

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

**Артемьева А. С., Амиров Н., Криворотько П. В.,
Смирнова В. О., Табагуа Т. Т., Емельянов А. С.,
Песоцкий Р. С., Мортада В. В., Рогачев М. В.,
Семиглазов В.Ф.**

**Патоморфологическая оценка
операционного материала у пациентов
с диагнозом рак молочной железы
после неoadьювантной терапии**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:618.19-006.6-076.5(07)
ББК:57.15я7

Артемьева А. С., Амиров Н., Криворотько П. В., Смирнова В. О., Табагуа Т. Т., Емельянов А. С., Песоцкий Р. С., Мортада В. В., Рогачев М. В., Семиглазов В. Ф. Патоморфологическая оценка операционного материала у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неоадьювантной терапии. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 48 с.
ISBN 978-5-6048249-6-2

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Урманчеева, врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения, ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

В учебном пособии представлена совокупная актуальная информация об особенностях патоморфологического исследования операционного материала у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неоадьювантной терапии. Описаны основные этапы гистологического исследования и их ключевые особенности у пациентов после неоадьювантной терапии, включая подготовку к исследованию, макро- и микроскопическое описание, а также системы классификации резидуальных опухолей.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, патоморфологов, врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся по программам высшего и дополнительного профессионального образования.

Утверждено в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 5 от 30 мая 2023 г.

ISBN 978-5-6048249-6-2

© Артемьева А. С. Коллектив авторов, 2023

Содержание

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Подготовка к проведению гистологического исследования	8
1.1. Гистологические данные	8
1.2. Данные диагностических методов обследования	9
1.3. Данные о проведенном лечении	10
1.4. Хирургическое вмешательство	10
Глава 2. Макроскопическое описание и вырезка препаратов	12
2.1 Препараты молочной железы	12
2.2 Аксиллярная клетчатка и лимфатические узлы	15
Глава 3. Микроскопическое исследование	17
3.1. Препараты молочной железы	17
3.2. Подмышечные лимфатические узлы	20
3.3. Полный патоморфологический ответ и системы классификации резидуальных опухолей	21
3.4. Определение опухолевых биомаркёров после неоадьювантной терапии	28
Заключение	29
Контрольные вопросы	30
Тестовые задания	32
Список литературы	36

Список сокращений

БСЛУ	– биопсия сторожевого лимфатического узла
ЛУ	– лимфатический узел
НСТ	– неoadъювантная системная терапия
РМЖ	– рак молочной железы
СЛУ	– сигнальный лимфатический узел
ТАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
ТНPMЖ	– трижды негативный рак молочной железы
BIG-NABCG	– Breast International Group-North American Breast Cancer Group (Международная группа по изучению молочной железы – Северо-Американская группа по изучению рака молочной железы)
FDA	– Food and Drug Administration (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
ITC	– isolated tumour cells (изолированные опухолевые клетки)
NR	– no response (отсутствие ответа на терапию)
pCR	– pathological complete response (полный патоморфологический ответ)
pPR	– pathological partial response (частичный патоморфологический ответ)
RCB	– Residual Cancer Burden (резидуальная опухолевая нагрузка)
TILs	– опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Введение

Неoadъювантная системная терапия (НСТ) является ключевым методом лечения пациентов до проведения хирургического вмешательства [80].

У пациентов с инвазивным раком молочной железы (РМЖ) это, как правило, комбинация химиотерапевтических препаратов, гормонотерапия или анти-HER2 таргетная терапия, а в некоторых случаях также лучевая терапия.

Традиционно НСТ использовалась либо для уменьшения размера опухоли с целью выполнения в последующем органосохраняющей операции, либо для конверсии неоперабельного местнораспространенного РМЖ в операбельную форму [72, 90].

Опираясь на данные многочисленных рандомизированных исследований, показывающих сопоставимые показатели выживаемости между неoadъювантной и адъювантной системной химиотерапией, неoadъювантный подход все чаще предлагается в качестве альтернативы адъювантному, особенно у женщин с ранними стадиями РМЖ высокого риска [4-10, 19, 31, 45, 50, 57, 82, 89].

Несмотря на то, что существуют данные о большей частоте местных рецидивов при проведении неoadъювантной химиотерапии и органосохраняющих операций, это не приводит к ухудшению общей выживаемости [31].

Кроме того, неoadъювантный подход дает возможность оценить ответ опухоли на различные системные агенты и обеспечивает идеальные условия для изучения биомаркёров чувствительности и резистентности к новым терапевтическим агентам [50].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендует использовать полный патоморфологический ответ (pCR) в качестве суррогатной конечной точки для ускоренного одобрения новых препаратов для лечения раннего РМЖ высокого риска [35, 42], однако статистически значимое улучшение бессобытийной выживаемости по-прежнему остается конечной точкой для полного одобрения FDA [7].

Ответ опухоли на НСТ сам по себе является важным прогностическим фактором [7], а достижение pCR, в свою очередь, является прогностическим фактором долгосрочного исхода со значительно лучшей безрецидивной и общей выживаемостью [23, 53].

Кроме того, плохой ответ на неoadъювантное лечение предоставляет возможность для назначения дополнительной или альтернативной послеоперационной терапии [6].

Важно отметить, что полный клинический регресс опухоли плохо коррелирует с полным патоморфологическим ответом. У 60-80% пациентов, которые, как считается, достигли полного клинического регресса, обнаруживается резидуальное заболевание, в то же время около 20% пациентов с клинически подозреваемым резидуальным заболеванием достигают полного патоморфологического ответа [39].

Поэтому тщательное макроскопическое и микроскопическое исследование, выполняемое патоморфологом, остается золотым стандартом диагностики полного ответа на лечение.

Ответ на НСТ варьирует среди пациентов, и оценка опухолевых образцов после НСТ создает значительные проблемы для патоморфологов. Централизованная экспертиза гистологических заключений выявила огромные различия в процессах забора материала и написания заключений между центрами, что

приводит к существенной разнице в частоте достижения pCR между центрами [28, 73, 74].

Таким образом, существует необходимость в стандартизации процесса гистологического исследования и написания гистологических заключений. Недавняя междисциплинарная работа международной группы экспертов по молочной железе (BIG-NABCG) была направлена на разработку стандартизированных рекомендаций по гистологическому исследованию и представлению отчетности о постнеoadьювантных образцах тканей молочной железы [7].

В данной работе мы описываем проблемы, с которыми сталкиваются патоморфологи, оценивающие образцы тканей молочной железы после НСТ, обобщаем наиболее актуальные практические рекомендации по макроскопической и микроскопической оценке и описываем особенности, связанные с гистологическим исследованием препаратов РМЖ после НСТ.

Глава 1.

Подготовка к проведению гистологического исследования

Наличие подробной клинической информации имеет важное значение при исследовании препаратов после НСТ, поскольку обнаружение опухолевого очага/очагов может быть затруднено при макроскопическом исследовании. Некоторые международные сообщества рекомендуют включать все соответствующие клинические данные в направление на гистологическое исследование [7, 72].

В качестве альтернативы возможен просмотр документации в электронной карте пациента. Междисциплинарное сотрудничество и коммуникация между специалистами имеют важное значение, поскольку неоадьювантная терапия создает сложности для представителей всех вовлеченных дисциплин [6].

1.1. Гистологические данные

Если трепан-биопсия изначально была выполнена во внешнем учреждении и материал не предоставлен для пересмотра, клиническая документация должны содержать оригинал гистологического заключения или краткое резюме, включающее следующее: гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли (grade), статус биомаркёров и любые другие параметры, которые использовались для принятия решения о назначении НСТ [7].

Аналогичным образом, при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) подозрительных подмышечных лимфатических узлов должны быть доступны для ознакомления оригиналы гистологических и/или цитологических заключений.

1.2. Данные диагностических методов обследования

При клиническом стадировании опухоли должны применяться все необходимые и доступные методы визуализации. Требуется подробное описание размеров и местоположения опухоли относительно часового циферблата вместе с указанием расстояния от соска [7].

Это относится ко всем описанным опухолевым очагам. Также рекомендуется описать расположение очагов относительно друг друга. Настоятельно рекомендуется маркировка очага с использованием металлического маркера/клипсы, даже в том случае если планируется мастэктомия [11].

Радиологические клипсы могут впоследствии использоваться патоморфологом для локализации опухолевого ложа в случае достижения pCR. Следует также описать наличие кальцинатов, располагающихся рядом или непосредственно в опухоли, поскольку они могут быть впоследствии использованы для обнаружения опухолевого ложа [7].

Поскольку наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) является ключевым прогностическим фактором, а также играет важную роль в планировании дальнейшего лечения [1, 3, 14, 68], при выполнении диагностических исследований рекомендуется описывать все подозрительные лимфатические узлы, включая их количество и размеры.

В соответствии с руководством NCCN рекомендуется гистологическое подтверждение всех клинически подозрительных лимфатических узлов [64].

Ультразвуковое исследование в сочетании с ТАБ подозрительных лимфатических узлов обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении обнаружения макрометастазов в ЛУ [68].

Ответ на неоадьювантную терапию в лимфатических узлах

может быть настолько выраженным, что любой пораженный лимфатический узел может показаться ничем не примечательным при последующей визуализации. Вследствие этого в случае гистологического подтверждения поражения ЛУ рекомендуется его маркировка для будущей локализации этого лимфатического узла, поскольку это повышает точность биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) [15, 64].

Заключения визуализирующих методов, выполненных после проведения НСТ, должны отражать опухолевый ответ, а также размеры опухолевого ложа и расположение маркера/клипсы в случае, если последняя была установлена. Также следует отметить клинический ответ на НСТ пораженных лимфатических узлов. Поскольку маркеры/клипсы могут мигрировать после установки, следует описывать их расположение относительно опухолевого очага, опухолевого ложа и пораженного лимфатического узла.

1.3. Данные о проведенном лечении

Тип и продолжительность НСТ должны быть указаны в истории болезни.

Участие пациента в клинических исследованиях должно быть выделено и отмечено в направлении, особенно если процесс вырезки и последующей обработки препарата в рамках протокола клинического исследования отличается от стандартного протокола учреждения.

1.4. Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство планируется на основании данных визуализирующих методов исследования, выполненных после НСТ. Все обнаруженные и описанные очаги должны быть удалены с чистыми краями резекции [16, 20, 69, 75].

В случае достижения полного клинического ответа должно

быть удалено опухолевое ложе совместно с установленным маркёром. Должны быть указаны все примененные методы интраоперационной локализации образования. Тщательная ориентация удаленных тканей с указанием ориентирующих маркёров (лигатуры, маркировочные красители определенного цвета и т.п.) является обязательной и применяется ко всем дополнительно удаленным тканям, таким как досеченные края резекции. БСЛУ является стандартом стадирования подмышечной области у пациентов с клинически негативными лимфатическими узлами [68] с рекомендуемым удалением по крайней мере двух сигнальных лимфатических узлов [9].

Выполнение БСЛУ до неоадьювантной терапии не рекомендуется, поскольку это лишает возможности оценить ответ на лечение в лимфатических узлах [52].

С другой стороны, настоятельно рекомендуется исследование лимфатических узлов после лечения, поскольку ответ на лечение в лимфатических узлах является важным прогностическим фактором [71].

Последние данные свидетельствуют о том, что БСЛУ после НСТ может быть приемлемой альтернативой аксиллярной лимфодиссекции в случае конверсии клинически позитивных лимфатических узлов до НСТ в клинически негативные после НСТ [4, 10, 52, 66].

Ранее клипированные лимфатические узлы идентифицируются как СЛУ в 75% случаев, вследствие этого интраоперационная локализация и подтверждение с помощью рентгенографических методов необходимы для подтверждения того, что клипированный ЛУ удален [9].

Удаление всех СЛУ и клипированных ЛУ снижает частоту ложноотрицательных результатов [15].

В случае обнаружения опухолевых клеток в СЛУ по результатам срочного исследования или в случае невозможности обнаружения клипированного ЛУ рекомендуется выполнение аксиллярной лимфодиссекции [9].

Глава 2.

Макроскопическое описание и вырезка препаратов

Макроскопическая оценка осуществляется отдельно для препаратов молочной железы и для препаратов с аксиллярной клетчаткой и лимфатическими узлами. Идентификация резидуальной опухоли в препарате является критически важным элементом этого этапа.

2.1. Препараты молочной железы

Макроскопическое исследование образцов молочной железы после неоадьювантной терапии и, в частности, идентификация опухолевого ложа могут оказаться сложной задачей для патоморфологов. Ответ опухоли на неоадьювантную терапию может быть крайне выраженным с остаточной опухолевой тканью, напоминающей ничем не примечательную фиброзную ткань молочной железы. Также могут сопутствовать микрокальцинаты, жировой некроз или кровоизлияния.

В некоторых ситуациях возможно обнаружить место выполнения трепан-биопсии, что может быть использовано для определения местоположения опухолевого ложа. Также для идентификации опухолевого ложа возможно использовать радиологические клипсы, которые обнаруживаются макроскопически или с помощью рентгенографии препарата. Независимо от размера препарата необходимо тщательное картирование, используя фотографирование или создание диаграмм, чтобы в последующем использовать полученные данные для реконструкции препарата.

Более того, это позволяет сопоставить полученные макроскопические и микроскопические результаты [73].

Протокол вырезки и последующей обработки полученных образцов мало отличаются от таковых при первичном хирургическом вмешательстве. Препараты после органосохраняющих операций окрашивают в соответствии с внутренними протоколами с целью последующей оценки краев резекции и нарезают на параллельные пластины с интервалом от 3 мм до 5 мм. Небольшие препараты (<5 см или <30 г) могут быть забраны в полном объеме [7, 73].

Следует фиксировать наличие и размеры остаточной опухоли, предполагаемого опухолевого ложа и найденных радиологических маркёров/клипс. В случае если остаточная опухоль макроскопически находится в крае резекции, следует занести это в гистологическое заключение (с указанием макроскопически «позитивного» края), в противном случае указывается минимальное расстояние от каждого из маркированных краев резекции.

При крупных препаратах после органосохраняющих операций производится забор репрезентативных участков опухолевого ложа (пластины с шагом в 1 см и/или макроскопически определяемая резидуальная опухоль), окружающих соседних тканей и краев резекции (ближайшие к опухоли участки каждого из маркированных краев, перпендикулярно к поверхности).

Препараты после мастэктомии как правило не окрашивают, либо поступают в соответствии с внутренними протоколами учреждения, и нарезают на параллельные пластины с интервалом от 0,5 см до 1,0 см. Следует фиксировать в документации любую макроскопически определяемую опухоль, опухолевое ложе и рентгенологические клипсы/маркёры

При выборе участков для последующего исследования следует забирать ткани в пределах размера опухоли до начала НСТ, а также ткани, находящиеся непосредственно за пределами видимого очага с целью оценки микроскопического распространения [7].

В соответствии с рекомендациями BIG-NABCG в случае если резидуальная опухоль определяется макроскопически, достаточно одного полного поперечного среза в области наибольшего размера с целью последующей микроскопической оценки. Для крупных опухолей должны быть представлены пять репрезентативных участков такого вида. Этого подхода достаточно для определения размера и клеточности опухоли с целью установления стадии в соответствии с актуальным изданием TNM и для расчетов остаточной опухолевой нагрузки (RCB) [1, 6, 41, 60, 87].

Идентификация остаточной опухоли или опухолевого ложа может оказаться затруднительной задачей у пациентов с выраженным ответом на неоадьювантную терапию. Следует использовать данные предоперационной визуализации с целью локализации опухоли и, в случае если это возможно, рекомендуется выполнении рентгенографии препарата для определения местоположения маркера/клипсы и/или микрокальцинатов.

Следует отдавать предпочтение систематическому подходу вместо вырезки большого количества участков фиброза или подготовки произвольного количества блоков. Это достигается путем вырезки правильной области, определить которую помогает сопоставление с клиническими данными и данными визуализации [6].

BIG-NABCG рекомендует следующий подход, в случае если резидуальная опухоль не выявлена: один полный поперечный

срез-пластину (или пять репрезентативных срезов для крупных опухолей) области, соответствующей размеру опухоли до лечения через каждый 1 см (1-2 см для крупных опухолей) с максимумом в 25 блоков [6, 7].

В свою очередь, FDA рекомендует по крайней мере один блок на сантиметр от максимального размера опухоли до лечения или не менее 10 блоков в общей сложности [6, 42].

Рекомендуется картировать каждую из таких пластин при рассечении на фрагменты, уложенные в гистологические каскеты.

Королевский колледж патологоанатомов (The Royal College of Pathologists, Великобритания) однако не дает каких-либо четких рекомендаций по вырезке препаратов после неоадьювантной системной терапии [32].

В случае мультифокального/мультицентричного заболевания каждый очаг должен подвергаться вырезке отдельно, а также должна быть представлена для микроскопической оценки ткань молочной железы, располагающаяся между очагами.

2.2. Аксиллярная клетчатка и лимфатические узлы

Протоколы вырезки и последующей подготовки материала подмышечной клетчатки/сигнальных лимфатических узлов не отличаются в неоадьювантных и не-неоадьювантных условиях. Все выявленные лимфатические узлы должны быть либо нарезаны по длинной оси лимфатического узла, если толщина полученных фрагментов не превышает 3 мм, либо крупные узлы пересекают перпендикулярно длинной оси с интервалом в 2 мм и,

при отсутствии макроскопических признаков опухоли, полностью забирают для последующего микроскопического исследования.

Последовательное сечение с интервалом 2 мм приводит к обнаружению большинства макрометастазов [94].

Следует идентифицировать установленные до лечения маркёры/клипсы и сопоставлять полученные данные с лучевыми данными [9].

В случае если макроскопически не удастся идентифицировать ни один лимфатический узел, следует забирать для оценки любую ткань, которая может представлять собой лимфатический узел [73].

В заключении должны быть зафиксированы все макроскопически измененные лимфатические узлы и макроскопически видимое экстранодальное распространение. Наиболее правильным считается выполнение среза в области наибольшего размера вовлеченного лимфатического узла (чтобы оценить наибольшее измерение опухолевого депозита) и экстранодального распространения [6].

Глава 3.

Микроскопическое исследование

Основными элементами микроскопического описания препаратов являются идентификация опухолевого ложа и определение наличия или отсутствия резидуальных опухолевых клеток.

3.1. Препараты молочной железы

В литературе достаточно подробно описаны изменения в нормальной ткани молочной железы, вызванные НСТ. К ним относится значительная атрофия терминальных дольково-протоковых структурных единиц (TDLU) [36, 81], а также уменьшение дольковых ацинусов с атрофией долькового/протокового эпителия, внутридольковым склерозом и, как следствие, менее выраженным слоем миоэпителиальных клеток. Могут присутствовать одиночные атипичные эпителиальные клетки с большими гиперхромными ядрами, видимыми ядрышками и вакуолизированной цитоплазмой. Они ошибочно могут быть приняты за не связанную с лечением эпителиальную атипию.

Опухолевые изменения на фоне НСТ приводят к стромальному фиброзу, отеку и фибромиксоидным изменениям с хроническим воспалительным инфильтратом, макрофагами с гемосидерином, гигантскими клетками инородных тел и холестеринowymi расщелинами с полным отсутствием нормальных протоков молочной железы и TDLU.

Макрофаги с гемосидерином, гигантские клетки инородных тел и жировой некроз также присутствуют в месте выполнения трепан-биопсии и их следует отличать от реакции на проведенное лечение.

Опухоли по-разному отвечают на предоперационную системную терапию с различными изменениями размера и клеточности опухоли, начиная от полного исчезновения опухолевых клеток, концентрического и рассеянного паттернов ответа резидуальной опухоли на лечение и заканчивая минимальными изменениями.

Даже при отсутствии значительного уменьшения размера клеточность опухоли после НСТ, как правило, уменьшается, а распределение клеток варьируется от равномерного до случайного [80].

Остаточные опухолевые клетки, если они присутствуют, обычно располагаются в виде инфильтрирующих тяжей, гнезд и отдельно рассеянных клеток, напоминающих дольковую карциному или гистиоциты [36].

В сложных случаях может потребоваться иммуногистохимическое исследование для того, чтобы отличить резидуальные опухолевые клетки от гистиоцитов. Наиболее распространенные цитоморфологические изменения на фоне НСТ включают ядерную гиперхромазию, ядерный плеоморфизм, обильную гиперэозинофильную цитоплазму и цитоплазматическую вакуолизацию. Помимо снижения клеточности фенотип и степень гистологической дифференцировки (grade) большинства опухолей значимо не меняется [1].

В некоторых случаях может отмечаться более высокая степень выраженности ядерной атипии (nuclear grade), что связано с цитоморфологическими изменениями на фоне НСТ [21, 39, 83], однако это обычно компенсируется снижением митотической активности опухолевых клеток.

Тем не менее, фактическое изменение степени гистологиче-

ской дифференцировки опухоли может быть оценено только путем сравнения опухоли после лечения с опухолью до лечения по результатам трепан-биопсии, если таковая имеется.

Однако даже в этом случае необходимо учитывать гетерогенность опухоли. Изменение степени дифференцировки после химиотерапии не коррелирует с клиническим исходом, и прогностическое значение данных изменений неизвестно [80].

Важно отметить, что степень дифференцировки опухоли до и после лечения, размер опухоли и лимфоваскулярная инвазия (LVI) коррелируют с отдаленной безрецидивной выживаемостью (DFS) [21].

Протоковая карцинома *in situ* (DCIS) и наличие опухолевых эмболов в сосудах относительно резистентны к лечению по сравнению с опухолевыми клетками в строме молочной железы, и могут быть единственным признаком резидуального заболевания [83].

Ответ компонента DCIS на терапию может быть в диапазоне от минимальных изменений до замещения опухолевых клеток макрофагами [18].

В некоторых случаях после лечения остаются только протоки с редкими остаточными опухолевыми клетками с выраженной ядерной атипией. В такой ситуации может быть особенно сложно отличить резидуальные фокусы DCIS от доброкачественных изменений протоков с артефактами лечения.

В случае если наблюдается выраженный ответ на лечение, может быть затруднена оценка краев резекции. В таких случаях размер опухолевого ложа может быть трудно оценить при рентгенологической визуализации, интраоперационно хирургом и даже макроскопически патологоанатомом. Более того, иссечение всего опухолевого ложа, окруженного ободом нормальной

ткани, может оказаться невыполнимой задачей [80].

У пациентов с pCR значение наличия опухолевого ложа в крае резекции остается неясным. Однако наличие опухолевого ложа в крае резекции при рассеянном типе ответа опухоли с определяемыми резидуальными очагами опухолевых клеток, может быть признаком наличия остаточной опухоли в молочной железе [80].

3.2. Подмышечные лимфатические узлы

Подмышечные лимфатические узлы могут уменьшиться и атрофироваться на фоне НСТ с истощением лимфоцитов и с выраженным синусовым гистиоцитозом [36].

На месте метастазов в лимфатических узлах при полном ответе на НСТ отмечаются гиалиновые стромальные рубцы, скопления муцина, агрегаты гистиоцитов и гемосидерин без жизнеспособных опухолевых клеток. В некоторых случаях диагноз pCR в лимфатических узлах не может быть окончательно поставлен, поскольку на месте существующего метастаза не образуется рубца или возникают минимальные изменения [80].

Следы от проведенной биопсии (ТАБ, трепан-биопсия) могут визуально напоминать регресс после исчезновения метастаза, и отличить их друг от друга не представляется возможным [29].

С другой стороны, частичный ответ на терапию характеризуется небольшими кластерами и/или отдельными опухолевыми клетками на фоне гиалинового стромального фиброза. Важно фиксировать любой эффект лечения в позитивных лимфатических узлах, поскольку у этих пациентов отмечаются лучшие по-

казатели безрецидивной выживаемости (DFS) и более низкая частота рецидивов, в сравнении с пациентами с позитивными лимфатическими узлами без какого-либо эффекта на фоне лечения [65, 80].

Также рекомендуется подробно описывать наличие/отсутствие изменений в лимфатических узлах, содержащих радиологические маркёры/клипсы [9].

В целом наличие резидуальных опухолевых клеток в лимфатических узлах связано с худшим прогнозом вне зависимости от ответа опухоли в молочной железе [8].

Наличие изолированных опухолевых клеток (ИТС) и/или микрометастазов после НСТ связано с худшей выживаемостью по сравнению с такими же находками у пациентов без предшествующего лечения [39].

Кроме того, выживаемость у пациентов с метастазами в лимфатических узлах размером <1 мм и <2 мм (микрометастазы) аналогична выживаемости пациентов с наличием макрометастазов в постнеoadьювантных условиях [39].

Молекулярные исследования для оценки сигнальных лимфатических узлов наиболее часто не рекомендуются к использованию, поскольку они не позволяют оценить ответ на лечение в лимфатическом узле, и эти исследования не применимы для обнаружения ИТС [38, 73].

3.3. Полный патоморфологический ответ и системы классификации резидуальных опухолей

До недавнего времени в клинических исследованиях неoadьювантной терапии при раке молочной железы применялись различные определения полного патоморфологического ответа,

которые затрудняли интерпретацию и сравнение данных между исследованиями [42, 73].

FDA определяет pCR как ypT ypN0 и ypTis ypN0 [25, 42].

Аналогичным образом, в 8-м издании AJCC говорится, что наличие любой резидуальной опухоли, в т.ч. наличие опухолевых клеток в лимфатических сосудах (LVI) или изолированных опухолевых клеток в лимфатических узлах (ITC) не укладывается в определение pCR [1, 41].

Напротив, наличие карциномы *in situ* после лечения (DCIS или LCIS) при отсутствии резидуального инвазивного заболевания определяется как pCR [1].

Существует большое количество накопленных данных и прочный консенсус, согласно которому в определении pCR включается отсутствие любого инвазивного заболевания [12, 24, 25, 37, 43, 46, 51, 56, 59, 76, 79, 92].

Клиническое значение наличия DCIS неясно, так как пациенты с ypTis ypN0 имеют сопоставимую выживаемость с пациентами ypT0 ypN0 [25, 58].

Патоморфологический ответ (т.е. снижение категории pT и/или pN), который не соответствует критериям pCR, помечается как частичный патоморфологический ответ (pPR), в то время как отсутствие изменений в категориях T или N по сравнению с установленными до лечения стадиями T или N, а также увеличение очагов указывает на отсутствие ответа (NR) на лечение [1].

Некоторые системы классификации используют снижение клеточности опухоли, по сравнению с клеточностью опухоли до лечения, для определения pPR [5, 67, 72, 86, 93].

Во многих исследованиях предпринимались попытки оха-

рактизовать критерии для классификации патоморфологического ответа на лечение. Преимущества и недостатки каждой из систем классификации выходят за рамки данного пособия, однако в совокупности они демонстрируют, что степень ответа на лечение коррелирует с выживаемостью. Различные системы классификации также позволяют по-разному оценивать будущий риск [7, 24].

Двумя наиболее широко используемыми системами для измерения резидуальных опухолей являются система AJCC (8-е издание) и калькулятор RCB [1, 87].

Категория урТ по AJCC основывается на наибольшем размере непрерывного очага резидуальной инвазивной опухоли. Фиброз, вызванный лечением, прилегающий к остаточной опухоли, не учитывается при измерении максимального размера опухоли. Случаи с рассеянными гнездами опухолевых клеток, которые изначально были частью одной опухоли, приводят к системному искусственному занижению стадий этой системой [7].

По этой причине AJCC также рекомендует указывать в гистологическом заключении площадь распространения остаточной опухоли, поскольку это может помочь клиницисту в оценке степени остаточного заболевания.

Когда единственным признаком резидуальной опухоли являются опухолевые эмболы в сосудистой системе (LVI), опухоль классифицируется как урТ0; однако, как отмечалось выше, такие случаи не трактуются как рCR. Аналогичным образом самый большой непрерывный опухолевый очаг в лимфатических узлах используется для классификации урN, а прилегающий фиброз, вызванный лечением, не включается в измерение. Несмотря на то, что наличие ИТС после НСТ по-прежнему классифицируется как урN0 (i+), такие случаи также не трактуются как рCR.

Система RCB рассчитывает прогностический балл на основе:

- 1) двумерного измерения опухолевого ложа, содержащего резидуальную опухоль,
- 2) средней клеточности инвазивной опухоли,
- 3) процента резидуального внутрипротокового компонента *in situ*,
- 4) числа позитивных лимфатических узлов,
- 5) диаметра наибольшего метастатического очага, включая в измерение прилегающий фиброз, вызванный лечением [87].

Математическая формула объединяет эти переменные в непрерывный индекс для определения четырех категорий RCB (RCB-0 для pCR и RCB-1-3 для non-pCR). Онлайн-калькулятор и подробные инструкции общедоступны для расчета RCB (<https://oncobreast.ru/poleznaya-informacziya/>).

При расчете RCB следует принимать во внимание некоторые подводные камни [6].

Остаточное опухолевое ложе может отличаться по размеру от микроскопического «фиброзного» опухолевого ложа, а также от макроскопических размеров опухолевого ложа. Периметр остаточного опухолевого ложа определяется резидуальными опухолевыми структурами (в рамках системы RCB как инвазивными, так и внутрипротоковыми), даже если они широко разбросаны и разделены фиброзом, вызванным лечением. Таким образом, размеры опухолевого ложа определяются в процессе микроскопии.

На каждом из полученных стекол в пределах периметра опухолевого ложа оценивается процент клеточности инвазивной резидуальной опухоли. Средняя клеточность рассчитывается с учетом всех полей, которые попадают в периметр опухолевого

ложа, даже полей с очень низкой клеточностью.

Было показано, что система RCB обладает хорошей воспроизводимостью [70].

Она обеспечивает прогностическую ценность независимо от стадии уAJCC для пациентов со II и III стадией РМЖ и во всех фенотипических подгруппах рака молочной железы [87, 88].

Данные подтверждаются несколькими различными институциональными когортами с долгосрочным наблюдением [13, 21, 24, 54, 78, 84].

В недавнем исследовании сравнивались системы RCB и AJCC с использованием базы данных исследования I-SPY1 [13, 34].

В этом исследовании для классификации использовалось седьмое издание уAJCC [85], однако анатомические стадии TNM соответствуют таковым в восьмом издании. Обе системы позволяют идентифицировать пациентов с промежуточным (4-кратным) риском рецидива (RCB-1-2 и уAJCC1-2) и высоким (11-кратным) риском рецидива (RCB-3 и уAJCC3) [13].

Обе системы показывают, что наибольшая корреляция с безрецидивной выживаемостью (RFS) отмечается при ТНPMЖ, в то время как HR+ РМЖ связан с относительно низкой частотой рецидивирования независимо от класса RCB или уAJCC [13].

Наиболее высокий риск рецидива отмечается у пациентов с ТНPMЖ или с HER2-позитивным РМЖ и с RCB-3 или уAJCC3 [13].

Исследование I-SPY1 также показало, что в 34% случаев стадии RCB и уAJCC не совпадают, что объясняется различными подходами к измерению наибольшего очага в позитивных лимфатических узлах и к измерению клеточности опухоли. Однако в таких случаях, если хотя бы одна из систем классифицирует

пациента как имеющего высокий риск рецидива, то этот пациент, как правило, имеет повышенный риск рецидива независимо от другой системы [13].

Поэтому в случаях, когда это возможно, следует рассчитывать ответ на лечение по обеим системам, чтобы идентифицировать пациентов с высоким риском.

С ростом интереса к иммунотерапевтическим стратегиям оценка опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) приобрела значительный исследовательский интерес. Новые данные свидетельствуют о том, что плотность TILs может быть использована для оценки ответа на неоадьювантную терапию [27].

Одно из недавних исследований показало прогностическую роль высокого уровня TILs до начала терапии в отношении достижения pCR для HER2-амплифицированного рака молочной железы [47].

Кроме того, высокий уровень TILs в постнеоадьювантной резидуальной опухоли может быть важным предиктором выживаемости при ТНРМЖ [26, 55].

Международная иммуноонкологическая рабочая группа по биомаркерам молочной железы (The International Immunology Biomarker Working Group on Breast Cancer) недавно опубликовала рекомендации по оценке TILs в резидуальных опухолях [27].

В настоящее время предпринимаются попытки по включению TILs в системы классификации опухолевого ответа на неоадьювантное лечение [27].

Постоянно появляются более сложные системы классификации опухолевого ответа, которые учитывают клиническую и патологическую стадию, степень гистологической дифференци-

ровки, индекс пролиферации, статус биомаркёров и/или молекулярное тестирование. Ноттингемский прогностический индекс был одной из первых систем, сочетающих размер опухоли, гистологическую степень дифференцировки и статус лимфатических узлов [40].

Хотя эта система не была разработана для использования в неoadъювантных условиях, она составляет основу системы классификации резидуального заболевания в молочной железе и узлах (Residual Disease in Breast and Nodes system, RDBN) [22].

Индекс ответа на НСТ (Neoadjuvant Response Index) основан на клинических/радиологических измерениях до лечения и патологических измерениях после лечения [77].

Еще одна классификационная система CPS-EG (Clinical-Pathological Stage-Estrogen/Grade,) сочетает в себе патологическую стадию после терапии с клинической стадией до терапии, степень гистологической дифференцировки и статус эстрогеновых рецепторов [61].

Система CPS-EG была впоследствии модифицирована включением статуса HER2-рецепторов и получила название Neo-Bioscore [62].

Индекс Ki-67 после неoadъювантной эндокринной терапии или химиотерапии коррелируют с долгосрочным исходом [33, 49, 91].

Индекс Ki-67 все чаще используется в качестве компонента новых многомерных моделей прогнозирования в постнеoadъювантных условиях, таких как предоперационный эндокринный прогностический индекс (Preoperative Endocrine Prognostic Index) и резидуальная опухолевая нагрузка остаточного пролиферативного рака (Residual Proliferative Cancer Burden), последняя система представляет собой модификацию системы RCB, которая включает в себя индекс Ki-67 после терапии и RCB [33, 84].

3.4. Определение опухолевых биомаркёров после неoadъювантной терапии

Нет единого мнения о необходимости повторной оценки статуса гормональных и HER2-рецепторов в резидуальной опухоли [73].

В большинстве случаев опухолевые маркёры не изменяются до и после НСТ [2, 17, 44, 73], однако имеются различные данные об изменении статуса ER (13-18%), PR (26-32%) и HER2 (6-9%) после НСТ с различными причинами описываемых несоответствий [48, 95].

В некоторых случаях изменение экспрессии опухолевого маркёра может быть связано с типом неoadъювантной химиотерапии [30, 80].

Существуют данные о потере амплификации HER2 после проведения неoadъювантной терапии трастузумабом, также было обнаружено, что такие изменения связаны с худшим исходом [63].

Повторная оценка биомаркёров должна проводиться в тех случаях, когда протокол клинического исследования требует повторного тестирования на биомаркёры, и в случаях, когда статус биомаркёра ранее был неизвестен [73].

Повторная оценка биомаркёров может также рассматриваться в следующих случаях: при неоднозначных результатах трепан-биопсии перед лечением, в случаях, когда при биопсии получено недостаточно материала для точной оценки, в случае если биопсия и биомаркёры оценены в другом учреждении и недоступны для пересмотра, в опухолях после лечения, демонстрирующих гетерогенную морфологию, или в случаях, когда опухоль не продемонстрировала никакого ответа на терапию [73].

Заключение

С неуклонным увеличением числа пациентов, которым показана НСТ, все более и более важно оптимизировать оценку опухолевого ответа.

Макроскопическая оценка хирургических образцов после проведенной НСТ, объем проводимой вырезки для гистологического исследования и непосредственное микроскопическое исследование требуют иного подхода, отличающегося от применяемого после первичного оперативного вмешательства.

Патоморфологи должны иметь представление о рекомендуемых методиках для точной оценки опухолевого ответа, включая описание всех соответствующих параметров, которые коррелируют с долгосрочным прогнозом и на основе которых принимаются решения о последующей терапии.

В неoadьювантном режиме тесное сотрудничество патологоанатомов, онкологов, хирургов и радиологов в рамках мультидисциплинарной команды имеет важное значение для обеспечения наилучшего ведения пациентов с диагнозом рак молочной железы.

Контрольные вопросы

1. Основные цели неоадьювантной системной терапии.
2. Онкологическая безопасность неоадьювантной системной терапии.
3. Какую суррогатную конечную точку рекомендует к использованию FDA для ускоренного одобрения новых препаратов для лечения РМЖ?
4. Корреляция между полным клиническим и полным патоморфологическим ответом опухоли.
5. Что является золотым стандартом диагностики полного ответа опухоли на лечение.
6. Что является одной из причин наличия существенной разницы в частоте достижения pCR между различными центрами?
7. Какую информацию должно содержать направление на гистологическое исследование в случае, если биопсия выполнялась во внешнем учреждении?
8. Информация, необходимая для клинического стадирования первичной опухоли.
9. Маркировка первичного очага и пораженных лимфатических узлов.
10. Какая процедура является стандартом при стадировании подмышечных лимфатических узлов у пациентов категории cN0?
11. Объем хирургии на подмышечной области до и после НСТ.
12. Методы идентификации опухолевого ложа при выраженном ответе на НСТ.

13. Протокол вырезки препарата при органосохранных операциях на молочной железе.
14. Протокол вырезки препарата при выполнении мастэктомии.
15. Рекомендации BIG-NABCG в случае, если резидуальная опухоль не выявлена.
16. Протокол вырезки лимфатических узлов.
17. Основные моменты, которые должны быть зафиксированы при макроскопическом описании лимфатических узлов.
18. Изменения в нормальной ткани молочной железы, вызванные НСТ.
19. Опухолевые изменения на фоне НСТ.
20. Цитоморфологические изменения на фоне НСТ.
21. Протоковая карцинома *in situ* (DCIS) и наличие опухолевых эмболов в сосудах.
22. Оценка краев резекции после НСТ.
23. Микроскопическое описание лимфатических узлов.
24. Онкологическое значение наличия резидуальных опухолевых клеток в лимфатических узлах.
25. Различные определения pCR.
26. Система классификации резидуальных опухолей AJCC.
27. Система классификации резидуальных опухолей RCB.
28. Отличия системы AJCC от системы RCB.
29. Иммунотерапевтические стратегии при оценке опухолевого ответа.
30. Определение опухолевых биомаркёров после неoadъювантной терапии.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Неoadьювантная системная терапия при раке молочной железы включает в себя:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	химиотерапию	+
б	таргетную терапию	+
в	гормонотерапию	+

2. Какую суррогатную конечную точку рекомендует к использованию FDA для ускоренного одобрения новых препаратов?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	частота достижения pCR	+
б	общая выживаемость	
в	безрецидивная выживаемость	
г	бессобытийная выживаемость	

3. Какой метод является золотым стандартом в диагностике достижения полного ответа на лечения?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вакуум-ассистированная биопсия	
б	патоморфологическое исследование	+
в	маммография	
г	ультразвуковое исследование	

4. Рекомендуется ли устанавливать в опухоль маркёр/клипсу, если после НСТ в любом случае планируется мастэктомия?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	да	+
б	нет	
в	рекомендуется только при биологически агрессивных подтипах	
г	рекомендуется только в случае, если отсутствуют внутриопухолевые кальцинаты	

5. Стандартом стадирования подмышечной области у пациентов с клинически негативными лимфатическими узлами является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	подмышечная лимфодиссекция	
б	таргетная аксиллярная лимфодиссекция	
в	биопсия сигнальных лимфатических узлов	+

6. Выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов не рекомендуется до проведения НСТ, так как такой подход:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лишает возможности оценить ответ на лечение	+
б	приводит к большей частоте ложно-отрицательных результатов	
в	приводит к ухудшению безрецидивной выживаемости	

7. В случае полного патоморфологического ответа для идентификации ложа опухоли могут быть использованы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	металлические клипсы и маркёры, установленные до НСТ	+
б	кальцинаты в опухолевом ложе	+
в	микроскопически определяемые следы от трепан-биопсии	+

8. Какое количество репрезентативных участков должно быть предоставлено для микроскопического исследования в случае крупных опухолей:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1	
б	3	
в	5	+
г	7	

9. С каким интервалом производится нарезание лимфатических узлов во время вырезки?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 мм	
б	2 мм	+
в	3 мм	
г	4 мм	

10. По определению FDA pCR классифицируется как:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ypT0N0	
б	ypT0N0 ypTisN0	+
в	ypTis	
г	ypT0N0 (i+)	

11. Стадия ypTisN0(i+) соответствует следующему опухолевому ответу:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	pCR	
б	pPR	+
в	NR	

12. При оценке категории ypT по системе AJCC в измерения включается:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	размер наибольшего очага резидуальной инвазивной карциномы	+
б	размер наибольшего очага DCIS	
в	размер прилегающего к опухоли фиброза	

13. При расчёте прогностического балла по системе RCB в измерения включается:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	двумерное измерение опухолевого ложа, содержащего клетки инвазивной опухоли	+
б	процент резидуального внутрипротокового компонента in situ	+
в	число позитивных лимфатических узлов	+

14. Наличие опухолевых эмболов в сосудистой системе (LVI) без других признаков резидуального заболевания соответствует:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	pCR	
б	pPR	+
в	NR	

15. Система CPS-EG была модифицирована включением статуса HER2-рецепторов и получила название:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Neo-Bioscore	+
б	Preoperative Endocrine Prognostic Index	
в	Residual Proliferative Cancer Burden	

16. Классификационная система CPS-EG сочетает в себе:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клиническую стадию до начала терапии и патологическую стадию после терапии	+
б	статус эстрогеновых рецепторов	+
в	степень гистологической дифференцировки опухоли	+

Список литературы

1. AJCC. American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. In: 8th edn. – New York: Springer International Publishing. – 2017. – P. 68-76.
2. Arens N., Bleyl U., Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 446. – P. 489-496.
3. Beenken S.W., Urist M.M., Zhang Y. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 237. – P. 732-739.
4. Boileau J.F., Poirier B., Basik M. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 258-264.
5. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1990. – Vol. 82. – P. 1539-1545.
6. Bossuyt V. Processing and reporting of breast specimens in the neoadjuvant setting // *Surg. Pathol. Clin.* – 2018. – Vol. 11. – P. 213-230.
7. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W.F. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 1280-1291.
8. Bossuyt V., Symmans W.F. Standardizing of pathology in patients receiving neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 3153-3161.
9. Boughey J.C., Alvarado M.D., Lancaster R.B. Surgical

standards for management of the axilla in breast cancer clinical trials with pathological complete response endpoint // NPJ Breast Cancer. – 2018. – Vol. 4. – P. 26.

10. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1455-1461.

11. Braeuning M.P., Burke E.T., Pisano E.D. Embolization coils as tumor markers for mammography in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast // Am. J. Roentgenol. – 2000. – Vol. 174. – P. 251-252.

12. Buchholz T.A., Tucker S.L., Masullo L. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 17-23.

13. Campbell J.I., Yau C., Krass P. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB150007/150012; ACRIN 6657) // Breast Cancer Res. Treat. – 2017. – Vol. 165. – P. 181-191.

14. Carter C.L., Allen C., Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases // Cancer. – 1989. – Vol. 63. – P. 181-187.

15. Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 1072-1078.

16. Chagpar A.B., Middleton L.P., Sahin A.A. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in pre-

dicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 257-264.

17. Chen S., Chen C.M., Yu K.D. Prognostic value of a positive-to-negative change in hormone receptor status after neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 3002-3011.

18. Chen Y.Y., DeVries S., Anderson J. Pathologic and biologic response to preoperative endocrine therapy in patients with ER-positive ductal carcinoma in situ // *BMC Cancer.* – 2009. – Vol. 9. – P. 285.

19. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 16. – P. 223-228.

20. Choi J., Laws A., Hu J. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 3541-3547.

21. Choi M., Park Y.H., Ahn J.S. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: comparison of pathologic classification systems // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2016. – Vol. 160. – P. 475-489.

22. Chollet P., Abrial C., Durando X. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN) // *Cancer J.* – 2008. – Vol. 14. – P. 128-132.

23. Chollet P., Amat S., Cure H. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol, 86. – P. 1041-1046.

24. Corben A.D., Abi-Raad R., Popa I. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their

practical application // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2013. – Vol. 137. – P. 1074-1082.

25. Cortazar P., Zhang L., Untch M. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // The Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P164-172.

26. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25. – P. 611-618.

27. Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immunology Biomarker Working Group on Breast Cancer // Semin. Cancer Biol. – 2018. – Vol. 52 № 2. – P. 16-25.

28. Diéras V., Fumoleau P., Romieu G. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – 4958-4965.

29. Donnelly J., Parham D.M., Hickish T. Axillary lymph node scarring and the association with tumour response following neoadjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer // Breast. – 2001. – Vol. 10. – P. 61-66.

30. Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer--a study from the IM-PACT trialists // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2477-2492.

31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant

chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 27-39.

32. Ellis I.O., Al-Sam S., Anderson N. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer // London: The Royal College of Pathologists. – 2016.

33. Ellis M.J., Tao Y., Luo J. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1380-1388.

34. Esserman L.J., Berry D.A., DeMichele A. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL—CALGB 150007/150012, ACRIN 6657 // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 3242-3249.

35. Esserman L.J., Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 2608-2609.

36. Fan F. Evaluation and reporting of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy // *Open Pathol. J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 58-63.

37. Fayanju O.M., Ren Y., Thomas S.M. The clinical significance of breast-only and node-only pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT): a review of 20,000 breast cancer patients in the National Cancer Data Base (NCDB) // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 268. – P. 591-601.

38. Feldman S., Krishnamurthy S., Gillanders W. A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P. 2599-2607.

39. 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. – Vol. 95. – P. 681-695.

40. Galea M.H., Blamey R.W., Elston C.E. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1992. – Vol. 22. – P. 207-219.

41. Giuliano A.E., Connolly J.L., Edge S.B. Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // *Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67. – P. 290-303.

42. Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. Revision 1. – Silver Spring, Maryland: US. Food and Drug Administration. – 2020. – P. 1-23.

43. Hennessy B.T., Hortobagyi G.N., Rouzier R. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.9304-9311.

44. Hirata T., Shimizu C., Yonemori K. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer // *Br. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 101. – P. 1529-1536.

45. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy // *Cancer*. – 1988. Vol. 62. – P. 2507-2516.

46. Houssami N., Macaskill P., von Minckwitz G. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy // *Eur. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 48. – P. 3342-3354.

47. Hwang H.W., Jung H., Hyeon J. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2018. – Vol. 27. – P. 12.

48. Jabbour M.N., Massad C.Y., Boulos F.I. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2012. – Vol. 135. – P. 29-37.

49. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 116. – P. 53-68.

50. Kaufmann M., von Minckwitz G., Bear H.D. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006 // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18. P. 1927-1934.

51. Klauber-DeMore N., Ollila D.W., Moore D.T. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 685-691.

52. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 609-618.

53. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 460-469.

54. Lee H.J., Park I.A., Song I.H. Comparison of pathologic response evaluation systems after anthracycline with/without taxane-

based neoadjuvant chemotherapy among different subtypes of breast cancers // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № e0137885.

55. Loi S., Dushyanthen S., Beavis P.A. RAS/MAPK activation is associated with reduced tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: therapeutic cooperation between MEK and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors // Clin. Cancer. Res. – 2016. – Vol. 22. – P. 1499-1509.

56. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27 // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 3960-3966.

57. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97. – P.188-194.

58. Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 2650-2655.

59. McCready D.R., Hortobagyi G.N., Kau S.W. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer // Arch. Surg. – 1989. – Vol. 124. – P. 21-25.

60. MD Anderson Cancer Center. [Residual Cancer Burden calculator and associated documents [guide for measuring cancer cellularity, examples of gross & microscopic evaluation, pathology protocol for macroscopic and microscopic assessment of RCB]. – 2018. – Доступно по ссылке: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>.

61. Mittendorf E.A., Jeruss J.S., Tucker S.L. Validation of a

novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1956-1962.

62. Mittendorf E.A., Vila J., Tucker S.L. The Neo-Bioscore update for staging breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: incorporation of prognostic biologic factors into staging after treatment // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 929-936.

63. Mittendorf E.A., Wu Y., Scaltriti M. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 7381-7388.

64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 4, 2023. – Pennsylvania: NCCN. – 2023. – P. 32

65. Newman L.A., Pernick N.L., Adsay V. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 734-739.

66. Nguyen T.T., Hoskin T.L., Day C.N. Decreasing use of axillary dissection in nodepositive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 2596-2602.

67. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival // *Breast.* – 2003. – Vol. 12. – P. 320-327.

68. Park K.U., Caudle A. Management of the axilla in the patient with breast cancer // *Surg. Clin. North. Am.* – 2018. – Vol. 98. – P. 747-760.

69. Peintinger F., Kuerer H.M., McGuire S.E. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Br. J. Surg.* – 2008. – Vol. 95. – P. 433-437.

70. Peintinger F., Sinn B., Hatzis C. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy // *Mod. Pathol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 913-920.

71. Pilewskie M., Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: a review // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 549-555.

72. Pinder S.E., Provenzano E., Earl H. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy // *Histopathology.* – 2007. Vol. 50. – P. 409-17.

73. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group // *Mod. Pathol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1185-1201.

74. Provenzano E., Vallier A.L., Champ R. A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108. – P. 866-872.

75. Rajan R., Poniecka A., Smith T.L. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 1365-1373.

76. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26.

– P. 778-785.

77. Rodenhuis S., Mandjes I.A., Wesseling J. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 481-487.

78. Romero A., García-Sáenz J.A., Fuentes-Ferrer M. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 655-661.

79. Rouzier R., Extra J.M., Klijanienko J. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1304-1310.

80. Sahoo S., Lester S.C. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133. – P. 633-642.

81. Schnitt S.J., Collins L.C., Effects T. Biopsy interpretation of the breast. – 2-nd ed. // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. – 2009. – P. 435-439.

82. Schwartz G.F., Hortobagyi G.N., Masood S. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35. – P. 781-784.

83. Sharkey F.E., Addington S.L., Fowler L.J. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma // *Mod. Pathol.* – 1996. – Vol. 9. – P. 893-900.

84. Sheri A., Smith I.E., Johnston S.R. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 75-80.

85. Sinn H.P., Helmchen B., Wittekind C.H. TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition // *Pathologie*. – 2010. – Vol. 31. – P. 361-366.

86. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1456-1466.

87. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 4414-4422.

88. Symmans W.F., Wei C., Gould R. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 1049-1060.

89. Valagussa P., Zambetti M., Bonadonna G. Prognostic factors in locally advanced non-inflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1990. – Vol. 15. – P. 137-147.

90. Viale G. Characterization and clinical impact of residual disease after neoadjuvant chemotherapy // *Breast*. – 2013. – Vol. 22(Suppl 2). – P. 88-91.

91. von Minckwitz G., Schmitt W.D., Loibl S. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 4521-4531.

92. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P.1796-1804.

93. von Minckwitz G., Untch M., Nüesch E. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials //

Breast Cancer Res. Treat. – 2011. – Vol. 125. – P. 145-156.

94. Weaver D.L. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale // Mod. Pathol. – 2010. – Vol. 23(Suppl 2). – P. 26-32.

95. Zhang N., Moran M.S., Huo Q. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis // Cancer Invest. – 2011. – Vol. 29. – P. 594-598.

ISBN 978-5-6048249-6-2



9 785604 824962

Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 31.05.23
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.