

## Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неоадъювантной системной терапии

В.О. Башлык, В.Ф. Семиглазов, А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, В.С. Чирский, А.В. Комяхов, П.В. Криворотко, В.В. Клименко, Ш.М. Хаджиматова, А.И. Целуйко, С.С. Ересченко  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;  
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

**Контакты:** Виктория Олеговна Башлык bashlyk\_viktoriya@mail.ru

**Введение.** Полный клинический ответ, определяемый с помощью пальпации и/или инструментальных методов, а также макроскопического исследования, не всегда означает достижение полного патоморфологического ответа. Коэффициент корреляции между полным клиническим и полным патоморфологическим ответом составляет 0,6–0,7.

**Цель исследования** — выбор метода оценки резидуальной (остаточной) опухоли, позволяющего получить объективную информацию об эффективности различных видов неоадъювантной системной терапии (НСТ).

**Материалы и методы.** Использовали трепанобиоптаты опухолей молочной железы, взятые до начала НСТ, и операционный материал, полученный после ее завершения. Оценивали гистологический тип опухоли, гормональный рецепторный статус, экспрессию HER2, уровень индекса пролиферативной активности Ki-67, клеточную плотность опухоли, а также динамику изменений данных маркеров до и после НСТ. Оценку степени лечебного патоморфоза проводили по классификациям ypTNM, Miller–Payne, RCB.

**Результаты.** На фоне проведенной НСТ отмечена разнонаправленная смена иммунофенотипического подтипа опухоли: люминальный подтип В (HER2<sup>−</sup>) переходит в люминальный подтип А из-за снижения уровня Ki-67 и в трижды негативный подтип в связи с потерей экспрессии гормональных рецепторов, а трижды негативный после проведения лечения может приобретать экспрессию гормональных рецепторов и переходить в люминальный подтип В (HER2<sup>−</sup>).

**Выводы.** Интегральная оценка степени лечебного патоморфоза с помощью разных классификаций (Miller–Payne, ypTNM, RCB) позволяет получить объективную информацию о состоянии резидуальной опухоли. Патоморфологическое изучение остаточной опухоли является важной составляющей в первичной оценке эффективности различных видов НСТ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, полный патоморфологический ответ, иммунофенотипический подтип опухоли, смена подтипа опухоли после лечения, клеточная плотность, классификация Miller–Payne, классификация RCB

**Для цитирования:** Башлык В.О., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г. и др. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неоадъювантной системной терапии. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;14(1):12–9.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19

### Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy

V.O. Bashlyk, V.F. Semiglazov, A.G. Kudaybergenova, A.S. Artem'eva, T.Yu. Semiglazova, V.S. Chirskiy, A.V. Komyakhov, P.V. Krivorot'ko, V.V. Klimenko, Sh.M. Khadzhimatova, A.I. Tseluyko, S.S. Ereschenko  
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

**Background.** Complete clinical response (determined by palpation, instrumental methods, and macroscopic examination) does not always imply the achievement of pathologic complete response. Correlation coefficient between complete clinical and complete pathologic responses is 0.6–0.7.

**Objective:** to choose an optimal method for the assessment of residual tumor that will provide objective information on the efficacy of various neoadjuvant systemic therapy (NST) regimens.

**Materials and methods.** We investigated trepanobiopsy samples of breast tumors collected prior to NST initiation and tissue samples collected during surgery after NST completion. The following parameters were evaluated: tumor histological type, hormonal receptor status, Ki-67 and HER2 expression, tumor cell density and the dynamics of these parameters in response to NST. Therapeutic pathomorphosis was estimated using ypTNM, Miller–Payne and RCB grading systems.

**Results.** We observed various changes in the immunophenotypic profiles of the tumors in response to NST: luminal B subtype (HER2<sup>−</sup>) can become luminal A subtype due to decreased Ki-67 level and triple negative due to the loss of hormone receptors expression; triple negative breast cancer can acquire expression of hormone receptors and become luminal B subtype (HER2<sup>−</sup>).

**Conclusion.** Integral assessment of therapeutic pathomorphosis using various grading systems (Miller–Payne, ypTNM and RCB) provides objective information on the residual tumor status. Pathomorphological assessment of residual tumor is an important component in the initial evaluation of various NST regimens efficacy.

**Key words:** breast cancer, pathologic complete response, immunophenotypic subtype of the tumor, alteration of tumor subtype after treatment, cell density, Miller–Payne grading system, RCB grading system

**For citation:** Bashlyk V.O., Semiglazov V.F., Kudaybergenova A.G. et al. Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2018;14(1):12–9.

## Введение

Стандартным вариантом лечения раннего рака молочной железы (РМЖ) является хирургическое вмешательство различного объема с последующей адъювантной системной терапией [1]. Такой подход обеспечивает относительно высокие (до 80–85 %) показатели 5-летней безрецидивной выживаемости. При местно-распространенном процессе уже несколько десятилетий применяют неoadъювантную системную терапию (НСТ), которая благодаря снижению стадии первичной опухоли позволяет выполнить операцию у большинства больных. В настоящее время НСТ используют и при операбельных опухолях (стадии cT2N1, cT3N0), как с целью достижения возможности выполнения органосохраняющего лечения вместо радикальной калечащей мастэктомии, так и для определения чувствительности к системным видам лечения [2, 3].

Эффективность НСТ у больных РМЖ определяют с помощью физикальных методов (пальпации), а также инструментальных (лучевых) методов получения изображения опухоли, где критерием эффекта является уменьшение размеров опухоли и метастатических регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Патоморфологическая оценка ответа опухоли после НСТ определяется изменениями как на клеточном (дистрофия, апоптоз клеток), так и на тканевом уровне с формированием полей некроза, развитием очагов фиброза и склероза, которые и составляют так называемое опухолевое ложе. Кроме того, в зоне резидуальной (остаточной) опухоли могут встречаться вторичные изменения: воспалительная инфильтрация, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов. При сравнении точности данных инструментальных методов исследования, макро- и микроскопической оценки резидуальной опухоли выяснили, что наиболее точным методом является микроскопическая оценка размеров опухоли. В дополнение ко всему, существует такое понятие, как полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response, pCR), однако в различных исследованиях оно трактуется по-разному [4].

Ответ на НСТ является индикатором общего результата лечения. Обычно рекомендуется считать достижение

полного патоморфологического регресса (pCR) конечным критерием эффективности для ускоренного одобрения новых лекарственных препаратов для НСТ РМЖ. В клинических испытаниях используются различные методы определения pCR. В 2012 г. по поручению Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США проведено исследование под руководством д.м.н. Р. Cortazar, где проверили данные более 13000 пациенток, получавших НСТ. В этом исследовании не было продемонстрировано различий в показателях выживаемости между группами ypT0 ypN0 и ypTis ypN0. Поэтому в большинстве клинических испытаний в качестве первичной конечной точки определения pCR выбрана категория ypT0/is ypN0. Патоморфолог должен описать наличие или отсутствие протоковой карциномы *in situ*, и таким образом могут быть собраны данные, необходимые для дальнейшего изучения результатов лечения на основании этих 2 определений понятия pCR.

В мировой практике в настоящее время существуют порядка 10 систем и классификаций для морфологической оценки лечебного патоморфоза опухоли. Например, в Великобритании и России патологоанатомы используют классификацию I.D. Miller и S. Payne (1999) [5], а во Франции конкурируют классификации B. Chevallier (1993) [6] и D.M. Sataloff (1995) [7]. Также известны работы S. Akashi-Tanaka и соавт. (1996), A.H. Nonkoop и соавт. (1998) [8], H.M. Kuerer и соавт. (1998), I.C. Smith и соавт. (2000). В России основные положения изложены в работах Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977) [9]. И в каждой из предложенных классификаций pCR характеризуется различными параметрами.

W.F. Symmans и соавт. [10] предложили интегральный критерий – RCB (Residual Cancer Burden, ложе остаточной опухоли), позволяющий предсказывать безрецидивную выживаемость на основании определения размеров остаточной опухоли (двухмерные показатели с учетом возможной асимметрии опухоли), ее клеточности (по классификации Miller–Payne), наличия рака *in situ*, а также числа и размера пораженных ЛУ. Критерий RCB рассчитывается по формуле с помощью калькулятора (Residual Burden Calculator) на сайте онкологического центра

им. М.Д. Андерсона, где также можно отнести полученный результат к одному из 3 классов, каждый из которых соответствует низкому (RCB I), промежуточному (RCB II) и высокому риску развития рецидива заболевания (RCB III).

В исследовательских работах для регистрации эффекта системного лечения помимо стандартного морфологического исследования проводят определение динамики изменения клеточной плотности [11]. Данная методика подразумевает автоматизированный подсчет числа опухолевых клеток (или их ядер) на единице площади гистологического среза. Процедура является практически операторнезависимой, что позволяет более объективно оценить клеточный состав в области опухоли [12].

Таким образом, полный клинический ответ, определяемый с помощью пальпации и/или инструментальных методов (ультразвуковое исследование, маммография, магнитно-резонансная томография, маммосцинтиграфия), а также макроскопического исследования, не всегда означает достижение pCR. Коэффициент корреляции между полным клиническим ответом и pCR составляет 0,6–0,7 [13]. Поэтому патоморфологическая оценка хирургического препарата до сих пор является «золотым стандартом» при определении степени морфологического ответа опухоли на НСТ.

### Материалы и методы

Исследование проводили на архивном материале патологоанатомического отделения с прозектурой и хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, полученном за 2011–2017 гг. Материалом для исследования служили трепанобиоптаты нативных опухолей молочной железы, взятые до начала НСТ (готовые консультативные и выполненные диагностические гистологические и иммуногистохимические препараты, парафиновые блоки), и операционный материал (хирургические препараты), полученный после ее завершения. Оценивали гистологический тип опухоли, гормональный рецепторный статус, экспрессию HER2, уровень индекса пролиферативной активности Ki-67, клеточную плотность опухоли, а также динамику изменений данных маркеров до и после НСТ у пациентов с карциномой молочной железы. Оценку степени лечебного патоморфоза проводили по классификациям ypTNM, Miller–Payne, RCB.

Гистологическое исследование трепанобиоптатов и хирургических препаратов выполнено с использованием методики тканевых матриц [14] для одномоментного стандартизированного анализа больших объемов данных (трепанобиопсия, операционный материал, метастаз в ЛУ) с помощью световой микроскопии с применением цифрового сканирующего микроскопа Pannoramic Flash III (3DHitech, США).

### Результаты

Исследованы биопсийный материал нативных опухолей молочной железы и операционный материал 113 пациентов с карциномой молочной железы до и после проведенной НСТ.

В соответствии с классификацией злокачественных опухолей TNM 7-го пересмотра в категории Т после проведенного лечения снижение стадии первичной опухоли произошло в 68,6 % случаев (сТ > рТ), в 18,6 % случаев отмечен pCR, в 12,8 % случаев категория Т осталась неизменной (сТ = рТ). В категории N число метастатически пораженных ЛУ не изменилось в 30 % случаев (сN1–3 = pN1–3), увеличение числа пораженных ЛУ отмечено в 30 % случаев (сN < pN), в 40 % случаев статус ЛУ перешел в категорию N0 (сN1–3 → pN0). Следует отметить, что в 50 % метастатических ЛУ, перешедших в категорию N0, были обнаружены признаки лечебного патоморфоза в виде полного регресса метастазов (ypN0), в 46,7 % – признаки лечебного патоморфоза в виде частичного регресса.

Сравнение морфологического ответа по классификациям Miller–Payne (степени I–V) и RCB (классы I–III, pCR) приведено в табл. 1.

Степеням регресса опухоли I–III по Miller–Payne соответствовали классы RCB II и III, степени IV – классы RCB I (31,6 %), II (57,9 %) и III (10,5 %), степени V – класс RCB I (8,7 %) и pCR (91,3 %).

Следует понимать, что полный регресс по классификации RCB и отсутствие клеток инвазивной опухоли по классификации Miller–Payne не являются тождественными понятиями. Использование интегрального критерия (RCB) означает суммирование 2 показателей: оценки регресса в первичной опухоли (клеточности опухолевого ложа) и оценки наличия и регресса метастазов в регионарных ЛУ. Международный Американский объединенный онкологический комитет (American Joint Committee on Cancer, AJCC) рекомендует оценивать опухоль по анатомической классификации TNM (ypT, ypN) и трактует понятие размера опухоли как непрерывный фокус опухолевых клеток, не вводя понятия опухолевого ложа, которое используется в классификации RCB.

После проведенной НСТ заметны явные тенденции к снижению клеточной плотности в опухоли, так как ее абсолютные значения уменьшились почти в 2 раза: с 6091 до 3789 клеток на 1 мм<sup>2</sup> гистологического среза (рис. 1).

Частота pCR после проведенной НСТ (таксаны + антрациклины) в зависимости от иммунофенотипического подтипа опухоли представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, чаще всего pCR отмечается при HER2-положительном и трижды негативном РМЖ. Это, несомненно, не означает, что прогноз и отдаленные результаты лечения HER2-положительного

Таблица 1. Сравнение патоморфологического ответа по классификациям Miller–Payne и RCB,  $n = 113$ Table 1. Comparison of pathologic responses evaluated using Miller–Payne and RCB grading systems,  $n = 113$ 

Регресс опухоли по классификации Miller–Payne Tumor regression evaluated using Miller–Payne grading system		Регресс опухоли по классификации RCB Tumor regression evaluated using RCB grading system			
Степень Grade	$n/\%$	Класс I, $n/\%$ Class I, $n/\%$	Класс II, $n/\%$ Class II, $n/\%$	Класс III, $n/\%$ Class III, $n/\%$	pCR*, $n/\%$
I	29/25,66	—	13/44,83	16/55,17	—
II	21/18,58	—	12/57,14	9/42,86	—
III	21/18,58	—	12/57,14	9/42,86	—
IV	19/16,81	6/31,60	11/57,90	2/10,50	—
V	23/20,35	2/8,70	—	—	21/91,30

\*pCR — полный патоморфологический ответ.

\*pCR — pathologic complete response.

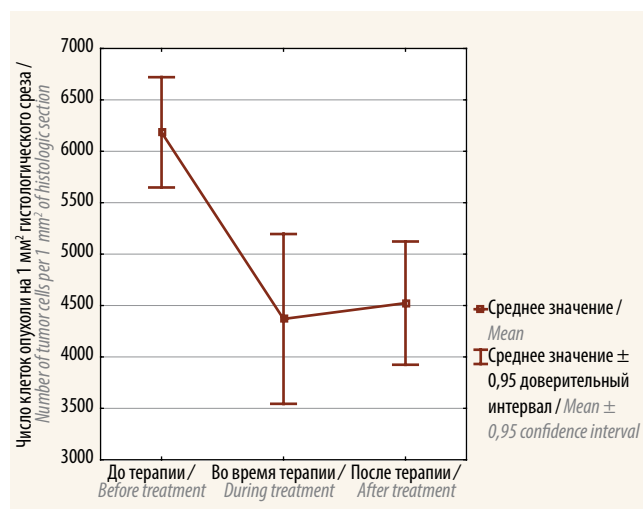


Рис. 1. Показатели клеточной плотности опухоли до, во время и после завершения неoadъювантной таксаносодержащей системной терапии

Fig. 1. Tumor cell density before, during and after taxane-containing neoadjuvant systemic therapy

и трижды негативного подтипов РМЖ лучше, чем люминального А-подтипа, при котором редко достигается полный регресс опухоли, но 5-летняя и 10-летняя выживаемость несопоставимо выше, чем при HER2-положительном и трижды негативном РМЖ.

По данным литературы, после проведенной НСТ в ряде случаев отмечается изменение иммунофенотипа опухоли. В нашем исследовании можно проследить аналогичные изменения: на фоне проведенной НСТ

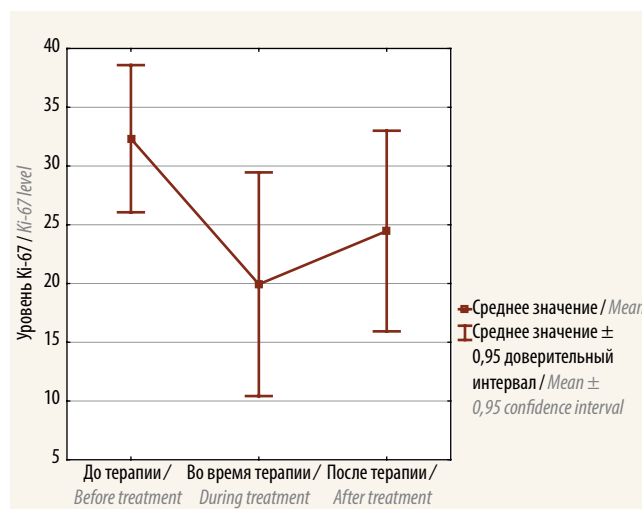


Рис. 2. Динамика уровня индекса пролиферативной активности (Ki-67) до, во время и после завершения неoadъювантной таксаносодержащей системной терапии

Fig. 2. Dynamics of proliferative activity index (Ki-67) before, during and after taxane-containing neoadjuvant systemic therapy

наблюдается смена иммунофенотипа опухоли по показателям экспрессии гормональных рецепторов (эстрогеновых и прогестероновых). При этом изменение фенотипа идет разнонаправленно: люминальный подтип В (HER2<sup>-</sup>) переходит в люминальный подтип А из-за снижения уровня Ki-67 и в трижды негативный подтип в связи с потерей экспрессии гормональных рецепторов, а трижды негативный после проведения лечения может приобретать экспрессию

**Таблица 2.** Частота полного патоморфологического ответа после неоадьювантной таксансодержащей системной терапии в зависимости от иммунофенотипического подтипа рака молочной железы

**Table 2.** Frequency of pathologic complete response after taxane-containing neoadjuvant systemic therapy depending on the immunophenotypic subtype of breast cancer

Иммунофенотипический подтип рака молочной железы Immunophenotypic subtype of breast cancer	Число случаев Number of cases	Частота pCR, n/% Frequency of pCR, n/%
Люминальный А (уровень экспрессии ER $\geq 3$ баллов, уровень экспрессии PR $\geq 3$ баллов, гиперэкспрессии HER2 нет, уровень Ki-67 $\leq 15$ %) Luminal A (ER expression $\geq 3$ points, PR expression $\geq 3$ points, no HER2 overexpression, Ki-67 expression $\leq 15$ %)	36	0
Люминальный В (HER2 <sup>-</sup> ) (уровень экспрессии ER $\geq 3$ баллов, уровень экспрессии PR любой, гиперэкспрессии HER2 нет, уровень Ki-67 $> 15$ %) Luminal B (HER2 <sup>-</sup> ) (ER expression $\geq 3$ points, any level of PR expression, no HER2 overexpression, Ki-67 expression $> 15$ %)	26	4/15,4
Люминальный В (HER2 <sup>+</sup> ) (уровень экспрессии ER $\geq 3$ баллов, уровень экспрессии PR любой, гиперэкспрессия HER2, уровень Ki-67 любой) Luminal B (HER2 <sup>+</sup> ) (ER expression $\geq 3$ points, any level of PR expression, HER2 overexpression, any level of Ki-67 expression)	4	1/25,0
HER2-положительный (экспрессии ER и PR нет, гиперэкспрессия HER2) HER2-positive (no ER and PR expression, HER2 overexpression)	8	4/50,0
Трижды негативный (экспрессии ER и PR нет, гиперэкспрессии HER2 нет) Triple negative (no ER and PR expression, no HER2 overexpression)	39	12/30,8
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>113</i>	<i>21/18,6</i>
<b>Примечание.</b> ER — рецепторы эстрогенов, PR — рецепторы прогестерона, Ki-67 — индекс пролиферативной активности, pCR — полный патоморфологический ответ. <b>Note.</b> ER — estrogen receptors, PR — progesterone receptors, Ki-67 — index of proliferative activity, pCR — pathologic complete response.		

гормональных рецепторов и переходить в люминальный подтип В (HER2<sup>-</sup>). Изменение по показателю экспрессии HER2 также происходит разнонаправленно (табл. 3).

Уровень Ki-67 после проведения НСТ снизился до среднего — 27,79 % по сравнению с 46,86 % в нативной опухоли (рис. 2).

### Обсуждение

По данным метаанализа (2014) и исследований, посвященных оценке изменений иммунофенотипических характеристик опухолей молочной железы после НСТ и проведенных в разное время в разных странах, отмечается разнонаправленное изменение экспрессии гормональных рецепторов: повышение или снижение экспрессии (14 и 24 % случаев соответственно) как рецепторов эстрогенов, так и рецепторов прогестерона (15 и 46 % случаев повышения или снижения экспрессии соответственно). Также отмечено изменение экспрессии HER2, однако оно встречается реже (13 % случаев — снижение экспрессии, 5 % — повышение экспрессии) [15]. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами других работ, выполненных в данной области.

В настоящее время остается нерешенной проблема оценки степени лечебного патоморфоза РМЖ, поскольку в разных классификациях понятие pCR характеризуется различными параметрами.

AJCC рекомендует оценивать опухоль по анатомической классификации TNM (ypT, ypN) и трактует понятие размера опухоли как непрерывный фокус опухолевых клеток, таким образом, в случае наличия множественных фокусов резидуальной опухоли категория ypT определяется по наибольшему фокусу и указывается индекс multi. Однако такая оценка, на наш взгляд, не отражает истинную картину резидуальной опухоли.

Результаты нашего исследования показали, что интегральная оценка степени лечебного патоморфоза с помощью разных классификаций (Miller—Payne, ypTNM, RCB) позволяет получить объективную информацию о состоянии резидуальной опухоли. Последнее издание классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения (2012) не рекомендует использование какой-либо одной из известных классификаций как руководство к действию, и эта проблема требует дальнейшего изучения.



**Таблица 3.** Распределение иммунофенотипических подтипов рака молочной железы после неoadъювантной таксансодержащей системной терапии  
**Table 3.** Distribution of immunophenotypic subtypes of breast cancer after taxane-containing neoadjuvant systemic therapy

Иммунофенотипический подтип рака молочной железы до лечения Immunophenotypic subtype of breast cancer before treatment	Число случаев до лечения Number of cases before treatment		Иммунофенотипический подтип рака молочной железы после лечения Immunophenotypic subtype of breast cancer after treatment	Число случаев после лечения Number of cases after treatment	
	n	% от общего числа случаев % out of the total number of cases		n	% от группы % out of the group
Люминальный А Luminal A	36	31,86	Люминальный А Luminal A	36	100
Люминальный В (HER2 <sup>-</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>-</sup> )	26	23,00	Люминальный В (HER2 <sup>-</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>-</sup> )	12	46,15
			Люминальный А Luminal A	7	26,92
			Трижды негативный Triple negative	3	11,54
			pCR	4	15,38
Люминальный В (HER2 <sup>+</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>+</sup> )	4	3,53	Люминальный В (HER2 <sup>+</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>+</sup> )	3	75,00
			pCR	1	25,00
HER2-положительный HER2-positive	8	7,08	HER2-положительный HER2-positive	2	25,00
			Люминальный В (HER2 <sup>+</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>+</sup> )	1	12,50
			Трижды негативный Triple negative	1	12,50
			pCR	4	50,00
Трижды негативный Triple negative	39	34,51	Трижды негативный Triple negative	23	58,97
			Люминальный В (HER2 <sup>-</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>-</sup> )	1	2,56
			Люминальный В (HER2 <sup>+</sup> ) Luminal B (HER2 <sup>+</sup> )	1	2,56
			pCR	12	30,77
			MP5	14	35,90

**Примечание.** MP5 — V степень регресса опухоли по классификации Miller–Payne, pCR — полный патоморфологический ответ.

**Note.** MP5 — grade V tumor regression according to Miller–Payne grading system, pCR — pathologic complete response.

## Выводы

Интегральная оценка резидуальной опухоли с использованием разных классификаций (Miller–Payne, уpTNM, RCB) позволяет получить объективную информацию о непосредственной эффективности различных видов НСТ.

Патоморфологическое изучение резидуальной опухоли является важной составляющей в первичной оценке эффективности различных видов НСТ (химио-гормонотерапии, таргетной терапии) для планирования последующего адъювантного лечения, включая альтернативные виды системной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы, биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014. С. 352. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer: biology, local and systemic treatment. Moscow: SIMK, 2014. P. 352. (In Russ.)].
2. Семиглазов В.Ф., Патлуев Р.М., Манихас А.Г. и др. «Золотой стандарт» диагностики и лечения рака молочной железы. М.: АБВ-Пресс, 2016. С. 447. [Semiglazov V.F., Patluiev R.M., Manikhas A.G. et al. Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow: ABV-Press, 2016. P. 447. (In Russ.)].
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. Руководство для врачей. М.: СИМК, 2017. 277 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Treatment of breast cancer. Clinical and biological rationale. A guideline for physicians. Moscow: SIMK, 2017. 277 p. (In Russ.)].
4. Лисаева А.А., Вишневская Я.В., Рошин 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. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-19-23. [Liseva A.A., Vishnevskaya Ya.V., Roschin E.M. et al. Therapeutic pathomorphism of malignancies: clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors. Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2011;(4):19–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-19-23.
5. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. Int J Oncol 2002;20(4):791–6. PMID: 14659147.
6. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 1993;16(3):223–8. PMID: 8338056.
7. Sataloff D.M., Mason B.A., Prestipino A.J. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg 1995;180(3):297–306. PMID: 7874340.
8. Honkoop A.H., Pinedo H.M., de Jong J.S. et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. Am J Clin Pathol 1997;107(2):211–8. PMID: 9024070.
9. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в 2 т. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. Т. 1. М.: Медицина, 1993. С. 130–158. [Pathoanatomical diagnosis of human tumors: a guideline. Eds.: N.A. Kraevskiy, A.V. Smol'yannikov. Vol. 1. Moscow: Meditsina, 1993. Pp. 130–158. (In Russ.)].
10. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25(28):4414–22. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823.
11. Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В., Семиглазов В.В. и др. Магнитно-резонансная томография в первичной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной терапии у больных раком молочной железы. Эффективная фармакотерапия 2015;10:54–63. [Semiglazov V.F., Komyakhov A.V., Semiglazov V.V. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast cancer and assessment of the efficacy of neoadjuvant therapy. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2015;10:54–63. (In Russ.)].
12. Башлык В.О., Хаджиматова Ш.М., Криворотко П.В. и др. Клеточная плотность и пролиферативная активности в промежуточных биоптатах рака молочной железы при неoadъювантной химиотерапии. Злокачественные опухоли 2016;4S-1(20):136. [Bashlyk V.O., Khadzhimatova Sh.M., Krivorot'ko P.V. et al. Cellular density and proliferative activity in intermediate biopsies form patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors 2016;4S-1(20):136. (In Russ.)].
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Петренко О.Л. и др. Органосохраняющее лечение после неoadъювантной терапии рака молочной железы. Вопросы онкологии 2015;61(3):381–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Petrenko O.L. et al. Organ preservation treatment after neoadjuvant therapy of breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2015;61(3):381–6. (In Russ.)].
14. Семенова Т.С., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г. Методика изготовления тканевых матриц с использованием автоматических систем и ее применение. Злокачественные опухоли 2016;4S-1(20):321. [Semenova T.S., Artem'eva A.S., Kudaybergenova A.G. A method for tissue matrices production using automatic systems and its application. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors 2016;4S-1(20):321. (In Russ.)].
15. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer 2014;50(2):277–89. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.10.004.

## Вклад авторов

А.Г. Кудайбергенова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация;

А.В. Комяхов, П.В. Криворотко, В.В. Клименко, Ш.М. Хаджиматова, А.И. Целуйко, С.С. Ерещенко: получение данных для анализа;

В.О. Башлык: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.Ф. Семиглазов, В.С. Чирский: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи, научная консультация;

А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова: обзор публикаций по теме статьи, административная поддержка исследования.

**Authors' contributions**

A.G. Kудайбергенова: developing the research design, review of publications of the article's theme, article editing, scientific consultation;

A.V. Komyakhov, P.V. Krivorot'ko, V.V. Klimenko, Sh.M. Khadzhimatova, A.I. Tseluyko, S.S. Ereschenko: obtaining data for analysis;

I.N. Bashlyk: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistical data), review of publications of the article's theme, article writing;

V.F. Semiglazov, V.S. Chirskiy: review of publications of the article's theme, article editing, scientific consultation;

A.S. Artem'eva, T.Yu. Semiglazova: review of publications of the article's theme, administrative support for research.

**ORCID авторов**

В.Ф. Семиглазов: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Т.Ю. Семиглазова: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

**ORCID of authors**

V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 22.12.2017. **Принята к публикации:** 19.02.2018

**Article received:** 22.12.2017. **Accepted for publication:** 19.02.2018