

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Хоров А. О., ²Грек Н. И.

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская областная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Введение. Ответ опухоли на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) при раке молочной железы (РМЖ) определяется с помощью клинических и патоморфологических критериев.

Цель исследования. На основании клинико-морфологических параметров оценить эффективность НАХТ при РМЖ и проанализировать динамику изменения молекулярно-генетических параметров опухоли до и после индукционной химиотерапии.

Материал и методы. В исследовании использован биоматериал опухолей молочной железы, полученный до начала НАХТ и после ее завершения. Оценивали иммуногистохимический статус опухолей, а также ответ на НАХТ с использованием критериев RECIST 1.1 и патоморфологической классификации Лавникой-Миллер-Раупе.

Результаты. Полная клиническая регрессия опухоли наблюдалась в 31,6% случаев, а полный патоморфологический регресс – в 15,8%. Изменение иммунофенотипа опухоли после НАХТ происходило разнонаправленно.

Выводы. Патоморфологическое изучение остаточной опухоли – важная составляющая в первичной оценке эффективности НАХТ. Снижение Ki-67 указывает на позитивный ответ опухоли на НАХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, молекулярный подтип опухоли, клинический регресс, полный патоморфологический ответ.

Для цитирования: Хоров, А. О. Клинико-морфологическая характеристика результатов неоадьювантной химиотерапии при раке молочной железы / А. О. Хоров, Н. И. Грек // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 2. С. 199-205. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-2-199-205>

Введение

Современные показатели заболеваемости и смертности определяют рак молочной железы (РМЖ) как одну из самых главных проблем в онкологии.

За последние 20 лет в Республике Беларусь РМЖ – самая распространенная онкопатология среди женского населения. Так, статистические данные за 2017 г. показывают, что частота встречаемости РМЖ составила 22,2% в структуре всех злокачественных опухолей [1]. Именно поэтому социальное значение заболеваний молочной железы велико, и множество научных исследований современности посвящено изучению аспектов диагностики и лечения РМЖ.

В процессе научного анализа РМЖ понимание биологии развития опухоли менялось. Менялось и представление о подходах к лечебной тактике. Так, в 60-е годы XX века Фишером сформулирована концепция о первично-системном характере течения РМЖ, который на этапе клинической манифестации является генерализованным процессом [2]. Данная теория биологической системной модели РМЖ определила комплексный подход в лечении его ранних форм, включающий хирургическое лечение с последующей адьювантной системной терапией. Именно использование лекарственной терапии обеспечивает статистически значимое повышение безрецидивной и общей выживаемости [3].

При местно-распространенном РМЖ подход в лечении отличается от традиционного, что связано с первичной нерезектабельностью боль-

шинства форм опухолей данной группы. Лечение в такой ситуации необходимо начинать с неоадьювантной (предоперационной) химиотерапии, что позволяет не только уменьшить стадию первичной опухоли, но и выполнить затем у части пациенток органосохраняющие операции. На сегодняшний день главные цели неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) следующие: 1) достижение резектабельности и возможности выполнения органосохраняющей операции; 2) улучшение отдаленных результатов лечения (безрецидивной и общей выживаемости); 3) определение чувствительности к лекарственной терапии.

Эффективность НАХТ определяют с помощью физикальных (пальпация) и инструментальных (ультразвуковое исследование, маммография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, маммосцинтиграфия) методов диагностики на основании регистрации изменения линейных размеров первичной опухоли и метастатических регионарных лимфатических узлов. Для вычисления процента регресса злокачественного новообразования используют критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST). Версия RECIST 1.1 включает оценку основных (target lesions) и дополнительных (non-target lesions) очагов опухолевого роста. Оценка основных очагов (количественная) осуществляется по критериям: полный ответ (Complete Response – CR) – исчезновение всех основных очагов; частичный ответ (Partial Response – PR) –

уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%; прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD) – увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов или появление новых очагов; стабилизация заболевания (Stable Disease – SD) – несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD. Оценка дополнительных очагов (качественная): CR – исчезновение всех дополнительных очагов; Non-CR/Non-PD – сохранение основных очагов; PD – однозначная прогрессия дополнительных очагов или появление новых очагов [4].

Патоморфологическая оценка ответа опухоли после НАХТ определяется изменениями как на клеточном, так и на тканевом уровнях. Комплекс морфологических изменений в опухоли, индуцированных НАХТ, называется лечебным (посттерапевтическим, лекарственным) патоморфозом. Описано более 60 морфологических характеристик лечебного воздействия на опухоль. К основным относят образование полей некроза, развитие очагов фиброза и склероза, воспалительную инфильтрацию, кровоизлияния с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов, снижение митотической активности, увеличение числа патологических митозов, апоптоза и др. В настоящее время в мировой практике существует порядка 10 систем и классификаций для морфологической оценки лечебного патоморфоза опухоли, которые отражены в работах Г. А. Лавниковой, Е.Ф. Лушниковой, Miller, Payne, Chevallier и соавт., Sataloff и соавт., Akashi-Tanaka и соавт., Nonkoop и соавт., Kueger и соавт., Smith и др. В России основными считаются работы Г. А. Лавниковой и Е.Ф. Лушниковой [3]. В рамках оценки лекарственного патоморфоза существует такое понятие, как полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response, pCR), который в разных исследованиях трактуется по-разному [3, 5]. В 2012 г. Cortasar и соавт. [5] продемонстрировали отсутствие различий в показателях выживаемости между группами урT0урN0 и урT1урN0, что подтверждается и другими исследованиями [3, 6]. Поэтому в большинстве клинических испытаний под pCR понимают отсутствие элементов инвазивного рака, могут определяться лишь структуры карциномы *in situ*.

Достижение с помощью НАХТ полной клинической ремиссии не означает полного патоморфологического регресса первичной опухоли и регионарных метастазов. По данным литературы, показатели pCR варьируют от 23 до 80% у пациентов с полным клиническим регрессом [7].

Разностороннее подробное изучение аспектов применения НАХТ при РМЖ – актуальная проблема современной онкологии. Если исходить из анализа литературных данных и исследований последних лет, складывается стойкое понимание эффективности применения индукционных методов терапии РМЖ, которые в конечном итоге значимо повлияют на отдаленные результаты лечения. Представляет интерес изучение результатов НАХТ и определение чувствительности опухоли к конкретному варианту

химиотерапии с последующим планированием эффективного адъювантного лечения.

Цель – на основании клинко-морфологических параметров оценить эффективность НАХТ при РМЖ и проанализировать динамику изменения молекулярно-генетических параметров опухоли до и после индукционной химиотерапии.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 76 первичных пациенток, страдающих РМЖ и получавших лечение в онкологических отделениях № 2 и № 4 учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница» в период с 2015 по 2018 гг. Критерии включения пациенток в исследование: морфологически верифицированный диагноз «рак молочной железы», II В-III стадии заболевания, пациентки со статусом по шкале ECOG не ниже двух баллов или не ниже 70% по индексу Карновского, отсутствие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации и добровольное согласие пациенток на анонимное участие в исследовании.

Всем пациенткам лечение было начато с курсов НАХТ. Режим лекарственной терапии определялся молекулярно-биологическим подтипом опухоли молочной железы. Чаще всего применялась схема FAC (5-фторурацил+доксорубин+циклофосфамид) с интервалом в 21 день, что составило 67,1%. Режим FAC с последующей заменой на таксанодержащие схемы использовался в 25,1% случаев, режим AC – в 2,6%, режим TAC – в 2,6% и др. Количество курсов НАХТ варьировало от 2 до 8 (в среднем – 5). Оценка эффективности лечения проводилась после каждых двух курсов химиотерапии в соответствии с критериями RECIST 1.1.

Оценивали возраст пациенток на момент постановки диагноза, размер опухоли, гистологический тип, степень дифференцировки, гормональный рецепторный статус, экспрессию HER2/neu, уровень индекса пролиферативной активности Ki-67, молекулярный подтип опухоли до и после НАХТ, динамику изменений иммунофенотипа опухоли, а также клинический и патоморфологический ответ опухоли на НАХТ. Все морфологические исследования выполнены на базе учреждения образования «Гродненское областное патологоанатомическое бюро». Материалом для морфологического исследования служили трепанобиоптаты опухолей молочной железы, взятые до начала лечения, и операционный материал, полученный после завершения НАХТ. Характеристика антител для иммуногистохимического исследования опухолей молочных желез, использованных в исследовании, приведена в таблице 1.

Иммуногистохимические показатели рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2/neu и Ki-67 были сгруппированы и классифицированы по молекулярным подтипам РМЖ в соответствии с клинко-патоморфологическими критериями, рекомендованными панелью экспертов XIII Международной конференции

Таблица 1. – Характеристика антител для иммуногистохимических исследований**Table 1.** – Characteristics of antibodies for immunohistochemical studies

Маркеры опухоли	Фирма-производитель	Клон, источник антител	Разведение	Демаскировочный буфер
Эстрогены	Diagnostic BioSystems	BV3 кроличьи	RTU*	pH 6,0
Прогестерон	Diagnostic BioSystems	EP2 кроличьи	RTU	pH 6,0
HER-2/neu	Diagnostic BioSystems	клон c-erbB-2 поликлональные кроличьи	1:300	pH 9,0
Ki-67	Diagnostic BioSystems	SP6 кроличьи	RTU	pH 6,0

Примечание: * – RTU – готовые к использованию антитела

по адьювантной терапии РМЖ в Санкт-Галлене-2013 [3]. Оценка Ki-67 интерпретировалась с учетом местных лабораторных показателей (Ki-67 ≤ 20% – низкое значение, Ki-67 > 20% – высокое значение).

Для микроскопической оценки степени и характера лечебного патоморфоза опухоли применяли адаптированную классификацию Лавниковой-Miller-Payne, которая отражает как качественные, так и количественные изменения в опухоли на лечебные воздействия. Согласно данной классификации, выделяют следующие степени лечебного патоморфоза: IV степень – полное замещение паренхимы опухоли соединительной тканью, отсутствие элементов инвазивного рака, могут определяться лишь структуры карциномы *in situ* или «озера» слизи без опухолевых клеток; III степень – паренхима опухоли резко разрушена, определяются остатки (до 10%) инвазивной части опухоли; II степень – паренхима опухоли сохранена, повреждение от 30 до 90% опухолевых клеток; I степень – повреждение до 30% опухолевых клеток; 0 степень – паренхима опухоли сохранена полностью, отсутствуют признаки лечебного патоморфоза [3].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием Microsoft Excel 2013, пакета программ «Statistica» 10.0. для Windows (StatSoft, Inc., США). Применяли методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток варьировал от 25 до 75 лет, преобладали женщины возрастной категории 40–59 лет (60,5%). Распределение пациенток по стадии заболевания, степени дифференцировки и гистологической структуре опухолей представлено в таблице 2.

Как отражено в приведенной выше таблице, в исследовании преобладали пациентки со IIВ стадией заболевания, высокой степенью злокачественности и протоковым типом аденокарциномы. В ряде случаев (8/9) отсутствовали сведения о степени дифференцировки опухоли и её гистологическом подтипе, т. к. в трепанобиоптатах было недостаточно опухолевой ткани для определения данных характеристик, а в операционном материале после НАХТ регистрировался лечебный патоморфоз III и IV степени (что также соответствует наличию лишь единичных опухо-

левых клеток или полному их отсутствию).

Клиническая оценка эффективности НАХТ по критериям RECIST 1.1 показала, что полный регресс опухоли выявлен у 24 пациенток (31,6%), частичный регресс – у 28 пациенток (36,8%) и стабилизация заболевания – у 24 пациенток (31,6%). Прогрессирования опухолевого роста во время

лечения не наблюдалось. В целом объективный ответ (сумма полной и частичной регрессии опухоли) составил 68,4%. Полученный результат считается удовлетворительным и совпадает по эффективности с таковым в других исследованиях [2, 3], что позволяет считать предоперационное лечение результативным. Важно отсутствие прогрессирования опухоли даже при III стадии заболевания. Для более детальной оценки процессов деструкции опухоли при проведении НАХТ выполнен морфологический анализ.

Предоперационная терапия индуцировала проявления лечебного патоморфоза разной степени выраженности. При этом лекарственный патоморфоз 0 степени наблюдался у 1 пациентки (1,3%), I-II степени – у 49 (64,5%), III степени – у 14 (18,4%) и IV степени (pCR) – у 12 (15,8%).

При сравнении результатов полного клинического и полного патоморфологического ответа опухоли на НАХТ выявлено их несоответствие. Так, полный клинический регресс опухоли наблюдался у 24 пациенток (31,6%), а pCR – в 12 случаях (15,8%), т. е. разница составила половину случаев. Это указывает на большую точность морфологической оценки эффективности НАХТ.

Таблица 2. – Характеристика пациенток по основным параметрам**Table 2.** – Characteristics of patients on the basic parameters

Показатель		Количество случаев, n (% от общего числа случаев)
Клиническая стадия до начала лечения	IIВ	32 (42,1)
	IIIА	20 (26,3)
	IIIВ	17 (22,4)
	IIIС	7 (9,2)
Степень дифференцировки опухоли	G2	31 (40,8)
	G3	37 (48,7)
	не определена	8 (10,5)
Гистологический тип	протоковый	49 (64,5)
	дольковый	3 (4,0)
	протоковый+дольковый	13 (17,1)
	редкие формы	2 (2,6)
	не определен	9 (11,8)

Одним из самых значимых вопросов остается оценка динамики изменения биологических характеристик опухоли при проведении индукционной терапии. Безусловно, при достижении pCR после НАХТ нет возможности сопоставить параметры до и после лечения ввиду полного разрушения опухоли. В таблице 3 представлены результаты иммуногистохимической оценки рецепторного статуса стероидных гормонов, Her2/neu-рецепторов, уровня Ki-67 в опухолях у пациентов до лечения и после его завершения.

Таблица 3. – Иммуногистохимический статус опухолей до и после НАХТ

Table 3. – Immunohistochemical status of tumors before and after NACT

		До лечения	После лечения
Рецепторы стероидных гормонов, n (%)	ER(+)	39 (51,3)	34 (44,75)
	ER(-)	37 (48,7)	27 (35,55)
	PR(+)	38 (50)	35 (46,1)
	PR(-)	38 (50)	26 (34,2)
	не определен		3 (3,9) (III степень – единичные опухолевые клетки, ИГХ не выполнено)
Экспрессия Her2/neu, n (%)	Her2/neu-негативный статус	52 (68,4)	44 (57,9)
	Her2/neu-позитивный статус	24 (31,6)	17 (22,4)
	не определен		3 (3,9) (III степень – единичные опухолевые клетки, ИГХ не выполнено)
Ki-67, n (%)	≤20%	36 (47,3)	37 (48,7)
	>20%	35 (46,1)	19 (25)
	не определен	5 (6,6)	8 (10,5)
pCR			12 (15,8)

Из приведенных данных следует, что достоверного уменьшения экспрессии рецепторов стероидных гормонов в злокачественных клетках не зарегистрировано. У пациенток с ER(-) и PR(-) статусом чаще регистрировался pCR. Данный факт презентуется и в других исследованиях при анализе литературы [3, 7], что объясняется высокой первичной чувствительностью опухолевых клонов к цитотоксической терапии.

Значимым является вопрос изменения показателя эпидермального фактора роста при проведении НАХТ. Согласно одному из исследований, в 30% случаев определялось минимальное изменение экспрессии Her2/neu, а в 10% – полное изменение статуса с положительного на отрицательный [3]. В нашем исследовании уровень экспрессии HER2/neu(+++) в первичных опухолях составил 31,6% случаев, количество случаев HER2/neu-негативных опухолей – 68,4%. После НАХТ показатель HER2/neu в 22,4% случаев был позитивным, в 57,9% случаев – HER2/neu-негативным. В 15,8% случаев наблюдался pCR. Та-

ким образом, нами не установлено достоверного изменения экспрессии эпидермального фактора роста ($p < 0,05$).

Соотношение частоты pCR после проведенной НАХТ в зависимости от молекулярного подтипа опухоли представлено в таблице 4.

Как видно из представленной таблицы, pCR чаще всего наблюдался при тройном негативном РМЖ (6 случаев) и при HER2/neu-позитивных опухолях (5 случаев), что совпадает с рядом других исследований [3, 5, 7]. Это не означает, что прогноз и отдаленные результаты лечения при таких молекулярных подтипах РМЖ лучше. По данным литературы [3], пациенты с тройным негативным вариантом опухоли имеют наиболее неблагоприятный прогноз и составляют большинство среди погибающих от РМЖ в течение первых 5 лет, а при опухолях с выраженной гормонозависимостью наблюдаются высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, что существенно не зависит от степени морфологического эффекта.

После проведенной НАХТ были отмечены случаи изменения иммунофенотипа опухоли, что отражено в предложенной выше таблице. При этом изменение фенотипа происходило разнонаправленно: люминальный-B HER2-негативный подтип переходил в люминальный-A из-за снижения уровня Ki-67 и в тройной негативный подтип в связи с потерей экспрессии гормональных рецепторов, а тройной негативный после проведенного лечения приобретал экспрессию гормональных рецепторов и переходил в люминальный-B HER2-негативный и люминальный-A подтипы.

Уровень Ki-67 после проведения НАХТ снизился до среднего – 21,9% по сравнению с 32,9% до начала лечения. Полный патоморфологический ответ при высоком исходном уровне Ki-67 наблюдался в 75% случаев, при низком – в 25%. Полученные нами результаты снижения уровня Ki-67 свидетельствует об эффективности лечения. R. L. Jones et al. [8] также считают, что снижение пула пролиферирующих клеток – неоспоримый признак успешности примененной схемы индукционного воздействия на опухоль при лечении РМЖ.

По данным исследования, НАХТ продемонстрировала свою эффективность. Объективный ответ (сумма полной и частичной регрессии опухоли) на лечение составил 68,4%. Индукционное лечение позволило уменьшить массу опухоли, что создало условия для выполнения органосохраняющих операций (22,4% – органосохраняющие операции, 77,6% – радикальная мастэктомия по Маддену) и увеличило число пациенток, у которых в послеоперационных макропрепаратах не выявлено метастазов в подмышечных лимфоузлах. Помимо того, НАХТ позволила оценить по лечебному патоморфозу потенциальный ответ опухоли на применяемые препараты и при необходимости внести коррективы в последующую адъювантную химиотерапию.

Исследование ответа опухоли на НАХТ проводится с использованием разных методик, од-

Таблица 4. – Распределение иммунофенотипических подтипов рака молочной железы после НАХТ
Table 4. – Distribution of immunophenotypic subtypes of breast cancer after NACT

Молекулярный подтип РМЖ до лечения	Количество случаев до лечения, n (% от общего числа случаев)	Молекулярный подтип РМЖ после лечения	Количество случаев после лечения, n (% от группы)
Люминальный-А (ER+/PR+/HER2-/Ki-67: низкий ($\leq 20\%$))	16 (21,0)	Люминальный-А	12 (75)
		Люминальный-В HER2-негативный	1 (6,25)
		Тройной негативный	1 (6,25)
		Не определен*	1 (6,25)
		pCR	1 (6,25)
Люминальный-В HER2-негативный (ER+/PR- или низкий/HER2-/Ki-67: высокий ($>20\%$))	12 (15,8)	Люминальный-А	5 (41,7)
		Люминальный-В HER2-негативный	5 (41,7)
		Люминальный-В HER2-позитивный	1 (8,3)
		Не определен*	1 (8,3)
		pCR	0
Люминальный-В HER2-позитивный (ER+/PR: любой/HER2+++/Ki-67: любой)	13 (17,1)	Люминальный-В HER2-позитивный	6 (46,1)
		Люминальный-В HER2-негативный	1 (7,7)
		Люминальный-А	2 (15,4)
		HER2-обогащенный	2 (15,4)
		pCR	2 (15,4)
HER2-обогащенный (не люминальный: ER-/PR-/HER2+++))	12 (15,8)	HER2-обогащенный	7 (58,4)
		Люминальный-В HER2-позитивный	1 (8,3)
		Тройной негативный	1 (8,3)
		pCR	3 (25)
Тройной негативный (ER-/PR-/HER2-)	23 (30,3)	Тройной негативный	9 (39,1)
		Люминальный-В HER2-негативный	4 (17,4)
		Люминальный-А	3 (13,0)
		Не определен*	1 (4,4)
		pCR	6 (26,1)

Примечание: * – III степень лечебного патоморфоза – единичные опухолевые клетки, ИГХ не выполнено

Выводы

нако наиболее достоверную информацию даёт патоморфологическое изучение остаточной опухоли. В этом случае имеет место микроскопическая оценка всех ультраструктур тканей. В случае же клинической детекции могут присутствовать остаточные элементы карциномы. В данном исследовании в половине случаев клинической резорбции определялись структуры новообразования в морфологическом материале. Изучение патоморфологических изменений при РМЖ после НАХТ выступает основным прогностическим фактором при планировании адьювантного лечения.

Отрицательный рецепторный статус стероидных гормонов, трижды негативный и HER2/neu-позитивный РМЖ являются значимыми предикторными параметрами развития pCR опухоли. Важным признаком эффективности лечения выступает уровень Ki-67. Снижение Ki-67 указывает на позитивный ответ опухоли на НАХТ.

1. НАХТ демонстрирует высокую эффективность при всех схемах лечения пациенток, страдающих РМЖ, что подтверждается клинико-морфологическими методами диагностики.

2. Наиболее информативный метод оценки эффективности НАХТ – морфологический, с применением классификации Лавниковой-Miller-Payne.

3. Ориентиром для выбора адьювантного лечения остается первичный биологический статус опухоли, определяемый по трепанобиоптатам. Изменения иммуногистохимического статуса после НАХТ могут в ряде случаев нести в себе недостоверную информацию, которая в конечном итоге изменит план адьювантной терапии, что является недопустимым.

4. Для оценки эффекта НАХТ при РМЖ одним из наиболее достоверных параметров опухоли является динамика индекса пролиферации Ki-67.

Литература

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008 – 2017) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2018. – 286 с.
2. Хоров, А. О. Результаты неoadъювантной полихимиотерапии больных раком молочной железы / А. О. Хоров // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 61-64.
3. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н. И. Переводчикова [и др.] ; под ред. Н. И. Переводчиковой, М. Б. Стениной. – Москва : Практика, 2014. – 284 с.
4. Гистологическая оценка ответа опухоли на химиолучевую терапию / А. Н. Грабова, Т. А. Тарасова, М. В. Кошубарова // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 138-143.
5. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadъювантной системной терапии / В. О. Башлык [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 12-19. – doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19.
6. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях / А. А. Лисаева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 19-23. – doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-19-23.
7. Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы / С. М. Демидов, Д. А. Демидов, М. А. Зафировва // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – № 2. – С. 22-25. – doi: 10.17 650 / 1994-4098-2016-12-2-22-25.
8. The prognostic significance of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer / R. L. Jones [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 116, № 1. – P. 53-68. – doi: 10.1007/s10549-008-0081-7.
2. Khorov AO. Rezultaty neoadjuvantnoj polihimioterapii bolnyh rakom molochnoj zhelezy. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;(1):61-64. (Russian).
3. Perevodchikova NI, Stenina MB, Portnoj SM, Anurova OA; Perevodchikova NI, Stenina MB, editors. *Lekarstvennaja terapija raka molochnoj zhelezy*. Moskva: Praktika; 2014. 284 p. (Russian).
4. Grabova AN, Tarasova TA, Koshubarova MV. Gistologicheskaja ocenka otveta opuholi na himio-luchevuju terapiju [Histological evaluation of tumor response to chemo-radiotherapy]. *Klinicheskaja onkologija* [Clinical Oncology]. 2012;6(2):138-143. (Russian).
5. Bashlyk VO, Semiglazov VF, Kudaybergenova AG, Artemeva AS, Semiglazova TYu, Chirskiy VS, Komyakho AV, Krivorotko PV, Klimenko VV, Khadzhimatova ShM, Tseluyko AI, Ereschenko SS. Ocenka izmenenija morfologicheskikh i immunogistohimicheskikh harakteristik karcinom molochnoj zhelezy pri provedenii neoadjuvantnoj sistemnoj terapii [Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy* [Tumors of female reproductive system]. 2018;14(1):12-19. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19. (Russian).
6. Lisayeva AA, Vishnevskaya YaV, Roshchin EM, Komov DV, Kolyadina IV. Lechebnyj patomorfoz zlokachestvennyh opuholej: klinicheskie i morfologicheskie kriterii. Klassifikacii. Prognosticheskoe znachenie lechebnogo patomorfoza pri rake molochnoj zhelezy i drugih opuholjah [Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy* [Tumors of female reproductive system]. 2011;(4):19-23. doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-19-23. (Russian).
7. Demidov SM, Demidov DA, Zafirova MA. Otdalennye rezultaty polnoj klinicheskoy i patomorfologicheskoy regresii pri rake molochnoj zhelezy [Long-term results of complete clinical and pathologic regression in patients with breast cancer]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy* [Tumors of female reproductive system]. 2016;(2):22-25. doi: 10.17 650 / 1994-4098-2016-12-2-22-25. (Russian).
8. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, Smith IE, Dowsett M. The prognostic significance of Ki-67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009;116(1):53-68. doi: 10.1007/s10549-008-0081-7.

References

1. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA; Sukonko OG, editor. *Statistika onkologicheskikh zabojevanij v Respublike Belarus (2008-2017)* [Statistics of cancer diseases in the republic of Belarus (2008-2017)]. Minsk: RNPC OMR im. N.N. Aleksandrova; 2018. 286 p. (Russian).

CLINICAL MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER

¹Khorov A. O., ²Grek N. I.

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Background. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in breast cancer is determined using clinical and pathological criteria.

Objective. To evaluate the effectiveness of NACT in breast cancer on the basis of clinical and morphological parameters and to analyze the dynamics of changes in the molecular and genetic parameters of the tumor before and after induction chemotherapy.

Materials and methods. We investigated biomaterials samples of breast tumors collected prior to NACT initiation and after its completion. We evaluated immunohistochemical status of the tumor and response to NACT using the criteria RECIST 1.1 and pathological classification of Lavnikova-Miller-Payne.

Results. Complete clinical regression of tumors was observed in 31,6% cases, complete pathologic response – 15,8%. Changes in the immunophenotype of the tumor after NACT occurred in different directions.

Conclusions. Pathomorphological assessment of residual tumor is an important component in the initial evaluation of NACT regimens efficacy. A decrease in Ki-67 indicates a positive tumor response to NACT.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, molecular subtype of the tumor, clinical regression, complete pathologic response.

For citation: Khorov AO, Grek NI. Clinical morphological characteristics of the results of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(2):199-205. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-2-199-205>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Хоров Антон Олегович / Khorov Anton, e-mail: anti-11@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7142-4594

*Грек Надежда Игоревна / Grek Nadezda, e-mail: grek.hope10@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4010-1522

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 01.02.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2019