M₀ received treatment with paclitaxel and carboplatin.

In total, 83 patients, which is 86.4 % of the total number of patients, received neoadjuvant chemotherapy treatment according to the 6-cycle «FEC» regimen. These were patients with various clinical stages of breast cancer.

Neoadjuvant treatment was applied to 13 (13.5 %) patients according to other schemes. One patient (1.04 %) received NCT according to the scheme of 6 cycles of «TEC» with the degree of spread of the process T₂N₁M₀. One patient (1.04 %) with T₂N₁M₀ criteria was also treated with the 6-cycle regimen of «AC». Four (4.2 %) patients were treated with the 6-cycle FEC regimen supplemented with 6 cycles of paclitaxel and carboplatin. This included one patient (1.04 %) with clinical stage T₃N₁M₀, one (1.04 %) — from T₄N₂M₀ and two patients (2.1 %) with clinical stages T₄N₃M₀. In total, anthracyclines were used in the treatment of 93 (96.9 %) patients. Combination regimens of anthracyclines with taxanes were included in the therapy of 9 (9.4 %) patients. Cytostatic treatment, which included a combination of taxanes with platinum drugs, was used in three (3.1 %) patients.

Interesting, in our opinion, is the actual comparison of the clinical stage and the stage by grouping, which characterize the prevalence of the tumor process

теризують розповсюдженість пухлинного процесу до проведення НХТ і після неї, за результатами морфологічних досліджень у видаленому препараті. Як вже частково було вказано раніше, найнижча клінічна стадія розповсюдженості процесу на початку лікування відповідала значенням $T_2N_0M_0$ і до неї відносились тільки дві хворі – 2,1 % від загальної кількості пацієнтів. За стадією групування ці хворі відносились до II A стадії. Далі в порядку зростання стадіювання за критеріями TNM йде ступінь $T_2N_1M_0$, який діагностовано у 51 (53,1 %) хворої, що відповідає II B стадії, ступінь розповсюдженості $T_2N_2M_0$ була у 3 (3,1 %) хворих, $T_3N_1M_0$ – у 17 (17,7 %) пацієнтів, $T_3N_2M_0$ – у 2 (2,1 %) хворих, що разом становлять 22 (22,9 %) пацієнтів, які відносяться до III A стадії. Зі ступенем розповсюдженості $T_4N_1M_0$ розпочали лікування 6 (6,2 %) жінок та із $T_4N_2M_0$ – 8 (8,3 %) жінок, які разом становлять чотирнадцять – 14,6 % пацієнтів і відносяться до III B стадії. З критеріями $T_4N_3M_0$ було 6 (6,2 %) пацієнтів, всі вони – хворі III C стадії. Критерію $T_4N_1M_1$ відповідала одна пацієнтка (1,04 %), що відносилася до IV стадії.

Як результат проведення неoad'ювантного цитостатичного лікування встановлено зменшення розмірів первинної пухлини та регіонарних ЛВ практично у всіх хворих. Такі критерії T, як T_0 , T_{is} , T_1 , до початку лікування не діагностовані у жодної хворої. Критерії T_0 після проведення неoad'ювантної ХТ діагностовано у 15 (15,6 %) хворих, T_{is} ще у одної хворої (1,04 %). Таким чином, практично клінічну і морфологічну регресію пухлини встановлено у 16 (16,7 %) пацієнтів. Критерій T_1 після НХТ з відсутністю уражених ЛВ, що підтверджено при морфологічному дослідженні, зафіксовано у 28 (29,2 %) пацієнтів, що відповідає стадії I. Разом 44 пацієнти – 45,8 % від загальної кількості пацієнтів – мали критерії T_0 , T_{is} та T_1 без ураження пухлинними клітинами регіонарних ЛВ. Критерії $T_1N_1M_0$ після НХТ виявлені у 11 (11,4 %) хворих. Клінічна стадія $T_1N_1M_0$ діагностована у трьох (3,1 %) хворих. Підсумовуючи кількість хворих за критеріями розповсюдженості, які не були виявлені на початку лікування, видно, що у 58 (60,4 %) хворих неoad'ювантне лікування привело до зниження критеріїв стадіювання, котрі не були відмічені при встановленні діагнозу – до проведеного лікування. До категорії хворих з $T_2N_0M_0$ за результатами лікування ввійшло 9 (9,4 %) хворих, які разом з 11 (11,4 %) хворими з критеріями $T_1N_1M_0$ відносяться до II A стадії. Клінічна стадія $T_2N_1M_0$ виявлена у 13 (13,5 %)

before and after NCT, according to the results of morphological studies in the removed specimen. As was partially indicated earlier, the lowest clinical stage of the prevalence of the process at the beginning of treatment corresponded to the values of $T_2N_0M_0$ and only two patients were included in it – 2.1 % of the total number of patients. According to the stage grouping, these patients were classified as stage II A. Next in ascending order of staging according to TNM criteria is stage $T_2N_1M_0$, which was diagnosed in 51 (53.1 %) patients, corresponding to stage II B, the degree of spread of $T_2N_2M_0$ was in 3 (3.1 %) patients, $T_3N_1M_0$ – in 17 (17.7 %) patients, $T_3N_2M_0$ – in 2 (2.1 %) patients, which together make up 22 (22.9 %) patients belonging to stage III A. With the degree of prevalence of $T_4N_1M_0$ the 6 (6.2 %) women started treatment and with $T_4N_2M_0$ – 8 (8.3 %) women, who together make up fourteen – 14.6 % of patients and belong to stage III B. With criteria $T_4N_3M_0$ there were 6 (6.2 %) patients, all of them were patients with stage III C. One patient was found with the criterion $T_4N_1M_1$ (1.04 %) and she was in stage IV.

As a result of neoadjuvant cytostatic treatment, a decrease in the size of the primary tumor and regional lymph nodes was observed in almost all patients. Such T criteria as T_0 , T_{is} , T_1 , were not diagnosed in any patient before the start of treatment. Criteria T_0 after neoadjuvant chemotherapy was diagnosed in 15 (15.6 %) patients, T_{is} in one more patient (1.04 %). Thus, practically clinical and morphological regression of the tumor was established in 16 (16.7 %) patients. Criterion T_1 after NCT with the absence of affected LN, confirmed by morphological examination, was recorded in 28 (29.2 %) patients, which corresponds to stage I. A total of 44 patients – 45.8 % of the total number of patients – had criteria T_0 , T_{is} and T_1 without involvement of regional lymph nodes by tumor cells. Criteria $T_1N_1M_0$ after NCT were detected in 11 (11.4 %) patients. Clinical stage $T_1N_2M_0$ was diagnosed in three (3.1 %) patients. Summing up the number of patients according to the prevalence criteria that were not detected at the beginning of treatment, it is clear that in 58 (60.4 %) patients, neoadjuvant treatment led to a decrease in staging criteria that were not noted at diagnosis – before treatment. The category of patients with $T_2N_0M_0$ according to the results of treatment, 9 (9.4 %) patients, together with 11 (11.4 %) patients with criteria $T_1N_1M_0$ belong to stage II A. Clinical stage $T_2N_1M_0$ detected in 13 (13.5 %) patients, $T_2N_2M_0$ – in 6 (6.2 %) women, $T_3N_0M_0$ in one patient (1.04 %)

пацієнтів, $T_2N_2M_0$ – у 6 (6,2 %) жінок, $T_3N_0M_0$ у одної хворої (1,04 %) розповсюдженість процесу $T_2N_1M_0$ та $T_3N_0M_0$ – відноситься до II B стадії. Пацієнти з критеріями $T_3N_1M_0$ після НАПХТ не зафіксовані. Значення $T_3N_2M_0$ виявлено у п'яти (5,2 %) хворих. За результатами лікування три (3,1 %) пацієнтки були віднесені до категорії $T_4N_1M_0$, що відповідає стадії III B, одна пацієнтка (1,04 %) – до $T_4N_1M_0$, що відповідає стадії групування IV. Для кращого сприйняття і більшої наочності розподіл хворих залежно від критеріїв TNM встановлених до і після НХТ наведено в табл. 1.

Аналізуючи кількість хворих за стадіями групування до та після проведення НХТ, видно, що серед 96 пацієнтів, які розпочинали лікування, було тільки дві жінки (2,1 %), які відносились до стадії II A. Це свідчить про те, що решта хворих були в більш занедбаних станах. Хворих, котрі до початку лікування за своїми ознаками розповсюдженості злоякісного новоутворення МЗ могли бути віднесені до стадії I, зовсім не було в нашому дослідженні.

За результатами лікування після НХТ морфологічно діагностовано 16 (16,7 %) пацієнтів, що віднесені до стадії 0, та 28 (29,1 %) жінок, у яких пухлина МЗ відповідала критеріям стадії I. Після проведення неoad'ювантної хіміотерапії у 20 (20,8 %) жінок розміри первинної пухлини відповідали критеріям II A стадії. Серед хворих, котрі звернулися за допомогою до клініки, II B стадія РМЗ діагностована у 51 (53,1 %) пацієнтки, а після неoad'ювантної терапії

the prevalence of the process $T_2N_1M_0$ and $T_3N_0M_0$ – refers to stage II B. Patients with criteria $T_3N_1M_0$ after NCT are not recorded. Values $T_3N_2M_0$ was detected in five (5.2 %) patients. According to the results of treatment, three (3.1 %) patients were classified as category $T_4N_1M_0$, which corresponds to stage III B, one patient (1.04 %) – to $T_4N_1M_0$, which corresponds to stage IV grouping. For better perception and greater clarity, the distribution of patients depending on the TNM criteria established before and after NCT is given in Table 1.

Analyzing the number of patients by stage grouping before and after NCT, it is clear that among the 96 patients who started treatment, there were only two women (2.1 %), who were classified as stage II A. This indicates that the remaining patients were in more neglected conditions. Patients who, before the start of treatment, based on their signs of the spread of malignant neoplasm of the MH, could be classified as stage I were not at all in our study.

According to the results of treatment after NCT, 16 (16.7 %) patients were morphologically diagnosed as stage 0, and 28 (29.1 %) women whose breast tumor met the criteria for stage I. After neoadjuvant chemotherapy, the size of the primary tumor in 20 (20.8 %) women met the criteria for stage II A. Among the patients who sought help at the clinic, stage II B breast cancer was diagnosed in

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від критеріїв TNM, встановлених до і після НХТ

Table 1

Distribution of patients according to TNM criteria established before and after NCT

Критерії TNM / Criteria TNM	Кількість хворих, абс. (%) / Number of patients, abs. (%)	
	до НХТ / before NCT	після НХТ / after NCT
$T_0N_0M_0$	–	15 (15,6 %)
$T_{is}N_0M_0$	–	1 (1,04 %)
$T_1N_0M_0$	–	28 (29,2 %)
$T_1N_1M_0$	–	11 (11,4 %)
$T_2N_0M_0$	2 (2,1 %)	9 (9,4 %)
$T_1N_2M_0$	–	3 (3,1 %)
$T_2N_1M_0$	51 (53,1 %)	13 (13,5 %)
$T_2N_2M_0$	3 (3,1 %)	6 (6,2 %)
$T_3N_0M_0$	–	1 (1,04 %)
$T_3N_1M_0$	17 (17,7 %)	–
$T_3N_2M_0$	2 (2,1 %)	5 (5,2 %)
$T_4N_1M_0$	6 (6,2 %)	3 (3,1 %)
$T_4N_2M_0$	8 (8,3 %)	–
$T_4N_3M_0$	5 (5,2 %)	–
$T_4N_1M_1$	1 (1,04 %)	1 (1,04 %)
$T_4N_3M_1$	1 (1,04 %)	–
Загалом / In general	96 (100 %)	96 (100 %)

дана стадія була у 14 (14,6 %) хворих. Стадія III A напередодні лікування встановлена у 22 (22,9 %) хворих, після терапії кількість пацієнтів з даною стадією зменшилась до 14 (14,6 %). Зі стадії III B розпочали лікування 14 (14,6 %) жінок, в результаті лікування до даної стадії віднесено лише 3 (3,1 %) хворих. Шість (6,2 %) пацієнтів розпочинали лікування у III C стадії. Після проведеної НХТ хворі, у котрих критерії пухлинного процесу відповідали даній стадії, не виявлені. До стадії IV відносились одна пацієнтка – 1,04 % серед хворих, що отримували НХТ виявлена саме вона одна пацієнтка – 1,04 %, критерії злоякісного новоутворення суттєво зменшились, але відповідали критеріям стадії IV. За даними отриманих результатів лікування відмічається суттєве зменшення кількості хворих з більш розповсюдженими – занедбаними стадіями пухлинного процесу і збільшення числа пацієнтів з менш занедбаними стадіями. Так, зі стадіями III та IV починала лікування 41 (42,7 %) пацієнтка, після НХТ до цих стадій відносилось 18 (18,7 %) хворих. Для більшої наочності отримані результати ефективності проведення НХТ представлені в таблиці 2.

Зменшення розмірів первинної пухлини МЗ відмічалось у всіх 96 хворих, які отримували неoad'ювантну цитостатична терапію, навіть у тих пацієнтів, де показники проліферативної активності не знижувались. Вивчення значень критерію T показало, що як результат доопераційної хіміотерапії у 16 (16,7 %) хворих первинна пухлина в післяопераційному матеріалі відсутня, також таким чином з'являється критерій T₀. У 42 (43,7 %) хворих з'являється критерій T₁. До проведення НХТ даний показник не визначався у жодного хворого. З критерієм T₂ розпочинали лікування 56 (58,3 %) жінок. Це більш ніж 50 % від загальної

51 (53.1 %) patients, and after neoadjuvant therapy this stage was in 14 (14.6 %) patients. Stage III A was established in 22 (22.9 %) patients before treatment, after therapy the number of patients with this stage decreased to 14 (14.6 %). 14 (14.6 %) women started treatment with stage III B, as a result of treatment only 3 (3.1 %) patients were classified as this stage. Six (6.2 %) patients started treatment with stage III C. After NCT, patients in whom the criteria for the tumor process met this stage were not identified. One patient – 1.04 % – was classified as stage IV, among the patients who received NCT, one patient was identified – 1.04 %, the criteria for malignant neoplasm significantly decreased, but they met the criteria for stage IV. According to the obtained treatment results, there is a significant decrease in the number of patients with more common – neglected stages of the tumor process and an increase in the number of patients with less neglected stages. Thus, 41 (42.7 %) patients started treatment with stages III and IV, after NCT 18 (18.7 %) patients were classified as these stages. For greater clarity, the results of the effectiveness of NCT are presented in Table 2.

Reduction in the size of the primary MG tumor was observed in all 96 patients who received neoadjuvant cytostatic therapy, even in those patients where the indicators of proliferative activity did not decrease. The study of the values of the T criterion showed that as a result of preoperative chemotherapy in 16 (16.7 %) patients the primary tumor in the postoperative material is absent, thus the criterion T₀ appears. In 42 (43.7 %) patients, criterion appears T₁. Before NCT, this indicator was not determined in any patient. With the criterion T₂ 56 (58.3 %) women started treatment. This is more than 50 % of the total number of patients. After completion of neoad-

Таблиця 2

Розподіл хворих на РМЗ залежно від стадії групування до і після НХТ

Table 2

Distribution of breast cancer patients depending on the stage of grouping before and after NCT

Стадія РМЗ Stage of breast cancer	Кількість хворих, абс. (%) / Number of patients, abs. (%)	
	до НХТ / before NCT	після НХТ / after NCT
0	–	16 (16,7 %)
I	–	28 (29,1 %)
II A	2 (2,1 %)	20 (20,8 %)
II B	51 (53,1 %)	14 (14,6 %)
III A	22 (22,9 %)	14 (14,6 %)
III B	14 (14,6 %)	3 (3,1 %)
III C	6 (6,2 %)	–
IV	1 (1,04 %)	1 (1,04 %)
Загалом / In general	96 (100 %)	96 (100 %)

кількості хворих. Після завершення неoad'ювантної терапії критерій T_2 морфологічно було визначено тільки у 28 (29,6 %) хворих, тобто число хворих, що мали значення T_2 до лікування, зменшилось у 2 рази. Критерій T_3 перед проведенням НХТ діагностовано у 19 (19,8 %) жінок, за результатами лікування він був у 6 (6,2 %) жінок, хворих на РМЗ.

При зверненні до клініки критерій T_4 було діагностовано у 21 пацієнтки, що відповідає 21,9 % від загальної кількості пацієнтів. Після проведеного лікування до критерію T_4 відносились тільки чотири (4,2 %) пацієнтки. Перед лікуванням кількість хворих на РМЗ, у яких діагностовано критерії T_3 та T_4 , відповідала 40 (41,7 %), а після НХТ критерії T_3 і T_4 були визначені тільки у 10 (10,4 %) пацієнтів. Пухлини, які відносяться до критерію T_3 , — це пухлини розміром понад 5 см у найбільшому вимірі, а критерій T_4 передбачає їх поширення на сусідні тканини, великий грудний м'яз, шкіру. В результаті проведення передопераційного хіміотерапевтичного лікування кількість таких хворих зменшилась у 4 рази.

На період встановлення діагнозу у 94 (97,9 %) хворих, котрі отримували неoad'ювантну поліхіміотерапію, виявлені метастатичні ураження регіонарних ЛВ. У 75 (78,1 %) пацієнтів метастатичне ураження регіонарних ЛВ відповідало критерію N_1 , у 13 (13,5 %) хворих відповідало критерію N_2 та у 6 (6,2 %) метастатичні ураження ЛВ відносились до критерію N_3 . В результаті проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії, відсутність ураження регіонарних ЛВ, підтверджена морфологічно, встановлена у 54 (56,2 %) хворих, що становить більше 50 % пацієнтів. У 28 (29,1 %) пацієнтів наявність метастатичних змін в регіонарних ЛВ відповідала значенням критерію N_1 , ще у 14 (14,6 %) жінок отримані результати морфологічних досліджень підтвердили їх відношення до критерію N_2 . Пацієнти зі змінами в регіонарних ЛВ після перенесеного неoad'ювантного лікування, котрі відповідали б значенню N_3 не виявлені.

У підгрупі хворих з повною клінічною і патоморфологічною регресією пухлини 8 (8,3 %) хворих відносились до клінічної стадії $T_2N_1M_0$ із середніми значеннями Ki-67 53,6 %, а за критеріями групування — до II В стадії. Чотири пацієнтки (4,2 %) віднесені до клінічної стадії $T_3N_1M_0$, де середні значення проліферативної активності пухлини становили 28,7 %, ці хворі відносяться до стадії III А. Дві хворі (2,1 %), де ступінь розповсюдженості захворювання становив $T_4N_1M_0$ та $T_4N_2M_0$, мали індекс проліферативної активності 75 % і відноси-

juvant therapy, the criterion T_2 was morphologically determined only in 28 (29.6 %) patients, i.e. the number of patients who had a value T_2 before treatment, decreased by 2 times. Criterion T_3 before NCT, it was diagnosed in 19 (19.8 %) women, and after treatment, it was diagnosed in 6 (6.2 %) women with breast cancer.

When applying to the clinic, the T_4 criterion was diagnosed in twenty-one patients, which corresponds to 21.9 % of the total number of patients. After the treatment, only four (4.2 %) of patients belonged to the T_4 criterion. Before treatment, the number of patients with breast cancer who were diagnosed with the T_3 and T_4 criteria corresponded to 40 (41.7 %) of patients, and after NCT the T_3 and T_4 criteria were determined in only 10 (10.4 %) of patients. Tumors that fall under the T_3 criterion, are tumors larger than 5 cm in the largest dimension, and the T_4 criterion involves their spread to neighboring tissues, pectoralis major muscle, and skin. As a result of preoperative chemotherapeutic treatment, the number of such patients decreased by 4 times.

At the time of diagnosis, 94 (97.9 %) patients receiving neoadjuvant polychemotherapy had metastatic lesions of regional lymph nodes. In 75 (78.1 %) patients, metastatic lesions of regional lymph nodes met the N_1 criterion, in 13 (13.5 %) patients met the N_2 criterion and in 6 (6.2 %) metastatic lesions of the LN were classified as N_3 . As a result of neoadjuvant polychemotherapy, the absence of regional lymph node involvement, confirmed morphologically, was established in 54 (56.2 %) patients, which is more than 50 % of patients. In 28 (29.1 %) patients, the presence of metastatic changes in regional lymph nodes met the values of the N_1 criterion, in another 14 (14.6 %) women, the results of morphological studies confirmed their relationship to the N_2 criterion. Patients with changes in regional LP after undergoing neoadjuvant treatment that would correspond to the value of N_3 not detected.

In the subgroup of patients with complete clinical and pathomorphological tumor regression, 8 (8.3 %) patients were classified as clinical stage $T_2N_1M_0$ with average Ki-67 values of 53.6 %, and according to the grouping criteria — to stage II B. Four patients (4.2 %) were classified as clinical stage $T_3N_1M_0$, where the average values of tumor proliferative activity were 28.7 %, these patients belong to stage III A. Two patients (2.1 %), where the degree of disease prevalence was $T_4N_1M_0$ and $T_4N_2M_0$, had a proliferative activity index of 75 % and belonged to stage III B;

лись до стадії III B; одна хвора (1,04 %) з критеріями розповсюдженості $T_4N_3M_0$ з даними Ki-67, що відповідали 50 %, за даними групування мала III C стадію. Таким чином, хворі, де діагностовано повну регресію пухлини, відносились до II B, III A, III B і III C стадії — це хворі з місцево поширеними формами раку молочної залози.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення змін проліферативної активності пухлин в результаті проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози показало, що зниження показників Ki-67 під дією неoad'ювантної цитостатичної терапії відмічено у 76 % хворих, ще у 16,7 % пацієнтів відмічена повна патоморфологічна і клінічна регресія пухлини. Таким чином, за даними значень проліферативної активності, позитивна динаміка на проведення неoad'ювантної цитостатичної поліхіміотерапії зафіксована у 92,7 % хворих.
2. Зниження показників проліферативної активності в результаті проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії відбулося в середньому у 2,5 раза. Залежно від стадії розповсюдженості пухлинного процесу у хворих з критеріями $T_2N_0M_0$ діагностовано зниження значень Ki-67 у 2 раза, з критеріями $T_2N_2M_0$ — у 2,4 раза, з критеріями $T_3N_1M_0$ у 2,2 раза, $T_3N_2M_0$ — у 2 раза, $T_4N_1M_0$ у 2,5 раза, $T_4N_2M_0$ у 2,3 раза і у хворих з критеріями $T_4N_3M_0$ у 4,2 раза.
3. До проведення неoad'ювантної цитостатичної терапії критерії T_0 , T_{is} , T_1 не діагностовано у жодної хворої. В результаті проведення лікування критерій T_0 діагностовано у 15,6 %, T_{is} у 1,04 % хворих, таким чином повна клінічна і морфологічна регресія пухлини встановлена у 16,7 % пацієнтів. Критерій T_1 з відсутністю уражених ЛВ, підтверджених морфологічно, зафіксовано у 29,2 % пацієнтів. Кількість пацієнтів, які мали критерії T_0 , T_{is} та T_0 без ураження пухлинними клітинами регіонарних ЛВ, становить 45,9 % від загальної кількості хворих. Критерії $T_1N_1M_0$ виявлені у 11,4 % хворих, $T_1N_2M_0$ діагностовано у 3,1 % хворих. Вказані критерії стадіювання діагностовано у 60,4 % хворих, котрі не були відмічені при встановленні діагнозу до лікування.
4. Аналіз хворих на РМЗ за стадіями групування до і після проведення НХТ показав, що хворих, які відносились до I стадії, зовсім не було в дослідженні до початку лікування. Після неoad'ювантної терапії у 29,2 % жінок, пухлини в МЗ за своїми критеріями відносились до стадії I. Розпочали лікування зі стадією II A тільки 2,1 % жінок. Після проведеної

one patient (1.04 %) with criteria for prevalence $T_4N_3M_0$ with Ki-67 data corresponding to 50 %, according to the grouping data had stage III C. Thus, patients diagnosed with complete tumor regression were classified as stage II B, III A, III B and III C — these are patients with locally advanced forms of breast cancer.

CONCLUSIONS

1. The study of changes in tumor proliferative activity as a result of neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients showed that the decrease Ki-67 indicators under the influence of neoadjuvant cytostatic therapy were observed in 76 % of patients, and in another 16.7 % of patients, complete pathomorphological and clinical tumor regression was noted. Thus, according to the values of proliferative activity, positive dynamics for neoadjuvant cytostatic polychemotherapy was recorded in 92.7 % of patients.
2. The decrease in proliferative activity indicators as a result of neoadjuvant polychemotherapy occurred on average by 2.5 times. Depending on the stage of tumor spread, patients with $T_2N_0M_0$ criteria were diagnosed with a decrease in Ki-67 values by 2 times, with $T_2N_2M_0$ criteria — by 2.4 times, with $T_3N_1M_0$ criteria — by 2.2 times, $T_3N_2M_0$ — by 2 times, $T_4N_1M_0$ — by 2.5 times, $T_4N_2M_0$ — by 2.3 times, and in patients with $T_4N_3M_0$ criteria — by 4.2 times.
3. Before neoadjuvant cytostatic therapy criteria T_0 , T_{is} , T_1 was not diagnosed in any patient. As a result of treatment, the criterion T_0 diagnosed in 15.6 %, T_{is} in 1.04 % of patients, thus complete clinical and morphological regression of the tumor was established in 16.7 % of patients. The criterion T_1 with the absence of affected LN, confirmed morphologically, was recorded in 29.2 % of patients. The number of patients who met the criteria T_0 , T_{is} and T_1 without damage to regional lymph nodes by tumor cells, is 45.9 % of the total number of patients. The criteria $T_1N_1M_0$ detected in 11.4 % of patients, $T_1N_2M_0$ diagnosed in 3.1 % of patients. The indicated staging criteria were diagnosed in 60.4 % of patients, which were not noted at diagnosis before treatment.
4. Analysis of patients with breast cancer by stage grouping before and after NCT showed that there were no patients at all in the study before the start of treatment. After neoadjuvant therapy in 29.2 % of women, tumors in the breast according to their criteria were classified as stage I. Only 2.1 % of women started treatment with stage II A. After NCT, the

НХТ розповсюдженість первинної пухлини відповідала критеріям стадії II A у 20,8 % хворих. Зі стадією II B розпочали лікування 53,1 %, а після неoad'ювантної терапії дана стадія була у 14,6 % хворих. Стадія III A до лікування встановлена у 22,9 % хворих, після терапії кількість пацієнтів із вказаною стадією зменшилась до 14,6 % пацієнтів. Зі стадією III B розпочали лікування 14,6 % жінок, після лікування до даної стадії віднесено тільки 3,1 % хворих. Стадія III C на початку лікування була у 6,2 % пацієнтів, після проведення НХТ хворі з критеріями, які відносяться до вказаної стадії, не виявлені. До стадії IV, як до НХТ, так і після відносились 1,04 % хворих.

5. На період встановлення діагнозу у 97,9 % хворих, котрі отримували неoad'ювантну поліхіміотерапію, виявлені метастатичні ураження регіонарних ЛВ. У 78,1 % пацієнтів, метастатичне ураження регіонарних ЛВ відповідало критерію N_1 , у 13,5 % хворих відповідало критерію N_2 та у 6,2 % метастатичні ураження ЛВ відносились до критерію N_3 . В результаті проведення НХТ відсутність ураження регіонарних ЛВ, підтверджена морфологічно, встановлена у 56,2 % хворих. У 29,1 % пацієток метастатичні зміни в регіонарних ЛВ відповідали значенням N_1 , ще у 14,6 % пацієток відносились до критерію N_2 . Пацієнти, у котрих зміни в ЛВ відповідали б значенню N_3 , не виявлені.

6. Зменшення розмірів первинної пухлини молочної залози відмічено у всіх хворих, які отримували НХТ, навіть у пацієнтів, де показники проліферативної активності не знижувались. У 16,7 % хворих пухлина при морфологічному дослідженні видаленої тканини залози не визначається, що класифікується як критерій T_0 . У 43,7 % з'являється критерій T_1 . До НХТ даний показник не діагностувався. З критерієм T_2 розпочинали лікування 58,3 % жінок, після лікування T_2 морфологічно підтверджено у 29,6 % хворих. Кількість хворих, що мали критерій T_2 , зменшилась у 2 рази. До лікування критерій T_3 діагностовано у 19,8 % хворих, після лікування він був у 6,2 % жінок, T_4 діагностовано у 21,9 % пацієток, після лікування — у 4,2 %. До лікування критерії T_3 та T_4 діагностовано у 41,7 % хворих, після лікування вони визначались у 10,4 % пацієнтів. В результаті проведення передопераційного хіміотерапевтичного лікування кількість хворих з критеріями T_3 , T_4 зменшилась у 4 рази.

prevalence of the primary tumor met the criteria for stage II A in 20.8 % of patients. 53.1 % started treatment with stage II B, and after neoadjuvant therapy this stage was in 14.6 % of patients. Stage III A was established in 22.9 % of patients before treatment, after therapy the number of patients with this stage decreased to 14.6 % of patients. 14.6 % of women started treatment with stage III B, after treatment only 3.1 % of patients were classified as this stage. Stage III C at the beginning of treatment was in 6.2 % of patients, after NCT, patients with criteria related to this stage were not identified. Stage IV, both before NCT and after, was in 1.04 % of patients.

5. At the time of diagnosis, 97.9 % of patients receiving neoadjuvant polychemotherapy had metastatic lesions of regional lymph nodes. In 78.1 % of patients, metastatic lesions of regional lymph nodes met the N_1 criterion, in 13.5 % of patients it met the N_2 criterion, and in 6.2 % metastatic lesions of lymph nodes were classified as N_3 . As a result of NCT, the absence of morphologically confirmed lesions of regional lymph nodes was established in 56.2 % of patients. In 29.1 % of patients, metastatic changes in regional lymph nodes met the N_1 value, and in another 14.6 % of patients they met the N_2 criterion. Patients in whom changes in lymph nodes would meet the N_3 value were not identified.

6. Reduction in the size of the primary breast tumor was observed in all patients who received NCT, even in patients where the indicators of proliferative activity did not decrease. In 16.7 % of patients, the tumor was not detected during morphological examination of the removed gland tissue, which is classified as criterion T_0 . In 43.7 % the criterion T_1 appears. This indicator was not diagnosed before NCT. With the criterion T_2 58.3 % of women started treatment, after treatment T_2 morphologically confirmed in 29.6 % of patients. Number of patients who had criterion T_2 , decreased by 2 times. Before treatment, the criterion T_3 diagnosed in 19.8 % of patients, after treatment it was in 6.2 % of women, T_4 diagnosed in 21.9 % of patients, after treatment — in 4.2 %. Before treatment, T_3 criteria and T_4 were diagnosed in 41.7 % of patients, after treatment they were determined in 10.4 % of patients. As a result of preoperative chemotherapy treatment, the number of patients with T_3 criteria, T_4 decreased by 4 times.

Інформація про фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Національний науко-

Funding information

The study was carried out within the framework of the scientific research work of the State Institution

вий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», яка фінансувалась з бюджету НАМН України.

«National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the NAMS of Ukraine», which was funded from the budget of the NAMS of Ukraine.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97, no. 3. P. 188-194. doi: 10.1093/jnci/dji021.
2. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / D. Bear, S. Anderson, R. E. Smith et al. *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, no. 13 P. 2019-2027. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1665.
3. Литвиненко О. О., Шахрай Г. Ф. Неoad'ювантна хіміотерапія раку молочної залози. *Українські медичні вісті.* 2022. Т. 14, № 1-2. С. 90-91.
4. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer / L. D. Feldman, G. N. Hortobagyi, A. U. Buzdar et al. *Cancer Res.* 1986. Vol. 46. P. 2578-2581.
5. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 / P. Rastogi, S. J. Anderson, H. D. Bear et al. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 778-785. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235.
6. The neoadjuvant systemic treatment of early breast cancer: a narrative review / O. Globus, I. Greenhouse, T. Sella, E. N. Gal-Yam. *Ann. Breast Surg.* 2023. Vol. 7. P. 39, doi: 10.21037/abs-21-109.
7. Neoadjuvant and adjuvant end-points in health technology assessment in oncology / N. Harbeck, A. Schneeweiss, P. Thuss-Patience et al. *Eur. J. Cancer.* 2021. Vol. 147. P. 40-50. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.006.
8. Different prognostic values of tumour and nodal response to neoadjuvant chemotherapy depending on subtypes of inflammatory breast cancer, a 317 patient-study / M. Roge, J. Salleron, Y. Kirova et al. *Cancers (Basel).* 2022. Vol. 14, no. 16. P. 3928. doi: 10.3390/cancers14163928.
9. Role and evaluation of pathologic response in early breast cancer specimens after neoadjuvant therapy: Consensus statement / E. Guerini-Rocco, G. Botti, M. P. Foschini, et al. London, England : SAGE Publications Sage UK, 2021.
10. Definition of high-risk early hormone-positive her2 - negative breast cancer: A consensus review / M. Garutti, G. Griguolo, A. Botticelli, et al. *Cancers.* 2022. Vol. 14, no. 8. P. 1898. doi: 10.3390/cancers14081898.
11. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO phase III trial / C. Criscitiello, H. A. Azim Jr., D. Agbor-tarh et al. *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, no. 8. P. 1980-1985. doi: 10.1093/annonc/mdt129.
12. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial /

REFERENCES

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-194. doi: 10.1093/jnci/dji021.
2. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019-2027. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1665.
3. Lytvynenko O. O., Shakhrai G. F. [Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer]. *Ukrainski msdychni visti.* 2022;14(1-2):90-91. Ukrainian.
4. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986;46:2578-2581.
5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin Oncol.* 2008;26:778-785. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0235.
6. Globus O, Greenhouse I, Sella T, Gal-Yam EN. The neoadjuvant systemic treatment of early breast cancer: a narrative review. *Ann Breast Surg.* 2023;7:39, doi: 10.21037/abs-21-109.
7. Harbeck N, Schneeweiss A, Thuss-Patience P, Miller K, Garbe C, Griesinger F, et al. Neoadjuvant and adjuvant end-points in health technology assessment in oncology. *Eur J Cancer.* 2021;147:40-50. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.006.
8. Roge M, Salleron J, Kirova Y, Guigo M, Cailleteau A, Levy C, et al. Different prognostic values of tumour and nodal response to neoadjuvant chemotherapy depending on subtypes of inflammatory breast cancer, a 317 patient-study. *Cancers (Basel).* 2022;14(16):3928. doi: 10.3390/cancers14163928.
9. Guerini-Rocco E, Botti G, Foschini MP, Marchio C, Mastropasqua MG, Perrone G, et al. Role and evaluation of pathologic response in early breast cancer specimens after neoadjuvant therapy: Consensus statement. London, England : SAGE Publications Sage UK; 2021.
10. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, et al. Definition of high-risk early hormone-positive her2 - negative breast cancer: A consensus review. *Cancers.* 2022;14(8):1898. doi: 10.3390/cancers14081898.
11. Criscitiello C, Azim HA Jr, Agbor-tarh D, de Azambuja E, Piccart M, Baselga J, et al. Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO phase III trial. *Ann Oncol.* 2013;24(8):1980-1985. doi: 10.1093/annonc/mdt129.
12. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-

- E. Alba, J. Albanell, J. de la Haba et al. *Br. J. Cancer*. 2014. Vol. 110, no. 5. P. 1139-1147. doi: 10.1038/bjc.2013.831.
13. Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States / S. S. Mougalian, P. R. Soulos, B. K. Killelea et al. *Cancer*. 2015. Vol. 121, no. 5. P. 2544-2552. doi: 10.1002/cncr.29348.
14. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis / P. Cortazar, L. Zhang, M. Untch et al. *Lancet*. 2014. Vol. 384. P. 164-172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
15. Chen Y., Qi Y., Wang K. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an evaluation of its efficacy and research progress. *Front. Oncol.* 2023. Vol. 13. Art. 1169010. doi: 10.3389/fonc.2023.1169010.
16. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 / J. A. van der Hage, C. J. van de Velde, J. P. Julien et al. *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19, no. 22. P. 4224-4237. doi: 10.1200/JCO.2001.19.22.4224.
17. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno et al. *Ann. Oncol.* 2019. Vol. 30, no. 8. P. 1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
18. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell Physiol.* 2000. Vol. 182, no. 3. P. 311-322. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
19. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis / X. Chen, C. He, D. Han et al. *Future Oncol.* 2017. Vol. 13, no. 9. P. 843-857. doi: 10.2217/fon-2016-0420.
20. Improved prediction of survival outcomes using residual cancer burden in combination with Ki-67 in breast cancer patients underwent neoadjuvant chemotherapy / J. Y. Kim, J. M. Oh, S. K. Lee et al. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. Art. 903372. doi: 10.3389/fonc.2022.903372.
21. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer / A. Prat, M. C. Cheang, M. Martin et al. *Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 203-209. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4134.
22. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer / G. von Minckwitz, W. D. Schmitt, S. Loibl et al. *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 4521-4531. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3628.
23. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy / A. Sheri, I. E. Smith, S. R. Johnston et al. *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26. P. 75-80. doi: 10.1093/annonc/mdu508.
24. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 / G. Curigli-
positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1139-1147. doi: 10.1038/bjc.2013.831.
13. Mougalian SS, Soulos PR, Killelea BK, Lannin DR, Abu-Khalaf MM, DiGiovanna MP, et al. Use of neoadjuvant chemotherapy for patients with stage I to III breast cancer in the United States. *Cancer*. 2015;121(5):2544-2552. doi: 10.1002/cncr.29348.
14. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
15. Chen Y, Qi Y, Wang K. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an evaluation of its efficacy and research progress. *Front Oncol*. 2023;13:1169010. doi: 10.3389/fonc.2023.1169010.
16. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-4237. doi: 10.1200/JCO.2001.19.22.4224.
17. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
18. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182(3):311-322. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
19. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2017;13(9):843-857. doi: 10.2217/fon-2016-0420.
20. Kim JY, Oh JM, Lee SK, Yu J, Lee JE, Kim SW, et al. Improved prediction of survival outcomes using residual cancer burden in combination with Ki-67 in breast cancer patients underwent neoadjuvant chemotherapy. *Front Oncol*. 2022;12:903372. doi: 10.3389/fonc.2022.903372.
21. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *Clin Oncol*. 2013;31:203-209. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4134.
22. von Minckwitz G, Schmitt WD, Loibl S, Muller BM, Blohmer JU, Sinn BV, et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4521-4531. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3628.
23. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2015;26:75-80. doi: 10.1093/annonc/mdu508.
24. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2153. doi: 10.1093/annonc/mdx806.

- ano, H. J. Burstein, E. P. Winer et al. *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29, no. 10. P. 2153. doi: 10.1093/annonc/mdx806.
25. Validation of Residual Proliferative Cancer Burden as a Predictor of Long-Term Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor-Positive / Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer / F. Miglietta, M. V. Dieci, V. Tsvetkova et al. *Oncologist.* 2020. Vol. 25, no. 9. P. e1355-e1362. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0201.
 26. Li J., Jiang Z. Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer (CSCO BC) guidelines in 2022: stratification and classification. *Cancer Biol. Med.* 2022. Vol. 19, no. 6. P. 769-773. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0277.
 27. Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer / A. Tabchy, V. Valero, T. Vidaurre et al. *Clin. Cancer Res.* 2010. Vol. 16, no. 21. P. 5351-5361. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1265.
 28. A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer / C. Hatzis, L. Pusztai, V. Valero et al. *JAMA.* 2011. Vol. 305, no. 18. P. 1873-1881. doi: 10.1001/jama.2011.593.
 29. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer / M. Untch, G. E. Konecny, S. Paepke, G. von Minckwitz. *Breast.* 2014. Vol. 23, no. 5. P. 526-537. doi: 10.1016/j.breast.2014.06.004.
 25. Miglietta F, Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Vernaci G, Menichetti A, et al. Validation of residual proliferative cancer burden as a predictor of long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy in patients with Hormone receptor-positive / Human epidermal growth receptor 2-negative breast cancer. *Oncologist.* 2020;25(9):e1355-e1362. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0201.
 26. Li J, Jiang Z. Chinese Society of Clinical Oncology Breast Cancer (CSCO BC) guidelines in 2022: stratification and classification. *Cancer Biol Med.* 2022;19(6):769-773. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0277.
 27. Tabchy A, Valero V, Vidaurre T, Lluch A, Gomez H, Martin M, et al. Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5351-5361. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1265.
 28. Hatzis C, Pusztai L, Valero V, Booser DJ, Esserman L, Lluch A, et al. A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer. *JAMA.* 2011;305(18):1873-1881. doi: 10.1001/jama.2011.593.
 29. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast.* 2014;23(5):526-537. doi: 10.1016/j.breast.2014.06.004.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Литвиненко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5558-1891>

Литвиненко Олександр Олександрович, доктор філософії, лікар, Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

Дем'янов Владислав Олегович, молодший науковий співробітник відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0314-2683>

Баранніков Костянтин Володимирович, магістр за спеціальністю «Публічне управління та адміністрування», доктор медичних наук за спеціальністю «Онкологія», доцент кафедри військово-медичної підготовки, реабілітації військовослужбовців та медицини катастроф Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2416-6994>

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oleksandr O. Lytvynenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radio-Induced Cancer Diseases, Clinical Radiology Institute, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine. Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5558-1891>

Oleksandr O. Lytvynenko, Doctor of Philosophy, Doctor, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Vladyslav O. Demianov, Junior research associate, Department of Radio-Induced Cancer Diseases, Clinical Radiology Institute, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine. Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0314-2683>

Kostiantyn V. Barannikov, Master of public management and administration (MSc), Doctor of medical sciences (Oncology) (DSc), Associate professor, Department of Military Medical Training, Rehabilitation of Servicemen and Disaster Medicine, Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2416-6994>