

# Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0

О.А.Павликова<sup>✉1,2</sup>, И.В.Поддубная<sup>1,2</sup>, И.В.Колядина<sup>1,2</sup>, А.Г.Абдуллаев<sup>2</sup>, Д.В.Комов<sup>2</sup>, Т.Ю.Данзанова<sup>2</sup>, Г.Т.Синюкова<sup>2</sup>, Н.А.Козлов<sup>2</sup>, И.П.Ганьшина<sup>2</sup>, Л.Г.Жукова<sup>2</sup>, Г.С.Алиева<sup>2</sup>, Р.А.Керимов<sup>2</sup>, О.О.Гордеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉pavlikova.olga@mail.ru

**Цель исследования** – изучить клиническую и рентгенологическую оценку эффективности предоперационной лекарственной терапии и сопоставить полученные результаты с данными макроскопической и микроскопической оценки лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах рака молочной железы (РМЖ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 213 женщин с РМЖ стадий T1-3N0-1M0, получивших предоперационную системную терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в период с 2004 по 2017 г., с последующей радикальной операцией и морфологической оценкой степени лекарственного патоморфоза. Всем пациенткам проведено клинико-рентгенологическое обследование (осмотр, маммография и ультразвуковое исследование) до и после неoadъювантного этапа. Была оценена степень лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах и сопоставлены данные микроскопического исследования операционного материала с данными клинического, рентгенологического и макроскопического морфологического анализов, статистическая обработка результатов проведена с помощью международной статистической программы SPSS 20,0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Клинико-рентгенологический и микроскопический ответ опухоли на предоперационную химиотерапию значимо зависел от биологического подтипа РМЖ ( $p < 0,05$ ). При сравнении макроскопического и микроскопического морфологического исследования было отмечено, что у пациенток с люминальным А раком в 20% случаев при макроскопическом анализе не обнаруживался остаточный опухолевый узел, однако при микроскопическом исследовании этой зоны была все же выявлена резидуальная опухолевая ткань. У пациенток с люминальным В HER2-негативным раком макроскопические данные соответствовали полному ответу (отсутствие опухолевого узла) в 28,8% случаев, однако при микроскопическом исследовании истинный pCR имели всего 10% больных. У больных с люминальным HER2+ РМЖ отсутствие опухоли при макроскопическом анализе практически всегда соответствовало полному микроскопическому регрессу карциномы (33,3 и 40% случаев), в то время как при нелюминальном HER2+ раке отмечено несоответствие между макроскопическим полным ответом (отмечен всего у 26,9% больных) и микроскопическим исследованием (pCR – в 42,3% случаев). Аналогичная ситуация была выявлена нами у больных с тройным негативным РМЖ: при макроскопическом анализе опухолевый узел не определялся всего у 28,2% пациенток, но при микроскопическом исследовании доля полных ответов была существенно выше (43,6% случаев).

**Выводы.** Ответ опухоли на предоперационную системную терапию зависит от биологических подтипов РМЖ ( $p < 0,05$ ). Однако, возникновение полного клинического, рентгенологического и макроскопического ответов опухоли не всегда является достоверным проявлением микроскопического полного лекарственного патоморфоза (pCR). Для пациенток с люминальным HER2-негативным раком доля pCR существенно меньше, чем предполагается при клинической и рентгенологической оценке данных. В то время как при нелюминальных раках (тройном негативном и HER2+ РМЖ) клинико-рентгенологические методы исследования часто недооценивают реальную частоту pCR.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биологические подтипы, ответ опухоли на лечение, pCR, предоперационная системная терапия.

**Для цитирования:** Павликова О.А., Поддубная И.В., Колядина И.В. и др. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0. Современная Онкология. 2017; 19 (4):

## Clinical and radiological evaluation the effectiveness of preoperative systemic therapy in different biological subtypes of breast cancer stages T1-3N0-1M0

О.А.Pavlikova<sup>✉1,2</sup>, I.V.Poddubnaya<sup>1,2</sup>, I.V.Kolyadina<sup>1,2</sup>, A.G.Abdullaev<sup>2</sup>, D.V.Komov<sup>2</sup>, T.Yu.Danzanova<sup>2</sup>, G.T.Sinyukova<sup>2</sup>, N.A.Kozlov<sup>2</sup>, I.P.Ganshina<sup>2</sup>, L.G.Zhukova<sup>2</sup>, G.S.Aliyeva<sup>2</sup>, R.A.Kerimov<sup>2</sup>, O.O.Gordeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23  
 ✉pavlikova.olga@mail.ru

**Abstract**

**The aim.** To study the clinical and radiological evaluation of the effectiveness of preoperative systemic therapy and to compare the results of macroscopic and microscopic evaluation of response in different biological subtypes of breast cancer (BC).

**Materials and methods.** The study included 213 women with breast cancer stages T1-3N0-1M0, treated by preoperative systemic therapy and radical surgery with morphological evaluation of the response in the N.N. Blokhin National Research Oncology Center from 2004 to 2017. All patients had clinical and radiological examination (mammography and ultrasound) before and after neoadjuvant systemic therapy. The rate of morphological response was assessed in different biological subtypes and the rate of pCR was compared with the clinical, radiologic and macroscopic morphological data, statistical analyses was made by SPSS 20.0, the differences were considered reliable at  $p < 0.05$ .

**Results.** The clinical, radiological and morphological response from preoperative chemotherapy significantly depend from the biological subtype of breast cancer ( $p < 0.05$ ). When comparing macroscopic and microscopic morphological data, in patients with luminal A cancer in 20% cases macroscopic analysis did not reveal a residual tumor mass, however, a microscopic examination was seen of the residual tumor tissue. In patients with HER2-negative luminal B cancer, macroscopic data corresponded to a complete response in 28.8% cases, however, in a microscopic data the true rate of pCR was 10% only. In patients with luminal HER2+ BC, macroscopic and microscopic data of complete response was a very similar (33.3 and 40%), in contrast to non-luminal HER2+ BC in which we found the discrepancy between macroscopic total response (26.9%) and true rate of pCR (42.3%). The same situation was shown in triple negative BC: by macroscopic data complete response was seen 28.2% but in microscopic data the true rate of pCR was significantly higher (43.6%).

**Conclusions.** The tumor response from preoperative systemic therapy depends from the biological subtypes of BC ( $p < 0.05$ ). However, the complete clinical, radiologic and macroscopic tumor responses do not always correspond to pCR. For patients with luminal HER2-negative cancer, the true rate of pCR is significantly lower than expected in clinical and radiological evaluation in contrast to triple negative and HER2+ BC in which the true rate of pCR is significantly higher than expected in clinical and radiological evaluation.

**Key words:** breast cancer, biological subtypes, tumor response from systemic therapy, pCR, preoperative systemic therapy.

**For citation:** Pavlikova O.A., Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V. et al. Clinical and radiological evaluation the effectiveness of preoperative systemic therapy in different biological subtypes of breast cancer stages T1-3N0-1M0. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (4):

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное злокачественное заболевание среди женщин в России и мире. В нашей стране в 2016 г. зарегистрировано 68 547 новых случаев РМЖ, что составляет 21% от всей онкологической патологии у женского населения [1]. В последние годы все больше экспертов считают целесообразным проведение предоперационной системной терапии при агрессивных вариантах первично-оперативного РМЖ [2–5]. Известно, что преимущественно предоперационной системной терапии являются: воздействие на скрытые микрометастазы, уменьшение массы опухоли, повышение эстетических результатов хирургического органосохраняющего лечения, определение чувствительности опухоли к проводимой терапии, достижение полного патоморфоза опухоли и увеличение отдаленной выживаемости [2, 5–8]. Для оценки эффективности проведения неoadъювантной системной терапии в рутинной практике используются различные методы исследования: клинический (осмотр, пальпация), рентгенологический (ультразвуковое исследование – УЗИ, маммография – ММГ, магнитно-резонансная томография молочных желез) и морфологический (макро- и микроскопический). Наиболее важным методом оценки ответа опухоли на лечение является микроскопическое исследование удаленного операционного материала с оценкой степени достижения лечебного патоморфоза [9–12]. Однако нет достоверных данных, являются ли клиническая, рентгенологическая и макроскопическая регрессии опухоли проявлением микроскопического полного лекарственного патоморфоза (pCR) при различных биологических подтипах РМЖ, что делает проведение данного исследования актуальным.

Цель исследования – изучить клиническую и рентгенологическую оценку эффективности предоперационной лекарственной терапии и сопоставить полученные результаты с данными макроскопической и микроскопической оценки лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах РМЖ стадий T1-3N0-1M0.

**Материалы и методы**

В исследование включены 213 женщин с верифицированным инвазивным РМЖ стадий T1-3N0-1M0, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» в период с 2004 по 2017 г. Всем пациенткам проведено клини-

ко-рентгенологическое обследование (осмотр, ММГ, УЗИ МЖ и регионарных зон), верификация диагноза получена при core-биопсии опухоли с определением гистологического типа, степени злокачественности и биологического подтипа РМЖ. После предоперационной системной терапии оценка эффективности проводилась аналогичными методами (осмотр, ММГ и УЗИ).

Клинический размер первичной опухоли до лечения варьировал от 2 до 10 см (средний размер – 4,3 см, медиана – 4 см), объем первичной опухоли варьировал от 4,5 до 720 см<sup>3</sup> (средняя величина – 68,1 см<sup>3</sup>, медиана – 32 см<sup>3</sup>). Размер карциномы до лечения по результатам УЗИ составил 2–7 см (средний размер – 3,2 см, медиана – 3 см), объем опухоли составил 1–119 см<sup>3</sup> (среднее значение – 23,1 см<sup>3</sup>, медиана 15,5 см<sup>3</sup>). По данным ММГ размер опухоли до лечения был 2–11 см (средний размер – 3,6 см, медиана – 3 см), объем опухоли – от 3 до 945 см<sup>3</sup> (среднее значение – 44,6 см<sup>3</sup>, медиана – 27 см<sup>3</sup>).

Биологические подтипы первичной опухоли определены у пациенток перед началом неoadъювантного системного лечения, в анализ включены 192 больных. Люминальный А-подтип выявлен в 15 (7,8%) случаях, люминальный В HER2-негативный – 81 (42,2%), люминальный В HER2-позитивный – 31 (16,1%), нелюминальный HER2-позитивный – в 26 (13,5%) и тройной негативный рак (ТНР) диагностирован в 39 (20,3%) случаях.

Для оценки ответа опухоли на лечение использованы стандартные критерии Всемирной организации здравоохранения с трехмерным измерением наибольших диаметров. Полный ответ (регресс) – при 100% исчезновении опухоли; частичный ответ – при уменьшении размера опухоли на 50% и более. Для микроскопической оценки ответа опухоли на лечение использовалась морфологическая классификация лекарственного патоморфоза по Г.А.Лавниковой.

Классификация Г.А.Лавниковой учитывает изменение структуры опухоли на тканевом и клеточном уровне, в ней выделяют 4 степени лекарственного патоморфоза с использованием количественного показателя – индекса повреждения [9, 10]:

- 1) более 50% опухолевой паренхимы сохранено;
- 2) сохранено 20–50% опухолевой паренхимы;
- 3) сохранено до 20% опухолевой паренхимы в виде отдельных очагов;
- 4) полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Всем больным проведена предоперационная системная терапия: химиотерапия – 204 (95,8%) пациенткам и эндокринотерапия – 9 (4,2%). Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) в 1/2 случаев представлена антрациклиновыми режимами (АС, FAC, CAF) – 101 (49,5%), таксаны (Т) в монорежиме получили 5 (2,5%) больных, комбинации антрациклинов и таксанами (А→Т) – 62 (30,4%), комбинации антрациклинов, таксанов и препаратов платины (А→Т+П) – 10 (4,9%), комбинацию таксанов с препаратами платины (Т+П) – 24 (11,8%) пациентки; в 2 (1%) случаях проведена предоперационная химиотерапия антрациклинами и препаратами платины (А+П). У 45 (78,9%) пациенток с HER2+ РМЖ режимы НАХТ включали трастузумаб, 7 (12,3%) женщинам проведена химиотерапия в сочетании с двойной таргетной блокадой (трастузумаб + пертузумаб). Количество проведенных циклов химиотерапии варьировало от 1 до 8 курсов (медиана – 6 циклов, среднее количество – 5 циклов). Неоадьювантная эндокринотерапия применялась у 9 больных с люминальными HER2-негативными подтипами опухоли: тамоксифен – 2 (22,2%) и ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут или анастрозол 1 мг/сут) в 7 (77,8%) случаях, прием препаратов продолжался в период от 4 до 27 мес перед операцией.

После предоперационной системной терапии была проведена клиничко-рентгенологическая оценка эффективности лечения (клинический осмотр, ММГ и УЗИ) путем определения размеров и объема остаточной опухоли. Клинический размер остаточной опухоли после предоперационного системного лечения составил 0–6 см (среднее значение – 1,9 см, медиана – 2 см), объем опухоли составил от 0 до 151 см<sup>3</sup> (средняя величина – 13,3 см<sup>3</sup>, медиана – 6 см<sup>3</sup>). По данным УЗИ размер остаточной опухоли варьировал от 0 до 5 см (среднее значение – 1,5 см, медиана – 1 см), объем карциномы составил 0–64 см<sup>3</sup> с медианой – 1 см<sup>3</sup> и средним объемом – 4,5 см<sup>3</sup>. Размер остаточной опухоли по данным ММГ был от 0 до 8 см, медиана – 2 см и среднее значение – 2,1 см, объем резидуальной опухоли составил от 0 до 263 см<sup>3</sup> (средний объем – 15,3 см<sup>3</sup>, медиана – 4 см<sup>3</sup>). Таким образом, полный или частичный ответ опухоли на лечение по данным клинического осмотра составил 0–100% (средний клинический ответ – 80,3%, медиана – 95%); по данным УЗИ ответ на лечение варьировал от 0 до 100%, медиана – 98%, средний ответ по результатам оценки УЗИ – 83,9%. По данным ММГ ответ опухоли на системную терапию – от 0 до 100% с медианой – 92% и средним значением – 76,6%.

При клиническом осмотре пациенток после НАХТ резидуальная опухоль в МЖ определялась в 130 (72,2%) случаях, клинически полный ответ имели 50 (27,8%) больных. По данным УЗИ у 71 (70,3%) женщин определялась остаточная опухоль, и только в 30 (29,7%) случаях зарегистрирован полный ответ опухоли. По данным ММГ резидуальная опухоль определялась в 95 (78,5%) случаях, а ответ расценен как полный у 26 (21,5%) больных.

После проведенной системной терапии всем пациенткам выполнено радикальное хирургическое лечение: органосохраняющее – 71 (33,3%); радикальная мастэктомия – 172 (66,7%). При гистологическом исследовании операционного материала морфолог отметил наличие макроскопической резидуальной опухоли в 142 (74,7%) случаях, и у 48 (25,3%) пациенток остаточная опухоль отсутствовала; макроскопический объем резидуальной опухоли составил от 0 до 309 см<sup>3</sup>, медиана – 3 см<sup>3</sup>, средний объем – 12,5 см<sup>3</sup>.

При микроскопическом морфологическом анализе (n=211) отмечено, что неполный ответ опухоли (0, 1, 2 и 3-я степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой) определялась в 163 (77,3%) случаях, а отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани после предоперационного лечения (полный ответ, 4-я степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой) было отмечено у 48 (22,7%) женщин. Распределение степеней лекарственного патоморфоза стало следующим: 0-я степень (отсутствие ответа опухоли на лечение) – в 8 (3,8%) случаях, 1-я степень лекарственного патоморфоза – в 61 (28,9%), 2-я степень лекарственного патоморфоза – 56 (26,5%), 3-я – 38 (18%) и 4-я степень лекарственного патоморфоза (отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани) – у 48 (22,7%) больных.

Мы оценили различия в реализации противоопухолевого ответа при разных биологических подтипах РМЖ, а также сопоставили данные микроскопического исследования операционного материала с данными клинического, рентгенологического и макроскопического морфологического анализов, статистическая обработка результатов была проведена с помощью международной статистической программы SPSS 20,0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При клинической оценке (осмотр, пальпация) полный ответ опухоли наблюдался у 48 (29,1%) больных, получивших предоперационную системную терапию. Причем реже всего полный клинический ответ отмечен у пациенток с люминальным раком типа А (в 8,3%), при люминальном В HER2-негативном РМЖ был зафиксирован у 15,4% больных, люминальном В HER2-позитивном подтипе – у 48,1%, нелюминальном HER2-позитивном РМЖ – у 52% и ТНР – в 30,6% случаев;  $p = 0,001$ .

По данным УЗИ полный ответ на лечение имели 30 (31,6%) больных; ответ опухоли значимо зависел от биологического ее подтипа: при люминальном А РМЖ полный ответ по данным УЗИ имели 16,7% больных, люминальном В HER2-негативном РМЖ – 9,7%, люминальном В HER2-позитивном подтипе – 56,2%, нелюминальном HER2-позитивном – 42,1% и при ТНР полный ответ опухоли по данным УЗИ отмечен у 39,1% женщин;  $p = 0,009$ .

По данным ММГ полный рентгенологический ответ опухоли на предоперационную системную терапию был выявлен у 26 (23,2%) женщин и значимо зависел от биологических характеристик опухоли. Так, у пациенток с люминальным А РМЖ не отмечено ни одного полного рентгенологического ответа на химиотерапию, в то время как при люминальном В HER2-негативном РМЖ доля полных рентгенологических ответов составила 9,5%, люминальном В HER2-позитивном подтипе – 44,4%, нелюминальном HER2-позитивном РМЖ – 20% и при тройном негативном РМЖ – 41,7%;  $p = 0,003$ .

При гистологическом макроскопическом исследовании удаленных тканей МЖ резидуальная опухоль не определялась у 54 (28,4%) больных. Причем в отличие от клинической и рентгенологической оценки эффективности системной терапии частота полного макроскопического ответа не зависела от биологического подтипа опухоли. Полный макроскопический ответ был отмечен морфологами с одинаковой частотой при люминальном раке типа А (20%), люминальном В HER2-негативном РМЖ (28,8%), люминальном В HER2-позитивном раке (33,3%), нелюминальном HER2-позитивном РМЖ (26,9%) и у пациенток с тройным негативным РМЖ (28,2%);  $p = 0,923$  (табл. 1).

Наиболее интересные данные получены при сравнении макроскопического и микроскопического морфологического исследования при различных биологических подтипах РМЖ. Так, у пациенток с люминальным А РМЖ в 20% случаев при макроскопическом анализе не обнаруживался остаточный опухолевый узел, однако при микроскопическом исследовании этой зоны была все же выявлена резидуальная опухолевая ткань. У пациенток с люминальным В HER2-негативным раком макроскопические данные соответствовали полному ответу (отсутствие опухолевого узла) в 28,8% случаев, но при микроскопическом исследовании истинный pCR имели всего 10% больных (см. табл. 1).

У больных с люминальным HER2+ РМЖ отсутствие опухоли при макроскопическом анализе практически всегда соответствовало полному микроскопическому регрессу карциномы (33,3 и 40% случаев), в то время как при нелюминальном HER2+ раке отмечено несоответствие между макроскопическим полным ответом (зафиксирован всего у 26,9% больных) и микроскопическим исследованием (pCR – в 42,3% случаев). Аналогичная ситуация была выявлена нами у больных с тройным негативным РМЖ: при макроскопическом анализе опухолевый узел не определялся всего у 28,2% пациенток, однако при микроскопическом исследовании доля полных ответов была существенно выше (43,6% случаев); см. табл. 1.

**Таблица 1. Взаимосвязь клинко-рентгенологических и морфологических оценок достижения полного ответа опухоли на лечение при различных биологических подтипах**

Методы оценки ответа опухоли на НАХТ	Число случаев с полным ответом, %					Больные, всего
	люминальный А	люминальный В HER2-	люминальный В HER2+	нелюминальный HER2+	ТНР	
Клинический осмотр, n (%)	1 (8,3)	10 (15,4)	13 (48,1)	13 (52)	1 (30,6)	48 (29,1)
Достоверность, p	0,001					
УЗИ, n (%)	1 (16,7)	3 (9,7)	9 (56,2)	8 (42,1)	9 (39,1)	30 (31,6)
Достоверность, p	0,009					
ММГ, n (%)	0 (0)	4 (9,5)	8 (44,4)	4 (20)	10 (41,7)	26 (23,2)
Достоверность, p	0,003					
Макроскопические данные, n (%)	3 (20)	23 (28,8)	10 (33,3)	7 (26,9)	11 (28,2)	54 (28,4)
Достоверность, p	0,923					
Микроскопические данные (pCR), n (%)	0 (0)	8 (10)	12 (40)	11 (42,3)	17 (43,6)	48 (25,3)
Достоверность, p	0,001					

**Таблица 2. Распределение степени достижения лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах опухоли**

Степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой	Число случаев, %					Больные, всего
	люминальный А	люминальный В HER2-	люминальный В HER2+	нелюминальный HER2+	ТНР	
0-я, n (%)	0 (0)	2 (2,5)	1 (3,3)	1 (3,8)	0 (0)	4 (2,1)
1-я, n (%)	8 (53,3)	33 (41,2)	3 (10)	2 (7,7)	7 (17,9)	53 (27,9)
2-я, n (%)	4 (26,7)	23 (28,8)	9 (30)	5 (19,2)	7 (17,9)	48 (25,3)
3-я, n (%)	3 (20)	14 (17,5)	5 (16,7)	7 (26,9)	8 (20,5)	37 (19,5)
4-я, n (%)	0 (0)	8 (10)	12 (40)	11 (42,3)	17 (43,6)	48 (25,3)
Всего	15 (100)	80 (100)	30 (100)	26 (100)	39 (100)	190 (100)
Достоверность, p	0,0001					

По-видимому, существуют различия в реализации противоопухолевого ответа при люминальных и нелюминальных карциномах: при нелюминальном HER2+ и ТНР разрушение опухоли на фоне неoadьювантного лечения происходит с выраженной реакцией окружающих тканей и формированием грубых фиброзных изменений, которые трактуются при клиническом, рентгенологическом и макроскопическом исследовании как «резидуальная опухоль», но при этом таковой не является. При микроскопическом исследовании таких «резидуальных карцином» остаточной жизнеспособной опухолевой ткани не выявляется.

Распределение степеней лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах наглядно отражено в табл. 2. Как видно из представленных данных, отсутствие ответа опухоли на лечение (0-я степень) встречалась крайне редко при первично-операбельном РМЖ (менее 4% случаев) при всех биологических подтипах, в то время как слабый ответ опухоли на химиотерапию (1 и 2-я степень лекарственного патоморфоза) чаще всего имели больные с люминальным А HER2-негативным раком (53,3 и 26,7%) и люминальным В HER2-негативным подтипом (41,2 и 28,8% соответственно); см. табл. 2.

У пациенток с HER2+ опухолями частота слабого ответа опухоли на лечение (1 и 2-я степень лекарственного патоморфоза) была существенно ниже: при люминальных HER2+ карциномах – 10 и 30%, нелюминальным HER2+ РМЖ – 7,7 и 19,2% соответственно. Аналогичная доля слабых ответов (1 и 2-я степень патоморфоза) при ТНР составила по 17,9%; см. табл. 2.

### Клинический пример

Пациентка М. 67 лет диагноз: рак правой МЖ сT2N1M0, стадия IIb. При первичном обследовании в верхненаружном квадранте правой МЖ определялась плотная бугристая опухоль около 3,0 см, в аксиллярной области – солитарный увеличенный лимфоузел до 2,0 см. По данным ММГ и УЗИ размер опухолевого узла составлял 3,1×1,8×1,3 см (рис. 1, 2). Выполнена core-биопсия опухоли, гистологическое за-

ключение – инфильтративный рак неспецифического типа G3, ER 0 баллов, PR 0 баллов, HER2 – 0, Ki-67 – 75% (тройной негативный подтип опухоли). Выполнена тонкоигольная биопсия увеличенного аксиллярного лимфоузла, при цитологическом исследовании верифицирован метастаз РМЖ. При медико-генетическом консультировании значимых герминальных мутаций генов BRCA1, BRCA2, CHEK2 не выявлено. Проведен онкоконсилиум с участием онколога-хирурга, химио- и лучевого терапевта, принято решение о проведении предоперационной химиотерапии, перед началом лекарственного этапа под рентгенологическим контролем первичная опухоль МЖ и аксиллярный метастаз были маркированы рентгеноконтрастными (титановыми) метками (см. рис. 1).

Пациентке проведена НАХТ по схеме: 4 АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) каждые 3 нед + 12 еженедельных введений паклитаксела (80 мг/м<sup>2</sup>). Клинически и рентгенологически ответ на лечение оценен как частичный в МЖ (определялась остаточная опухоль при клиническом осмотре, ММГ и УЗИ размером до 2,2×1,1×1 см) и полный – в лимфоузлах (регионарный метастаз перестал определяться при клиническом осмотре и УЗИ); см. рис. 2.

Пациентке выполнено органосохраняющее лечение; непосредственно перед операцией зона необходимой резекции МЖ была размечена под контролем УЗИ путем установки металлического проводника (гарпуна) непосредственно в резидуальный опухолевый узел (рис. 3, а, б); кроме того, выполнен рентгенологический контроль удаленного сектора МЖ (3, в).

При макроскопическом морфологическом исследовании в области, маркированной гарпуном, определяется остаточная опухоль звездчатой формы, без четких границ, 1,5×1×1,9 см, с титановой меткой. Однако при микроскопическом исследовании опухолевого узла определяются лишь очаги фиброза со скоплениями ксантомных клеток, гемосидерофагов с перифокальной лимфоплазмодитарной инфильтрацией – признаки полного лечебного патоморфоза 4-й степени (по Лавниковой), жизнеспособных опухолевых

Рис. 1. Рентгенологический контроль опухоли с меткой перед началом предоперационной химиотерапии (прямая и косая проекции).

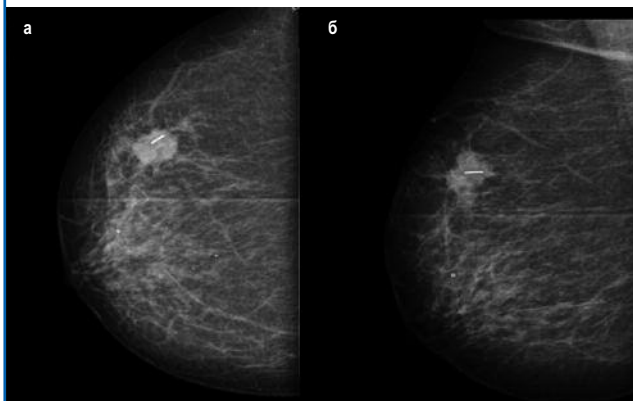
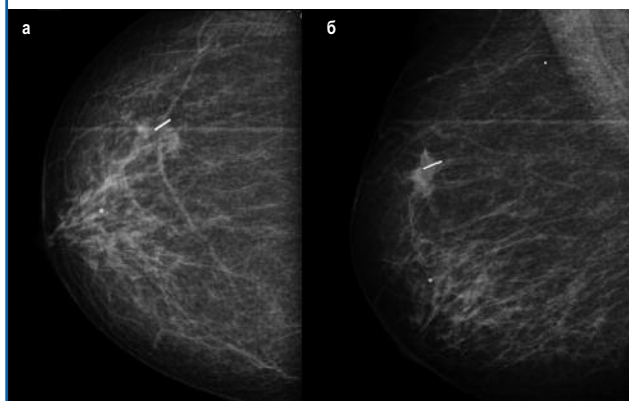


Рис. 2 Контрольная ММГ (прямая и косая проекции) после предоперационной химиотерапии: виден резидуальный опухолевый узел с титановой меткой.



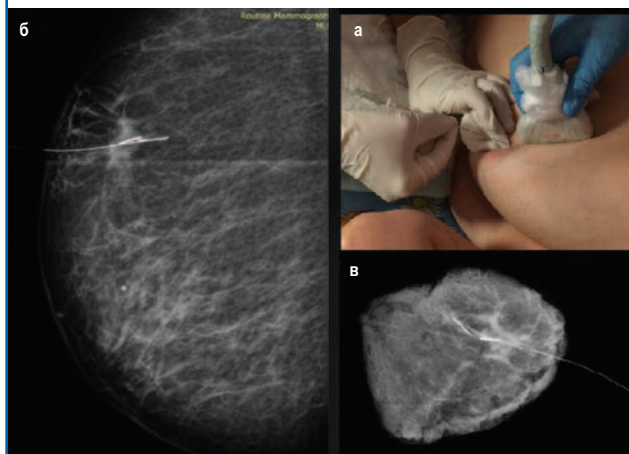
клеток не выявлено. В 12 регионарных лимфатических узлах – картина жирового перерождения, в маркированном аксиллярном лимфоузле – признаки полного лекарственного патоморфоза 4-й степени.

В послеоперационном периоде больной проведена дистанционная лучевая терапия на область оставшейся ткани правой МЖ и «буст» на ложе удаленной опухоли (ложе клипировано во время операции).

## Выводы

Проведенное нами исследование показало, что ответ опухоли на предоперационную системную терапию зависит от биологических подтипов РМЖ ( $p < 0,05$ ). Однако проявление полного клинического, рентгенологического и макроскопического ответов опухоли не всегда является достоверным проявлением микроскопического полного лекарственного патоморфоза. Для пациенток с люминальным HER2-негативным раком доля полного морфологического регресса существенно меньше, чем предполагается при клинической и рентгенологической оценке данных, в то время как при нелюминальных раках (тройном негативном и HER2+РМЖ) клиничко-рентгенологические методы исследования недооценивают реальную частоту полных морфологических ответов. По-видимому, разрушение опухоли и реализация противоопухолевого ответа при нелюминальных карциномах происходят с выраженной реакцией окружающих тканей и формированием грубых фиброзных изменений, которые и трактуются при клиническом, рентгенологиче-

Рис. 3: а – разметка остаточной опухоли маркировочной иглой-гарпуном под контролем УЗИ и б – ММГ; в – рентгенологический контроль удаленного сектора МЖ; виден резидуальный узел с меткой и гарпуном.



ском и макроскопическом исследовании как «резидуальная опухоль», но при этом таковой не является. При микроскопическом исследовании таких «резидуальных карцином» остаточной жизнеспособной опухолевой ткани не выявляется. Данный феномен описан впервые и, безусловно, нуждается в дальнейшем исследовании.

## Литература/References

1. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей. М., 2017; с. 105–34. [https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017\\_08.pdf](https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_08.pdf) / *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO po lekarstvennomu lecheniiu zlokachestvennykh opukholei*. М., 2017; s. 105–34. [https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017\\_08.pdf](https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_08.pdf) [in Russian]
2. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. *Практическая онкология*. 2002; 3 (1): 29–37. / *Tiuliandin S.A. Sistemnaia terapiia operabel'nogo raka molochnoi zhelezy: Prakticheskaiia onkologiya*. 2002; 3 (1): 29–37. [in Russian]
3. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию. *Современная онкология*. 2016; 18 (1): 50–4. / *Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA, Komov DV. Features of surgical treatment of patients with breast cancer receiving preoperative systemic therapy*. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (1): 50–4. [in Russian]
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неоадьювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последние десятилетия: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология*. 2017; 19 (1): 9–16. / *Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice?* *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 9–16. [in Russian]
5. Павликова О.А., Колядина И.В., Комов Д.В. и др. Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неоадьювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы. *Современная онкология*. 2017; 19 (1): 24–9. / *Pavlikova OA, Kolyadina IV, Komov DV et al. Predictive factors of achievement pathological complete response at neoadjuvant chemotherapy of primary operable breast cancer*. *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 24–9. [in Russian]
6. Поддубная И.В., Колядина И.В. Неоадьювантная химиотерапия HER2-положительного рака молочной железы. М.: МедиаМедика, 2016; с. 64–74. [in Russian]
7. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014; 4: 10–21. / *Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Sovremennye vozmozhnosti terapii HER2-polozhitel'nogo raka molochnoi zhelezy (po materialam klinicheskikh issledovaniy)*. *Journal of Modern Oncology*. 2014; 4: 10–21. [in Russian]
8. Андреева Ю.Ю. и др. Методологические аспекты морфологической диагностики и оценки лечебного патоморфоза тройного негативного рака молочной железы. *Фарматека*. 2014; 4: 13–8. / *Andreeva Yu.Yu. i dr. Metodologicheskie aspekty morfologicheskoi*

- diagnostiki i otsenki lechebnogo patomorfoza troinogo negativnogo raka molochnoi zhelezy. *Farmateka*. 2014; 4: 13–8. [in Russian]
9. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Березина Т.А. и др. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). *Архив патологии*. 2016; 78 (2): 41–6. DOI: 10.17116/patol201678241-46. / *Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V., Berezina T.A. i dr. Metodika issledovaniia operatsionnogo materiala pri rake molochnoi zhelezy posle neoad"iuvantnoi terapii dlia otsenki ostatochnoi opukholevoi nagruzki (po sisteme RCB). Arkhiv patologii*. 2016; 78 (2): 41–6. DOI: 10.17116/patol201678241-46. [in Russian]
  10. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. / *Lavnikova G.A. Gistologicheskii metod kolichestvennoi otsenki terapevticheskogo povrezhdeniia opukholi. M.: Metodicheskie rekomendatsii*, 1979. [in Russian]
  11. Лисаева А.А., Вишневецкая Я.В., Роцин Е.М. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011; 4: 19–23. / *Lisaeva A.A., Vishnevskaya Ya.V., Roschin E.M. i dr. Lechebnyi patomorfoz zlokachestvennykh opukholei: klinicheskie i morfologicheskie kriterii. Klassifikatsii. Prognosticheskoe znachenie lechebnogo patomorfoza pri rake molochnoi zhelezy i drugikh opukhoilyakh. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2011; 4: 19–23. [in Russian]
  12. Роцин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. *Мед. альманах*. 2010; 3 (12): 48–53. / *Roschin E.M., Zubanova A.A., Koliadina I.V. Lechebnyi patomorfoz kak kriterii effektivnosti lecheniia i prognoza raka molochnoi zhelezy. Med. al'manakh*. 2010; 3 (12): 48–53. [in Russian]

#### Сведения об авторах

- Павликова Ольга Аркадьевна** – аспирантка каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: pavlikova.olga@mail.ru
- Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Колядина Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ст. науч. сотр. Научно-исследовательского центра. E-mail: irinakolyadina@yandex.ru
- Абдуллаев Амир Гусейнович** – д-р мед. наук, зав. хирургическим отд-нием диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Комов Дмитрий Владимирович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. хирургического отд-ния диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Данзанова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Синюкова Галина Тимофеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ультразвуковой диагностики НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Козлов Николай Александрович** – канд. мед. наук, зав. отд. патологической анатомии человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Ганьшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Жукова Людмила Григорьевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Алиева Гунель Собировна** – врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Керимов Руслан Абдурахманович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. хирургического отд-ния диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
- Гордеева Ольга Олеговна** – аспирант отд-ния химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»