DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

УДК 618.19-006.6-089.168-091.8

С.В. Сазонов, Н.В. Казанцева

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПОНЯТИЙ: ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ, ОТВЕТ ОПУХОЛИ НА ХИМИОТЕРАПИЮ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГРЕСС ОПУХОЛИ, ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

S.V. Sazonov, N.V. Kazantseva

MAMMARY CANCER. MODERN CONCEPTS OF CONTENTS: MEDICAL PATHOMORPHOSIS, TUMOR RESPONSE TO CHEMOTHERAPY, MORPHOLOGICAL TUMOR REGRESSION, PROGNOSIS

Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. Накопление результатов морфологических проявлений лечебного патоморфоза привело к формированию понимания ряда закономерностей, основных в той или иной мере стереотипно повторяющихся изменений в строении тканей и клеток опухоли, которые исследователи постарались не только описать, но и каким-то образом упорядочить и классифицировать. Многофакторный подход в оценке лечебного патоморфоза повышает объективность и прогностическую значимость метода, но существенно усложняет проведение самого морфологического исследования. В то же время, накопление большого объема данных о лечебном патоморфозе позволило в проведенных мультицентровых исследованиях провести анализ и отобрать наиболее значимые показатели, имеющие существенное значение для его оценки, и на их основе формировать представления о прогнозе течения заболевания конкретного пациента для планирования и коррекции последующих этапов лечения. Определение ответа опухоли, установление степени «минимальной остаточной болезни» является универсальным подходом, который может использоваться при различных онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: рак молочной железы, лечебный патоморфоз, патоморфологический ответ, морфологический регресс, стандартизация исследований, прогноз заболевания

Abstract. The accumulation of the results of the morphological manifestations of therapeutic pathomorphism led to the formation of understanding of a number of laws, the basic to the more or less stereotyped repetitive changes in the structure of tissues and tumor cells that researchers have tried not only to describe, but, somehow, organize and classify. A multivariate approach in the evaluation of therapeutic pathomorphism increases objectivity and predictive value of the method, but greatly complicates the conduct of the morphological study. At the same time, the accumulation of a large volume of medical pathomorphism data allowed in a multicenter study to analyze and select the most relevant indicators, which are essential for the evaluation and based on them to form ideas about the prognosis of the individual patient of the disease to plan and correct the subsequent stages of treatment . Determination of tumor response, the establishment of the degree of «minimal residual disease» is a universal approach that can be used in a variety of cancer.

Keywords: breast cancer, medical pathomorphosis, pathologic response morphological regression, standardization research, prognosis

Понятие лечебного патоморфоза введено в конце прошлого столетия и его появление связано с внедрением неоадъювантной химиотерапии злокачественных новообразований. Этот вид терапии применяется у пациенток, которым или противопоказано хирургическое лечение (при T4N2–N3-стадии), или с крупными опухолями (T2–T3) с целью уменьшения размеров опухоли, размеров и количества пораженных лимфатических узлов, элиминации микрометастазов, или с целью увеличения возможности выполнения органосохраняющего лечения, или возможности оценки чувствительности опухоли к назначаемой химиотерапии.

DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

Лечебный патоморфоз в широком понимании — это изменение клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения [1]. Эффективность неоадьювантного лечения у пациенток с раком молочной железы складывается из субъективного, объективного клинического и морфологического ответов. Субъективный клинический ответ, оцениваемый физикально (пальпаторно), часто имеет тенденцию к переоценке эффективности неоадъювантной химиотерапии. Объективный клинический ответ определяется степенью уменьшения опухоли, числа и размеров патологически измененных лимфатических узлов, выявляемых при инструментальных методах исследования (УЗИ, маммография, МРТ). Морфологический ответ — оценка совокупности морфологических изменений, происходящих в опухоли после проведенной химиотерапии.

Сегодня следует признать, что при сравнении точности физикального метода исследования, УЗИ, маммографии и МРТ, макро- и микроскопического исследования наиболее точным методом является микроскопическая оценка размеров опухоли. Все прочие методики склонны переоценивать результаты неоадъювантного лечения (т.е. преуменьшать размеры остаточной опухоли) либо недооценивать ее (т.е. преувеличивать размеры опухоли) [1]. Лучевые и другие методы оценки лечебного патоморфоза ограничены в своей способности обеспечить точную информацию о T и N категориях, и достаточно часто при ответе, расцененном как полный патоморфоз лучевыми методами, в операционном материале при морфологическом исследовании выявляются элементы опухоли [2, 3]. Таким образом, достоверность прогноза по лечебному патоморфозу опухоли существенно повышается при его морфологической оценке. Следовательно, оценка лечебного патоморфоза должна обязательно включать морфологическое исследование операционного материала.

Накопление результатов морфологических проявлений лечебного патоморфоза (морфологического ответа) привело к формированию понимания ряда закономерностей, основных в той или иной мере стереотипно повторяющихся изменений в строении тканей и клеток опухоли, которые исследователи постарались не только описать, но и каким-то образом упорядочить и классифицировать. Морфологический ответ опухоли на лечение меняется не только в зависимости от используемых химиопрепаратов, но и от протокола их введения в организм пациентки (суммарная доза препарата, продолжительность введения, способа введения), а также времени между окончанием химиотерапии и резекции опухоли. Все эти моменты необходимо учитывать при последующем сравнении получаемых эффектов в разных протоколах исследования.

Морфологический патоморфоз включает в себя альтерацию, гибель клеток, репаративные процессы, воспаление и склероз. В лечебном патоморфозе при гистологическом исследовании можно выделить два основных этапа изменений — ранние и поздние [3].

1 этап (ранние изменения) — максимально проявляются через 7 дней после начала химиотерапии. Выявляются однотипные дистрофические и альтеративные изменения опухоли на фоне выраженных сосудистых расстройств (стазы, полнокровие сосудов, сладж-феномен, микротромбозы, плазмо- и геморрагии) и воспалительная инфильтрация. В опухолевых клетках, как правило, наблюдается выраженный плеоморфизм, увеличение размеров их ядра, появление многоядерных клеток, конденсация хроматина, появление вакуолей в ядре, выраженная эозинофилия цитоплазмы клеток, появление в цитоплазме вакуолей.

2 этап (поздние изменения) — в полной мере проявляются через 2 недели и более от начала неоадъювантной терапии. Разрастается соединительная ткань вокруг очагов некроза, появляются признаки склероза, гиалиноза имиксоматоза опухоли. Вокруг скоплений опухолевых клеток образуются лимфоплазмоцитарные инфильтраты, появляются гигантские многоядерные клетки инородных тел и ксантомные клетки, формируются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты.

Однако все вышеперечисленные признаки обоих этапов с трудом поддаются стандартизации при их оценке, и в значительной степени субъективны.

Основным, наиболее часто оцениваемым большинством исследователей гистологическим признаком терапевтического патоморфоза следует признать объемную долю сохранивших после лечения жизнеспособность опухолевых клеток. Другие параметры, такие как распространенность некроза, сосудистые изменения, воспалительную инфильтрацию, как правило, рассматривают как дополнительные факторы и редко оценивают качественно или полуколичественно. Однако всегда было понимание того, что для оценки лечебного патоморфоза важен многофакторный анализ, учет нескольких показателей, а не только объем резидуальных опухолевых элементов. Однако такое исследование становится достаточно трудоемким, а это значит, что внедрение многофакторных способов оценки патоморфоза, по-видимому, будет возможно лишь на основе внедрения в работу патоморфологических лабораторий методов автоматизированного анализа большинства показателей.

Несмотря на все вышесказанное, до сих пор гистологическая оценка лечебного патоморфоза имеет меньшее распространение, чем лучевые методы. Это связано, прежде всего, с трудоемкостью такого исследования и достаточно низкой объективностью получаемых данных. Нужно учитывать, что при сложившейся системе проведения морфологического ис-

следования исследуется лишь часть опухоли, однако полученные результаты исследования в последующем автоматически переносятся на весь ее объем, при этом игнорируется явление гетерогенности опухоли. Субъективной является и оценка соотношения в опухоли жизнеспособной и некротической ткани, поскольку четкие границы между ними часто отсутствуют. В опухоли могут наблюдаться спонтанные некрозы, не связанные с проведенной химиотерапией, часто в ней прослеживается градиентный характер изменений — их выраженность постепенно убывает от центра к периферии опухоли.

Одна из первых гистологических классификаций выраженности лечебного патоморфоза предложена Е.Ф. Лушниковым [4], согласно которой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

• I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;

• II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;

• III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;

• IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов, тотальный некроз опухоли.

Наиболее распространенная методика оценки лечебного патоморфоза в России стала схема Г.А. Лавниковой [5]. Она основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени лечебного патоморфоза:

• I степень — более 50% опухолевой ткани сохранено;

• II степень — сохранено 20–50% опухолевой ткани;

• III степень — до 20% ткани опухоли сохранилось в виде отдельных очагов;

• IV степень — полное отсутствие опухолевой ткани.

Для объективизации оценки лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой используется количественный показатель — индекс повреждения (ИП), рассчитываемый по формуле:

$$ИП = Пк - Пл/Пк \times 100, \quad (1)$$

где:

Пк — средний объем жизнеспособной опухолевой ткани (без лечения); Пл — средний объем жизнеспособной опухолевой ткани (после лечения); ИП — индекс повреждения в процентах (от 100 до 0).

Для определения индуцированных лечением некрозов в опухолевой ткани используется формула:

$$A = B/C \times 100, \quad (2)$$

где:

В — количество клеток в некрозе; С — общее количество опухолевых клеток; А — процент клеток в состоянии некроза по отношению ко всем опухолевым клеткам.

В англоязычной литературе используемый в России термин «лечебный патоморфоз» в практике не применяется. Вместо него обычно определяют степень регресса опухоли или ответ опухоли на лечение. Регресс опухоли — это менее объёмный критерий, чем лечебный патоморфоз, т.к. оценивается всего лишь только непосредственные изменения опухоли на проведенную химиотерапию. Оценка регресса опухоли требует более формализованного подхода к проводимым исследованиям, использования признаков, подлежащих объективной оценке и, по сути, уже почти напрямую не связано с описанием морфологии опухоли [6]. Более того, в настоящее время сделан следующий шаг в понимании места оценки лечебного патоморфоза — классификация по Miller I.D., Payne S. (1999, 2001) уже разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от изменения клеточности опухоли [7]. В классификации выделено пять степеней ответа опухоли на лекарственное лечение. Только при полном отсутствии опухолевых клеток в первичной опухоли и в регионарных лимфатических узлах устанавливается полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response — pCR). При этом в исследуемом материале может присутствовать карцинома *in situ*.

В 1981 г. ВОЗ была принята клиническая классификация степеней ответа опухоли на лечение, основанная на изменении линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми методами исследования [7]. В 2000 г. классификация пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-RECIST) [8]. В соответствии с этой классификацией различают варианты ответа опухоли:

• полный ответ (Complete Response-CR) — полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 недель с момента документации полного ответа;

• частичный ответ (Partial Response-PR) — уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более, суммы измерений 2 больших перпендикулярных диаметров. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания;

• прогрессирование заболевания (Progressive Disease-PD) — увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью;

DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

• стабилизация заболевания (Stable Disease-SD) — несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Новая версия 1.1 RECIST опубликованная в 2008 г. отличается как значениями количественных показателей, так и увеличением числа оцениваемых параметров, ранжировки их значимости. Она включает оценку основных (targetlesions) и дополнительных (non-target lesions) очагов опухолевого поражения (роста) [9].

Оценка основных очагов (количественная) осуществляется по критериям:

• CR: исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось менее 10 мм;

• PR: уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%;

• PD: увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов;

• SD: несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Оценка дополнительных очагов (качественная):

• CR: исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь размер менее 10 мм по короткой оси;

• Non-CR/Non-PD: сохранение одного или нескольких основных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы;

• PD: однозначная прогрессия дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов.

В классификации опухолей молочной железы ВОЗ 2012 г. приведено уже 8 различных систем оценки pCR [10]. Из них наибольший интерес представляет Кельнская система классификации регрессии опухоли (The Cologne Regression Classification System), основанная на принципах классификации ВОЗ и выделяющая 4 класса, в модификации Y. Shimosato с соавт. [11], где дополнительно учитывается объем жизнеспособных и некротически измененных элементов опухоли, а также статус региональных лимфатических узлов:

I класс — минимальная/отсутствие регрессии с сохранением более, чем 50% жизнеспособных элементов опухоли с наличием метастазов в лимфатических узлах (ypN1);

II класс — частичная регрессия с сохранением менее, чем 50% и более, чем 0% жизнеспособных опухолевых элементов — малая регрессия (классы I/II) без метастазов в лимфатические узлы (ypN0);

III класс — отсутствие жизнеспособных опухолевых элементов — выраженная регрессия (классы III/IV), но с наличием метастазов в лимфатических узлах (ypN1);

IV класс — полная регрессия без каких-либо признаков опухолевого процесса — выраженная регрессия (классы III/IV) без метастазов в лимфатические узлы (ypN0).

Одновременно продолжилось дальнейшее изучение, расширение количества изучаемых морфологических показателей опухоли, имеющих прогностическое значение для оценки патоморфоза, таких как: изменение объемов жизнеспособной, дистрофической и дискомплексированной ткани, характеристика митотической активности и апоптоза в остаточной опухоли, характер и выраженность воспалительной реакции, количества гигантских клеток, характеристика, тип и степень воспалительной реакции в строме опухоли [12, 13, 14]. Такой многофакторный подход в оценке лечебного патоморфоза может быть и повышает объективность и прогностическую значимость метода, но существенно усложняет проведение самого морфологического исследования. В то же время, накопление большого объема данных о лечебном патоморфозе позволило в мультицентровых исследованиях провести анализ и отобрать наиболее значимые показатели, имеющие существенное значение для его оценки и на их основе формировать представления о прогнозе течения заболевания конкретного пациента для планирования и коррекции последующих этапов лечения [15].

С другой стороны, активно продолжились и клинические мультицентровые исследования, задачей которых являлось установление основных параметров опухоли, влияющих на эффективность проводимой терапии. Было показано, что такие характеристики опухоли, как меньший размер, высокая пролиферативная активность, РЭ(-) и РП(-) рецепторный статус опухоли, гистологическая форма инвазивного протокового рака, прогнозируют высокую чувствительность к химиотерапии и вероятность достижения полного морфологического эффекта, что немаловажно при планировании адекватного неоадъювантного подхода. Так при небольших размерах опухоли с наличием регионарных метастазов чаще достигается pCR. Уменьшение размеров опухоли стали рассматривать в качестве признака ее радио- или химиочувствительности, а также как важный прогностический фактор, коррелирующий с выживаемостью онкологических больных [16]. Размер опухоли и клинический статус лимфатических узлов оказались значимыми «предсказывающими» факторами степени регресса опухоли в ответ на предоперационную химиотерапию. Установлено, что степень злокачественности опухоли является не только важным прогностическим фактором, коррелирующим с течением болезни, но и фактором, предсказывающим вероятность получения полного морфологического ответа в опухоли. Частота полных морфологических эф-

фектов прямо пропорциональна степени анаплазии: если при 1-й и 2-й степени злокачественности частота полных морфологических ответов составляет всего 10%, то при высокоагрессивных опухолях (3-я степень) вероятность получения полного морфологического ответа (pCR) при использовании химиотерапии повышается до 90% [7]. Показано, что отрицательный стероидный рецепторный статус опухоли является фактором, предсказывающим хороший ответ на химиотерапию и высокую частоту получения полного морфологического ответа. Показано, что у пациенток с местнораспространенным раком молочной железы частота pCR составила 24% при отрицательном гормональном статусе и 8% при гормональночувствительных опухолях [17]. Гиперэкспрессия HER2 является неблагоприятным прогностическим фактором, коррелирующим с большим размером опухоли, высокой пролиферативной активностью, анеуплоидией, высокой степенью гистологической злокачественности, метастатическим поражением лимфатических узлов, агрессивным течением болезни и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных РМЖ. Однако использование в качестве таргетной терапии моноклонального антитела к HER2 рецептору позволило улучшить как непосредственные результаты лечения (объективный ответ и частоту pCR), так и отдаленные результаты терапии HER2-позитивного рака молочной железы. Показано, что частота полного морфологического ответа при HER-позитивном раке выше, чем при HER-негативном (23,5 против 7,1%), а при использовании таргетной терапии и химиотерапии у больных с гиперэкспрессией HER-2 отмечено значительное увеличение частоты достижения pCR (до 37%) [18, 18, 20, 21]. Установлено, что опухоли базального подтипа активно пролиферируют и имеют самую высокую частоту полных морфологических регрессий pCR– до 45%, опухоли же люминального подтипа с более низким уровнем пролиферации показывают соответственно более низкую частоту pCR (около 6%) [22, 23, 24]. Получены данные о корреляции гистологического варианта опухоли молочной железы и степени лечебного патоморфоза у больных раком молочной железы. Наибольшая чувствительность к химиотерапии и вероятность достижения полного морфологического регресса (до 15%) отмечена при инвазивном протоковом раке. Дольковый рак часто ассоциирован с люминальным подтипом опухолей и низкой частотой достижения pCR (0–3%); при редких гистологических типах опухолей (папиллярном и слизистом раке) полных морфологических регрессий не отмечено (0%) [25, 26].

Установлено, что при раке молочной железы морфологический ответ на предоперационную химиотерапию прямо коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью, а полная морфологическая регрессия опухоли pCR является важнейшим фактором прогноза [27, 28]. Показано, что максимальная общая выживаемость наблюдается при полном патоморфозе, минимальная — при слабом или его отсутствии (Рис. 1). Полная регрессия опухоли (IV степень) сопровождается максимальными показателями общей выживаемости: 3-, 5-, 10-летняя выживаемость у пациенток этой группы равна 100%, 92,3%, 83,1 соответственно. Напротив, при невыраженном патоморфозе общая выживаемость на аналогичных сроках составила 57,8, 42,3, 28,7% соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости имеют аналогичную тенденцию: при полномпатоморфозе 3-, 5-, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 85,6, 76,1, 76,1%, тогда как при слабом — 42,9, 33,7, 28,7% соответственно [29, 30].

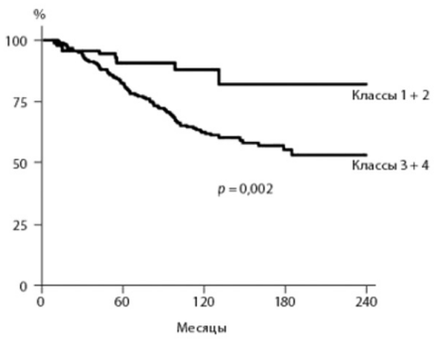


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток с РМЖ после проведенной неоадьювантной химиотерапии. Класс 1 — полный патоморфологический ответ (pCR), класс 2 — хороший ответ, 3 — слабый ответ, 4 класс — резистентность к проведенной терапии

Fig. 1. Overall survival of patients with breast cancer after neoadjuvant chemotherapy conducted. Class 1 — Pathologic complete response (pCR), class 2 — a good answer, 3 — weak response, 4 class — resistance to the therapy.

Показано, что лучшая общая и безрецидивная выживаемость достигается у пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, в ходе неоадъювантного лечения у которых удалось добиться полного морфологического регресса в лимфатических узлах, даже при наличии остаточных проявлений опухоли в молочной железе (исследование Anderson Cancer Center, Texas, USA) [31].

Анализ основных параметров при ответе опухоли на неоадьювантную химиотерапию и их роли в достижении pCR привел к разработке искусственного критерия — Residual Cancer Burden (дословно: «ложе остаточной опухоли», RCB), позволяющего предсказывать прогноз заболевания, определять вероятность безрецидивной выживаемости пациенток [31, 32]. Критерий рассчитывается на основании измерения

DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

остаточной опухоли (двухмерные показатели с учетом возможной асимметрии опухоли), ее клеточности (по классификации Miller-Payne), наличия в опухоли рака *in situ,* а также числа пораженных ЛУ и размеров наибольшего метастаза.

В развитии этого процесса в 2014 г. FDA одобрило применение оценки Pathological Complete Response (полного патологического ответа опухоли, pCR) в качестве суррагатного маркера эффективности неоадьювантной терапии, как имеющего существенное прогностическое значение для пациенток с РМЖ, а в 2015 г. выпущены методические рекомендации международного экспертного сообщества по РМЖ -BIG-NABCG, содержащие основные принципы стандартизации оценки полного патологического ответа опухоли pCR на проведенную неоадьювантную химиотерапию [33, 34]. Сообщество приняло консенсусное решение — для того чтобы оценить степень ответа опухоли на проведенную химиотерапию, необходимо и достаточно из большого числа предлагаемых сегодня критериев эффективности лечения одномоментно учитывать только лишь следующие параметры:

1. Размеры остаточной опухоли.
2. Клеточность опухоли.
3. Наличие в материале карциномы *in situ*.
4. Количество метастазов и размеры наибольшего метастаза.

Этот подход позволил не только выделить пациенток РМЖ с pCR и с неполным ответом опухоли на химиотерапию, но и разделить их на группы в зависимости от степени выраженности патоморфологических изменений. Это же позволило отнести конкретную пациентку в группу с разным прогнозом выживаемости и, соответственно, проводить коррекцию проводимой последующей химиотерапии.

В Anderson Cancer Center (Texas, USA) на основе этих представлений разработана относительно стандартизированная система оценки остаточной опухолевой нагрузки по характеристике Residual Cancer Burdenc учетом ранжирования выраженности основных признаков лечебного патоморфоза и введения их в разработанную математическую модель, учитывающую показатели кривых безрецидивной выживаемости пациенток с РМЖ [31, 32]. Учитываются следующие параметры опухоли:

1. Размер остаточной опухоли. Учитывается размер наибольшего узла опухоли, выражается в мм. Измерения проводятся в двух проекциях, выбираются два наибольшие размера с учетом асимметрии опухоли. Необходимо также оценить расстояние от опухоли до краев ее хирургической резекции. Для выполнения этой задачи следует маркировать края резекции краской или прошивать их лигатурами. Удаленный макропрепарат исследуется путем рассечения на пластины ткани толщиной до 5 мм. Это наиболее сложная для оценки позиция, т.к. размеры, границы «ложа опухоли» часто достаточно трудно точно оценить как макроскопически, так и при гистологическом исследовании [35]. В любом случае для исключения ошибки полученные результаты морфологического исследования необходимо сопоставить с предоставленными клиническими данными о локализации и размерах опухолевого узла.

2. Клеточность опухоли. Оценивается средняя клеточность остаточной опухоли в нескольких произвольно выбранных микроскопических областях ее ложа. Клеточность микроскопической области рассчитывается как соотношение количества опухолевых клеток и стромы опухоли и выражается в %. Фокусы некроза, кровоизлияния, фиброза при расчете клеточности опухоли не учитываются. Необходимо рассчитать общую клеточность от средних значений оценок в нескольких различных микроскопических областях ложа опухоли. Для примера: если клеточность в различных областях ложа опухоли оценили как: 20, 10, 20, 0, 20, 30% — то средняя оценка общей клеточности составит 20%.

Могут использоваться готовые шаблоны оценки клеточности для облегчения и ускорения расчетов (Miller-Payne, RCB system) [36].

Выбирается и используется для введения в калькулятор один из следующих вариантов: 0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90%.

Признается полезной оценка клеточности с помощью сканирования гистологического среза «ложа опухоли», с последующим автоматизированным расчетом средней клеточности исследованных микроскопических полей.

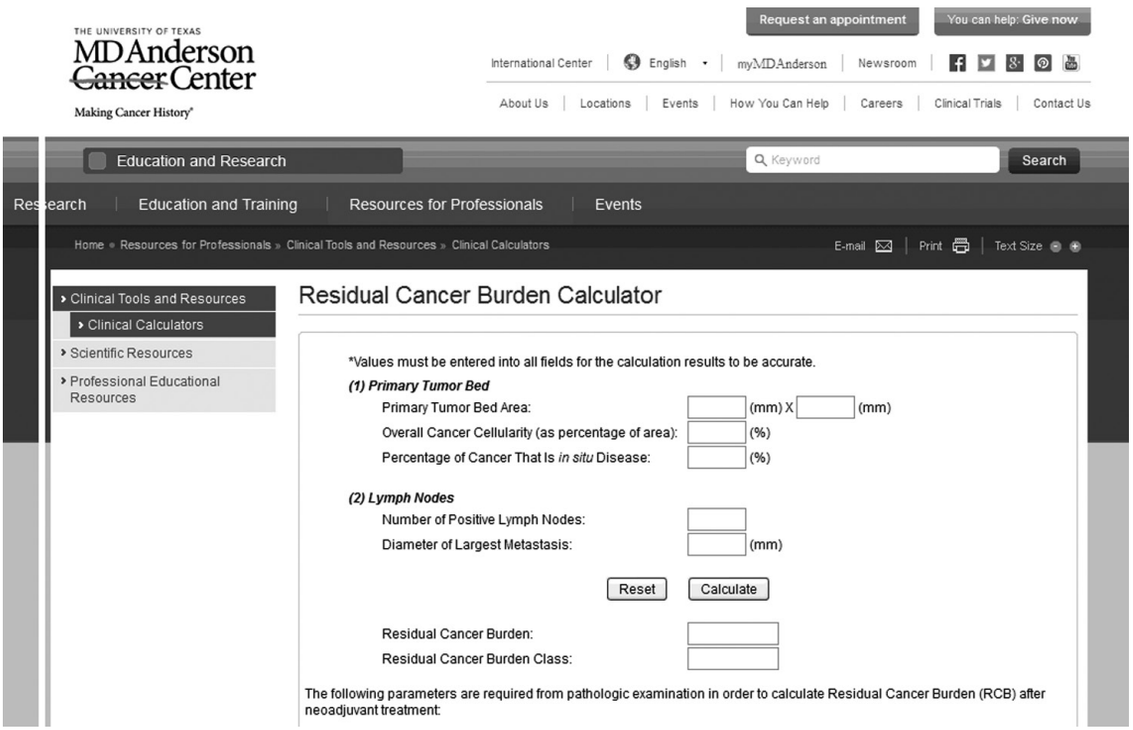
3. Наличие и площадь, занимаемая Carcinoma in situ (CIS). Микроскопически выявляется CIS и выбирается один из следующих вариантов, занимаемой карциномой *in situ* площади в «ложе опухоли»: 0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%.

4. Количество лимфоузлов (ЛУ) с метастазами. Статус ЛУ является наиболее важным прогностическим фактором у пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию. Следует учитывать, что ответ опухоли на проведенное лечение в метастазах имеет даже бóльшую прогностическую значимость, чем в основном узле [31, 35]. Отсутствие опухолевых клеток или наличие в ткани лимфоузла участков фиброза с наличием активированных гистиоцитов расценивается как признак полного лечебного патоморфоза. Наличие метастазов, выявление микрометастазов (размеры менее 2 мм) и даже наличие в синусах лишь единичных опухолевых клеток (возможна уточняющая ИГХ реакция с PanKeratin) — все это расценивается как признаки неполного лечебного патоморфоза и заносится для расчетов RCBв калькулятор. Оценка лечебного эффекта в ЛУ может оказаться более затруднительна,

чем в первичной опухоли, и даже невозможна у некоторых пациентов, если пораженный ЛУ был удален до начала проведения неоадьювантной химиотерапии во время биопсии сигнальных ЛУ.

5. Размер самого большого метастаза. Определяется и заносится в калькулятор наибольший диаметр самого большого метастаза, размер оценивается в мм.

Для стандартизированного расчета RCB можно и нужно использовать размещенный в свободном доступе на сайте Anderson Cancer Centeronline калькулятор: www.mdanderson.org/breastcancer_RCB, с помощью которого, при соответствующей предварительной подготовке, достаточно легко получить ранжированный численный индекс, отражающий индивидуальный ответ опухоли на проведенную неоадьювантную терапию РМЖ (Рис. 2). Использование предложенных процедур оценки материала и последующего обсчета данных на калькуляторе позволяет максимально стандартизовать процедуру и обеспечить сопоставимость получаемых данных у разных пациенток.



* Для расчета RCB подготовленные заранее значения должны быть введены обязательно во все поля калькулятора

Рис. 2. On line калькулятор MD Anderson Cancer Center *
Fig. 2. On line calculator MD Anderson Cancer Center *

По получаемому на калькуляторе индексу (Residual Cancer Burden), определяются четыре степени (класса) ответа опухоли (Residual Cancer Burden Class) на проведенную терапию, по которым ориентируются на прогноз заболевания и с его учетом решают вопрос о назначении дальнейшей химиотерапии:

При значении индекса RCB 0 — расценивается как полный патологический ответ (pCR) — CR (completeresponse) — отсутствие опухоли в молочной железе и исследованных лимфатических узлах — определяет клинически хороший прогноз;

При значениях индекса RCB<1,36 — RCBI — частичный ответ PR (partial response) — расценивается как минимальная остаточная болезнь, низкий риск прогрессирования заболевания;

При значениях индекса RCBот 1,36 до 3,28 — RCBII — минимальный ответ NR (minimal/no response), расценивается как умеренная остаточная болезнь, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

При значениях индекса RCB>3,28 — RCBIII — расценивается как выраженная остаточная болезнь, резистентность к проведенной терапии — PD (progressive disease) — высокий риск прогрессирования заболевания.

В мультицентровых исследованиях показано, что предлагаемая система оценки «ложа остаточной опухоли» RCB в настоящее время является наиболее объективной и воспроизводимой. Конкордантность проводимых исследований с ее применением составляет от 0,90 до 0,95, что позволяет ее рекомендовать для внедрения в работу патоморфологических лабораторий. При этом патологоанатом должен быть уверен, что

DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

материал был исследован в достаточном объеме, выбранные для исследования фрагменты опухоли соответствуют локализации ее ложа, что необходимые для оценки данные предоставлены ему клиницистами в полном объеме. Так, утвержденная Российским обществом патологоанатомов в 2015 г. форма учетной карточки пациента РМЖ после проведения неоадьювантной химиотерапии для определения RCB в настоящее время включает в себя 45 учетных показателей [37].

Высокая степень значимости гистологической оценки ответа опухоли на лечение как прогностического фактора подтверждена и для других опухолей: двенадцатиперстной кишки, пищевода, карцином толстой кишки, печении др. [3, 38, 39, 40], т.е. сформулированный подход, по-видимому, имеет общее применение в онкологии и является значимым для определения эффективности терапии и прогноза течения любого онкологического заболевания. Определение «минимальной остаточной болезни» достаточно широко в настоящее время практикуется при лечении ряда злокачественных опухолей. Так, при острых лейкозах, нейробластомах после проведения нескольких блоков химиотерапии на определенный день осуществляется цитологическая, иммунофенотипическая и молекулярно-биологическая диагностика с целью определения чувствительности опухоли к проводимой терапии по выявлению «минимальной остаточной болезни» с последующим определением прогноза заболевания и необходимой коррекции проводимой пациенту терапии [32, 41, 42, 43].

Таким образом, определение ответа опухоли, установление степени «минимальной остаточной болезни», по-видимому, является неким универсальным подходом, который может использоваться при различных опухолях с целью определения эффективности проводимой химиотерапии, установления прогноза заболевания и последующей коррекции проводимой терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в двух томах. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянникова. М.: Медицина, 1993; Т1:560 с.
2. Schott A.F., Roubidoux M.A., Helvie M.A. et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res. Treat., 2005. 92 (3): 231-238.
3. Галахин К.А., Курик Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Киев. 2000. Книга-плюс, 176 с.
4. Лушников Е.Ф. Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах. Вестник АМН СССР, 1976; 6: 7-12.
5. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Москва. 1979. Методические рекомендации, 13 с.
6. Франк Г.А., Илатовская М.Е., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неоадьювантной терапии. Современная онкология. 2015; 17(2): 30-34.
7. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new gistological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. Int. J.Oncol. 2002. № 20 (4). P. 791-796.
8. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the

REFERENCES

1. Patologoanatomicheskaja diagnostika opuholej cheloveka. Rukovodstvo v dvuh tomah [Pathologic diagnosis of human tumors. Manual in two volumes]. Editors O.N. Krajewski, A.V. Smolyannikova. Moscow Medicine Publ. 1993, Vol. 1, 560 p. [In Russ.].
2. Schott A.F., Roubidoux M.A., Helvie M.A. et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res. Treat., 2005. No. 92 (3), pp. 231-238.
3. Galahin K.A., Couric E.G. Lechebnyj patomorfoz zlokachestvennyh opuholej pishhevaritel'nogo trakta [Medical pathomorphosis malignant tumors of the digestive tract]. Kiev. 2000 Book-plus Publ., 176 p. [In Russ.].
4. Lushnikov E.F. Terapevticheskij patomorfoz opuholej cheloveka v prakticheskom i teoreticheskom aspektah [Therapeutic pathomorphosis human tumors in the practical and theoretical aspects]. Vestnik AMN SSSR – Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences, 1976. No. 6, pp. 7-12. [In Russ.].
5. Lavnikova G.A. Gistologicheskij metod kolichestvennoj ocenki terapevticheskogo povrezhdenija opuholi [Histological quantification method therapeutic tumor lesions]. Moscow. 1979. Guidelines, 13 p. [In Russ.].
6. Frank G.A., Ilatovsky M.E., Andreyev J.J., Zavalishina L.E. Rol' i kriterii ocenki morfologicheskogo regressa raka molochnoj zhelezy posle neoad'juvantnoj terapii [The role of and criteria for evaluation of morphological regression of breast cancer after

United States, National Cancer Institute of Canada. J. Natl. Cancer Inst. 2000. 92 (3): 205-216.
9. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer, 2009.45: 228-247
10. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vilver M.J. (Ed.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon. 2012.
11. Shimosato Y., Oboshi S., Baba K. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn. J. Clin.Oncol. 1971. 1: 19-35.
12.Vincent-Salomon A., Rousseau A., Jouve M. et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline–based preoperative chemotherapy. Eur. J. Cancer. 2004. № 40 (10). P. 1502-1508.
13. Aas T., Geisler S., Eide G.E. et al. Predictive value of tumor cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer. 2003. № 39 (4). P. 438-446.
14. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new gistological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. Int. J. Oncol. 2002;20(4):791-6.
15. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I. et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. Hum.Pathol. 2008;39:1221-8.
16. Chollet P., Amat S., Cure H. et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br. J. Cancer. 2002. 86 (7): 1041-1046.
17. Burcombe R.J., Makris A., Richman P.I. et al. Evaluation of ER, PgR, Her-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. Br. J. Cancer. 2005; 92(1):147-55.
18. Puglisi F., Fontanella C., Amaroso V., et al. Current challenges in HER2-positive breast cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2015. 1040-8428.
19.Hamy-Petit A.S., Belin L., Bonsang-Kitzis H., et al. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. British Journal of Cancer.2016; 114: 44-52.
20.Chang H. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer. 2010; 116(12): 2856-67.
21. Hicks M., Macrae E., Abdel-Rasoul M., et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic

neoadjuvant therapy]. Sovremennaja Onkologija – Journal of modern oncology. 2015. No. 17 (2), pp. 30-34. [In Russ.].
7. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new gistological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. Int. J. Oncol. 2002. No. 20 (4). pp. 791-796.
8. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J. Natl. Cancer Inst. 2000. No. 92 (3), pp.: 205-216.
9. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer, 2009. No. 45, pp. 228-247.
10. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vilver M.J. (Ed.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon. 2012.
11. Shimosato Y., Oboshi S., Baba K. Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. Jpn. J. Clin. Oncol. 1971. No. 1, pp. 19-35.
12. Vincent-Salomon A., Rousseau A., Jouve M. et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline–based preoperative chemotherapy. Eur. J. Cancer. 2004. No. 40 (10). pp. 1502-1508.
13. Aas T., Geisler S., Eide G.E. et al. Predictive value of tumor cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. Eur J Cancer. 2003. No. 39 (4). pp. 438-446.
14. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new gistological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. Int. J. Oncol. 2002. No. 20 (4), pp. 791-796.
15. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I. et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. Hum. Pathol. 2008. No. 39, pp. 1221-1228.
16. Chollet P., Amat S., Cure H. et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br. J. Cancer. 2002. No. 86 (7), pp. 1041-1046.
17. Burcombe R.J., Makris A., Richman P.I. et al. Evaluation of ER, PgR, Her-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvantanthracycline chemotherapy for operable breast cancer. Br. J. Cancer. 2005. No. 92 (1), pp. 147-155.
18. Puglisi F., Fontanella C., Amaroso V., et al. Current challenges in HER2-positive breast cancer. Crit. Rev.

DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. Oncologist. 2015; 20(4): 337-343.
22. Rouzier R., Mathieu M.C., Llombart-Cussac A. et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. European Journal of Cancer. 2004. № 40. P. 342-351.
23. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. Defenition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J. Clin. Oncol.2012; 30: 1796-1804.
24. Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение рецепторного статуса в группах пролиферативной активности карцином молочной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013; 43(1): 61-63.
25. Cristofanili M., Gonzalez-Angulo A., Sneige N. et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. Journal of Clinical Oncology. 2005. № 23. P. 41-48.
26. Cocquyt V.F., Blondeel P.N., Depypere H.T. et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. European Journal of Surgical Oncology. 2003. № 29. P. 361-367.
27. Daidone M.G., Veneroni S., Benini E. et al. Biological markers as indicators of response to primary and adjuvant chemotherapy in breast cancer. International Journal of Cancer. 1999. № 84. P. 580-586.
28. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J. Natl. Cancer Inst.Monogr. 2001. P. 96-102.
29. Огнерубов Н.А. Неоадъювантная терапия местнораспространенного рака молочной железы. Автореф.дисс. докт.мед.наук. Москва. 1992. 45 с.
30. Fisher E.R., Wang J., Bryant J. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer. 2002. № 95. P. 681-695.
31. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J.Clin.Oncol. 2007;25(28):4414-22.
32. Peintinger F., Sinn B., Hatzis C., et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod.Pathol. 2015; 28 (7): 913-920.
33. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W. et al. Recommendation for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant Oncol. Hematol. 2015. 1040-8428.
19. Hamy-Petit A.S., Belin L., Bonsang-Kitzis H., et al. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. British Journal of Cancer.2016. No. 114, pp. 44-52.
20. Chang H. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer. 2010. No. 116 (12), pp. 2856-2867.
21. Hicks M., Macrae E., Abdel-Rasoul M., et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. Oncologist. 2015. No. 20 (4), pp. 337-343.
22. Rouzier R., Mathieu M.C., Llombart-Cussac A. et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. European Journal of Cancer. 2004. No 40. pp. 342-351.
23. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. Defenition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J. Clin. Oncol. 2012. No. 30, pp. 1796-1804.
24. Brilliant A.A., Sazonov S.V. Changing the receptor status Group proliferative activity of breast carcinomas. Herald of Ural Medical Academic Science. 2013. No. 43 (1), pp. 61-63. [In Russ.].
25. Cristofanili M., Gonzalez-Angulo A., Sneige N. et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. Journal of Clinical Oncology. 2005. No. 23. pp. 41-48.
26. Cocquyt V.F., Blondeel P.N., Depypere H.T. et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. European Journal of Surgical Oncology. 2003. No. 29. pp. 361-367.
27. Daidone M.G., Veneroni S., Benini E. et al. Biological markers as indicators of response to primary and adjuvant chemotherapy in breast cancer. International Journal of Cancer. 1999. No. 84. pp. 580-586.
28. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J. Natl. CancerInst. Monogr. 2001. pp. 96-102.
29. Ognerubov N.A. Neoadjuvant therapy of locally advanced breast cancer. Diss. Dokt. med. Moscow. 1992. 45 p. [In Russ.].
30. Fisher E.R., Wang J., Bryant J. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the

clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann.Oncol. 2015; 26(7): 1280-91.
34.Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. Journal of Clinical Oncology. 2006. № 24. P. 1940-1949.
35. Apple S.K., Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? Breast. 2006;15(1):370–6.
36. Carey L.A., Metzger R., Dees E.C. et al. American Joint Committee jn Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. J. Natl. CancerInst. 2005; 97(15): 1137-42.
37. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Березина Т.А., Подберезина Ю.Л., Локтев С.С., Франк Г.А. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неоадьювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). Архив патологии. 2016; 78(2): 41-46.
38. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer. 2002; 94 (4): 1121-1130.
39. Sarkaria I., Rizk N., Bains M. et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. Ann. Surg. 2009; 249: 764-767.
40. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann.Oncol. 2007; 18 (2): 299-304.
41. Meyer C., Kowarz E., Hofmann J., et al., New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. Leukemia.2009.T.23. №8.P.1490-1499.
42. Abrial S.C., Penault-Llorca F., Delva R., et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2005; 94(3): 255-263.
43. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G., et al. Residual Disease Characterization Working Group of the BreastInternational Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer. 2002. No. 95. pp. 681-695.
31. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2007. No. 25 (28), pp. 4414-4422.
32. Peintinger F., Sinn B., Hatzis C., et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod. Pathol. 2015. No. 28 (7), pp. 913-920.
33. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W. et al. Recommendation for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann. Oncol. 2015. No. 26 (7), pp. 1280-91.
34. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. Journal of Clinical Oncology. 2006. No. 24. pp. 1940-1949.
35. Apple S.K., Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? Breast. 2006. No. 15 (1), pp. 370–376.
36. Carey L.A., Metzger R., Dees E.C. et al. American Joint Committee jn Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97 (15), pp. 1137-1142.
37. Andreyeva J.J., Moskvina L.V., Berezina T.A., Podberezin Y.L., Loktev S.S., Frank G.A. Metodika issledovanija operacionnogo materiala pri rake molochnoj zhelezy posle neoad'juvantnoj terapii dlja ocenki ostatochnoj opuholevoj nagruzki (po sisteme RCB) [Research Methodology surgical specimens in breast cancer after neoadjuvant therapy for evaluation of residual tumor burden (on the RCB system)]. Arkhiv Patologii – Archives of Pathology. 2016. No. 78 (2), pp. 41-46. [In Russ.].
38. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer. 2002. No. 94 (4), pp. 1121-1130.
39. Sarkaria I., Rizk N., Bains M. et al. Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. Ann. Surg. 2009. No. 249, pp. 764-767.
40. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. Importance of histological tumor response

DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

working group. Mod. Pathol. 2015; 28(9): 1185-1201.

assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann. Oncol. 2007. No. 18 (2), pp. 299-304.

41. Meyer C., Kowarz E., Hofmann J., et al., New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. Leukemia. 2009. Vol. 23. No. 8. pp. 1490-1499.
42. Abrial S.C., Penault-Llorca F., Delva R., et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2005. No. 94 (3), pp. 255-263.
43. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G., et al. Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. Mod. Pathol. 2015. No. 28 (9), pp. 1185-1201.

Авторы

Сазонов Сергей Владимирович
Уральский государственный медицинский университет
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УГМУ и патолого-анатомическим отделением Института медицинских клеточных технологий
620028, Репина ул., 3, Екатеринбург, Российская Федерация
prof-ssazonov@yandex.ru

Казанцева Наталья Владимировна,
Клинический онкологический центр Свердловской области
Заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ СООД
620137, ул. Вилонова, 76а, г. Екатеринбург, Российская Федерация
imct@celltechnologies.ru

Authors

Sazonov Sergey V.
Ural State Medical University
620028, Repina str., 3, Yekaterinburg, Russia
prof-ssazonov@yandex.ru

Kazantseva Natalia V.
The Clinical Cancer Center of the Sverdlovsk region
620137, Vilonova str., 76a, Yekaterinburg, Russia
imct@celltechnologies.ru

Дата поступления — 18.07.2016

Received — 18.07.2016

Образец цитирования:

Сазонов С.В., Казанцева Н.В. Рак молочной железы. Современное содержание понятий: Лечебный Патоморфоз, Ответ опухоли на химиотерапию, Морфологический регресс опухоли, Прогноз заболевания. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, №3, с. 85–96, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96

For citation:

Sazonov S.V., Kazantseva N.V. Rak molochnoj zhelezy. Sovremennoe soderzhanie ponjatij: Lechebnyj Patomorfoz, Otvet opuholi na himioterapiju, Morfologicheskij regress opuholi, Prognoz zabolevanija [Mammary cancer. Modern concepts of contents: Medical pathomorphosis, Tumor response to chemotherapy, Morphological tumor regression, Prognosis]. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. – Journal of Ural Medical Academic Science. 2016, no. 3, pp. 85–96. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-85-96 [In Russ.]