

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЗИДУАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Смирнова В.О.¹, Чирский В.С.², Гайворонский И.В.², Кушнарев В.А.¹, Артемьева А.С.¹,
Кудайбергенова А.Г.¹, Криворотко П.В.¹, Семиглазова Т.Ю.¹, Семиглазов В.Ф.¹

¹ **Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова**
(НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова)

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² **Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМедА)**

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Цель работы: оценить морфологические характеристики резидуальной опухоли молочной железы.

Материалы и методы. Выполнено гистологическое исследование препаратов (трепан-биоптаты опухолей молочной железы до начала неoadъювантного лечения и операционный материал после его завершения) 113 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Проведена оценка степени гистологической злокачественности (Grade) первичной опухоли молочной железы по Ноттингемской системе и достоверность изменения компонентов Grade в резидуальной опухоли, морфологические характеристики «опухолевого ложа» и процент достижения полного патоморфологического ответа опухоли (pCR).

Результаты. Регресс первичной опухоли обнаружен в 20,4% (n=23) случаев, однако 2 случая (21,7%) не были отнесены к pCR ввиду наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, таким образом, pCR был достигнут в 18,6% (n=21). При оценке резидуальной опухоли статистически значимого изменения степени злокачественности (Grade) не обнаружено (p=0,593), однако статистически достоверно изменение оценки полиморфизма опухолевых клеток 46,67% (p=0,000).

Заключение. Анатомические критерии определения стадии заболевания в молочной железе совпадают как в клинической классификации (cTNM), так и в патологоанатомической (pTNM), таким образом, рестадирование резидуальной опухоли после неoadъювантного лечения в соответствии с подходами классификации AJCC (TNM) наглядно и достоверно позволяет оценить ответ опухоли молочной железы в виде снижения стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы; резидуальная опухоль; полный патоморфологический ответ опухоли (pCR).

Смирнова Виктория Олеговна – врач-патологоанатом, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-4528-9720. E-mail: bashlyk_viktoriya@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Чирский Вадим Семенович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-3215-3901. E-mail: v_chirsky@mail.ru

Гайворонский Иван Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии, ВМедА, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-2531-3807. E-mail: i.v.gayvoronsky@mail.ru

Кушнарев Владимир Андреевич – врач-патологоанатом, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0003-4608-9349. E-mail: kushnarevvladimir1@gmail.com

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. научной лабораторией морфологии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. ORCID iD: 0000-0002-2948-397X. E-mail: oinochova@gmail.com

Кудайбергенова Асель Галимовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: asel1972@mail.ru

Криворотко Петр Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. отделом, вед. науч. сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: tsemiglazova@mail.ru

Семиглазов Владимир Федорович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. научным отделом опухолей репродуктивной системы, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. E-mail: ssemiglazov@mail.ru

В структуре онкологической заболеваемости женского населения рак молочной железы (РМЖ) в мире и в России занимает первое место. Из всех новых случаев злокачественных новообразований различных органов, выявленных в мире, 10% приходится на молочную железу. Ежегодно в России выявляется более 62 тысяч новых случаев РМЖ [1]. В Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется более 2 500 новых случаев рака молочной железы у женщин [1].

Уже несколько десятилетий применяют предоперационное (неoadъювантное) лечение, которое приводит к снижению стадии заболевания и позволяет выполнить операцию у большинства больных с местнораспространенным (неоперабельным) РМЖ ($T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_3N_2M_0$) [2]. В то же время неoadъювантное лечение используется и при операбельных опухолях, не только с целью увеличения возможностей выполнения органосохраняющего лечения

вместо радикальной калечащей мастэктомии, но и для определения чувствительности опухоли к системным видам лечения [3].

В клинической практике эффективность неоадъювантного лечения у больных РМЖ определяется с помощью физикальных и инструментальных методов получения изображения опухоли, где критерием эффекта является уменьшение размеров опухоли и регресс метастазов в регионарных лимфоузлах. У 40-60% пациентов с полным клиническим ответом опухоли после лечения при микроскопическом исследовании гистологических препаратов выявляется резидуальная инвазивная опухоль или внутрипротоковая карцинома *in situ* (DCIS) [4]. С другой стороны, ориентировочно у 20% без полного клинического ответа при микроскопическом исследовании определяется полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response – pCR) [4]. В рекомендациях по использованию pCR для утверждения лекарственных препаратов FDA США определяет pCR как $ypT0/is\ ypN0$, что основывается на данных большого исследования P. Cortazar, в котором обнаружено отсутствие различий в показателях выживаемости между группами $ypT_0\ ypN_0$ и $ypT_{is}\ ypN_0$ [5]. Полный патоморфологический ответ (pCR) является «суррогатным» маркером улучшения показателей выживаемости больных. Результаты работ разных исследователей продемонстрировали данные о том, что pCR является благоприятным прогностическим фактором для оценки безрецидивной выживаемости [6, 10]. Поэтому патоморфологическая оценка материала хирургического препарата до сих пор является золотым стандартом при определении степени морфологического ответа опухоли на неоадъювантное лечение.

В мировой практике существует порядка 10 систем и классификаций (RCB, AJCC ($ypTNM$), Miller-Payne, Chevallier, Sataloff, и другие). Для морфологической оценки резидуальной опухоли в России основные положения изложены в работах Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977). И в каждой из предложенных классификаций полный морфологический ответ характеризуется различными параметрами. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не выделяет какую-либо определенную систему оценки для применения в рутинной практике, однако обращает внимание на приоритет анатомической классификации AJCC ($ypTNM$) и рекомендует онкологам и патоморфологам вступать в коллаборацию и коллегиально определять систему, в которой они будут работать [7]. Тем не менее самыми распространенными в мире являются системы RCB, AJCC ($ypTNM$), Miller-Payne, результаты

использования которых коррелируют с безрецидивной и общей выживаемостью, однако подходы к оценке лечебного патоморфоза в рамках каждой из систем различны [8, 9].

В настоящее время в отечественной морфологии нет единых требований как для макроscopicкой, так и для микроскопической оценки резидуальной опухоли молочной железы, результаты которых формировали бы прогностические группы и соответствовали международным стандартам как патологоанатомической, так и онкологической практики. Сопоставление степени дифференцировки первичной опухоли (до лечения) и резидуальной опухоли (после лечения) не освещено в отечественной литературе. Таким образом, нет единого взгляда и общих рекомендаций по оценке резидуальной опухоли молочной железы после лечения, что и определяет актуальность данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты), а также 2772 микропрепарата (трепан-биоптаты опухолей молочной железы до начала неоадъювантного лечения (диагностические гистологические и иммуногистохимические препараты, парафиновые блоки) и операционный материал (хирургические препараты) после завершения лекарственного лечения)) 113 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2013 г. по 2015 г. Больные были рандомизированы в группы, получающие неоадъювантную системную терапию по схемам TAC или TC в объеме 4-6 курсов, при наличии сверхэкспрессии HER2+ назначалась таргетная терапия трас-тузумабом в стандартных дозах одновременно с химиотерапией.

Гистологическое исследование трепан-биоптатов и операционных препаратов выполнено с использованием методики тканевых матриц (ТМА) для одномоментного стандартизированного анализа больших массивов данных (трепан-биопсия, операционный материал, метастаз в лимфатический узел).

Оценивался гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли по критериям Ноттингемской классификации. Данные параметры оценивались как в первичной, так и в резидуальной опухоли.

Для статистической обработки данных применяли методы описательной статистики. Для

проверки гипотезы, а именно для выявления достоверности различий двух нормально распределенных выборок с неизвестными дисперсиями, использовался парный критерий Стьюдента (t). Нормальность распределения переменных определена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым уровнем значимости считали значения менее 0,05 ($p < 0,05$). Результаты абсолютных количественных параметров выражены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика группы до начала неoadъювантного лечения

В соответствии с классификацией опухолей молочной железы ВОЗ (2012 г.) в выбранном для исследования материале распределение опухолей молочной железы по гистологическим формам до начала лечения было следующим: в подавляющем большинстве случаев (95,58%, $n=108$) был определен инвазивный неспецифированный рак молочной железы (ICD-O-code 8500/3), по 1,77% ($n=2$) были диагностированы дольковый рак молочной железы (ICD-O-code 8520/3) и муцинозный рак (ICD-O-code 8480/3), всего в одном случае была диагностирована инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы (ICD-O-code 8507/3) 0,88% ($n=1$). По данным медицинской документации до начала лечения в соответствии с классификацией злокачественных опухолей TNM (7 пересмотр) доминировали опухоли любого размера с местным распространением (cT_4 – 47,79%, $n=54$), на втором месте по частоте – опухоли более 5 см в наибольшем измерении (cT_3 – 30,97%, $n=35$), 19,47% ($n=22$) составляли опухоли от 2 до 5 см (cT_2) и только единичные случаи (1,77%, $n=2$) имели размер опухоли менее 2 см (cT_1). Количество пораженных лимфоузлов в большинстве случаев варьировало от 1 до 3, что соответствует cN_1 и составляет 47% от группы, несколько в меньшем проценте (44%) – cN_2 (от 4 до 9 пораженных лимфоузлов).

Характеристика группы после неoadъювантного лечения

После проведенного неoadъювантного лечения гистологическая форма опухоли не изменилась. При оценке морфологических изменений в ткани молочной железы после проведенного неoadъювантного лечения материал был разделен на 2 большие группы: резидуальная опухоль и случаи с полным патоморфологическим ответом опухоли (pCR) по анатомическим критериям AJCC.

Первая группа ($n=90$) – случаи, в которых обнаружена резидуальная опухоль в ткани мо-

лочной железы (81,4%). В резидуальной опухоли изменения определялись как на цитологическом уровне (в виде дистофии, апоптоза и некроза опухолевых клеток, опухолевые клетки заметно увеличены в размере по сравнению с первичной опухолью, встречались так называемые «лечебные гиганты» (рис. 1)), так и на тканевом уровне (с формированием полей некроза, развитием очагов фиброза и склероза); а также вторичные изменения в виде неспецифической воспалительной инфильтрации, кровоизлияний различной степени давности, отложения гемосидерина, кристаллов холестерина и др. Обращает на себя внимание различный характер регресса опухоли в виде разного распределения клеточного инфильтрата – диффузный характер распределения опухолевых клеток и очаговый или узловой.

В первой группе не был достигнут полный регресс ($n=90$) при определении степени дифференцировки/гистологической степени злокачественности (Grade) первичной опухоли по критериям Ноттингемской классификации. Около половины случаев (55,56%, $n=50$) были представлены опухолями с умеренной степенью дифференцировки (Grade 2); низкая степень дифференцировки (Grade 3) обнаружена в 37,78% ($n=34$) и только в 6 случаях (6,67%) была обнаружена высокая степень дифференцировки (Grade 1). При оценке степени дифференцировки резидуальных опухолей соотношение степеней злокачественности было сопоставимо с данными, полученными при оценке первичной опухоли ($p=0,593$) (рис. 2).

При оценке первой категории Grade (способности опухоли к формированию тубулярных/железоподобных структур) было отмечено, что в 14,44% случаев ($n=13$) было изменение балльного показателя после проведенного лечения, однако статистически значимых цифр достигнуто не было ($p=0,254$). В то время как изменение (46,67%, $n=42$) оценки полиморфизма опухолевых клеток (вторая категория оценки Grade) после НСТ было статистически достоверно ($p=0,000$). Изменение оценки третьей категории Grade/митотической активности опухоли после проведенного лечения произошло в подавляющем большинстве случаев, $n=81$ (90%) ($p=0,132$), как в сторону повышения балла, так и в сторону снижения.

Вторая группа ($n=23$) – случаи полного регресса первичной опухоли, где в месте предсуществующей опухоли отсутствовали клетки инвазивной карциномы при наличии или отсутствии внутрипротоковой карциномы (DCIS) различных типов (солидного, криброзного, папиллярного, комедо-типов различной степени дифференцировки), однако в нашем исследовании

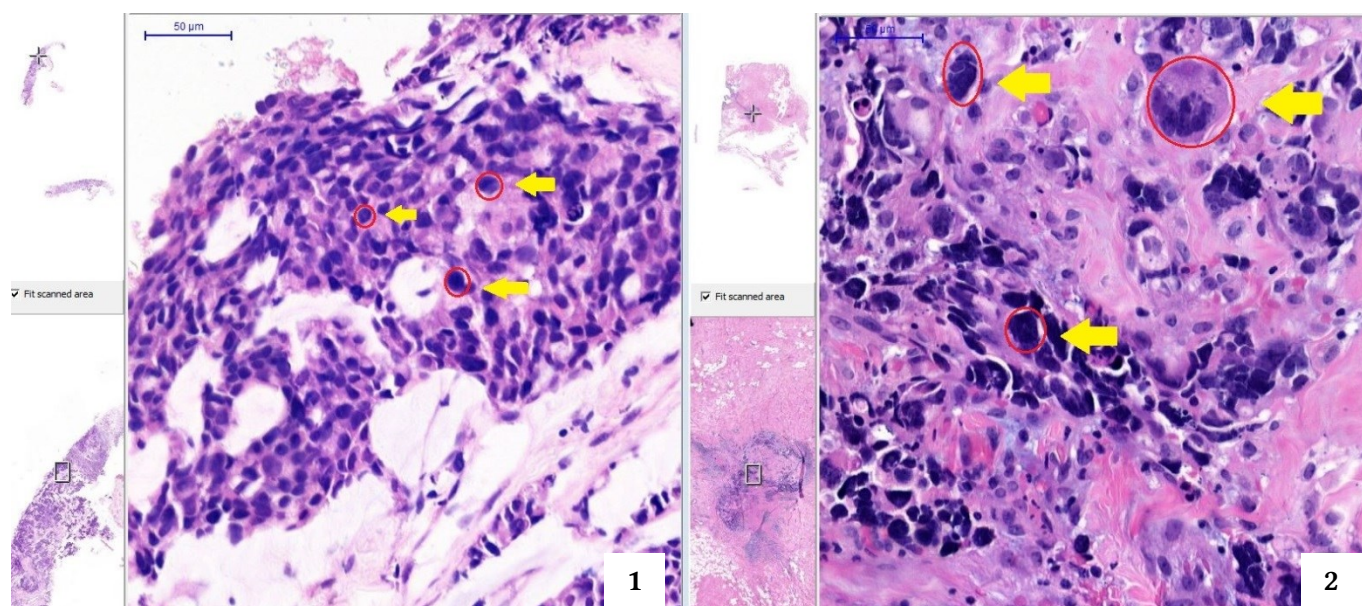


Рис. 1. Морфологические изменения опухоли после неoadъювантного лечения (1 – опухоль до начала лечения; 2 – резидуальная опухоль (после лечения), опухолевые клетки заметно увеличены в размере по сравнению с первичной опухолью (обозначены стрелками)). Окраска гематоксилином и эозином, x250.

Fig. 1. Cytological changes in the tumor after neoadjuvant treatment (1 – the tumor before treatment, 2 – the residual tumor (after treatment), tumor cells increased in size compared to the primary tumor (marked by arrows)). Hematoxylin and eosin stain, x250.

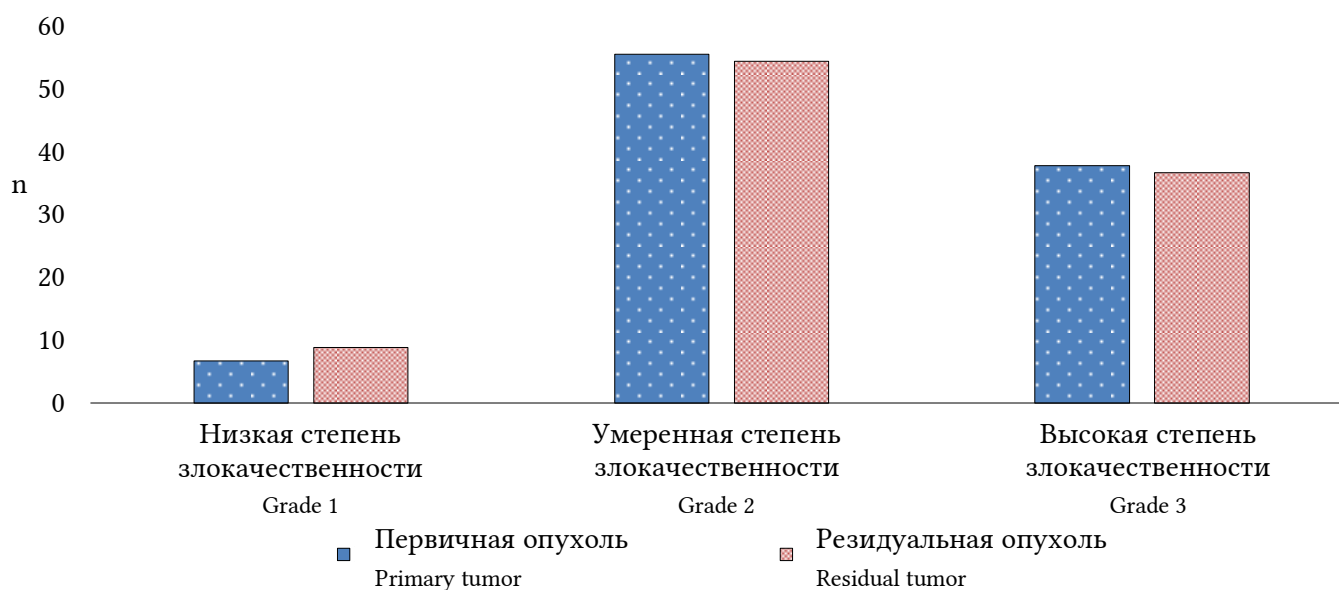


Рис. 2. Соотношение Grade в первичной опухоли и в резидуальной.

Fig. 2. Grade Ratio in the primary tumor and in the residual one.

случаев урTis обнаружено не было. Микроскопические изменения, где определен полный регресс первичной опухоли, разделены на две подгруппы: опухолевое ложе с признаками предсуществующей опухоли и без них.

Первая подгруппа («опухолевое ложе» имеет достоверные признаки наличия предсуществующей опухоли в виде очерченного поля фиброза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией раз-

личного качественного состава и степени выраженности, ангиоматоза, инфильтрации пенными макрофагами разной степени выраженности и др.) (рис. 3). Аналогичные вторичные изменения обнаружены в лимфатических узлах, в которых, наиболее вероятно, до начала лечения присутствовали метастазы. Однако достоверно судить об этом можно только в тех случаях, в которых выполнялась диагностическая

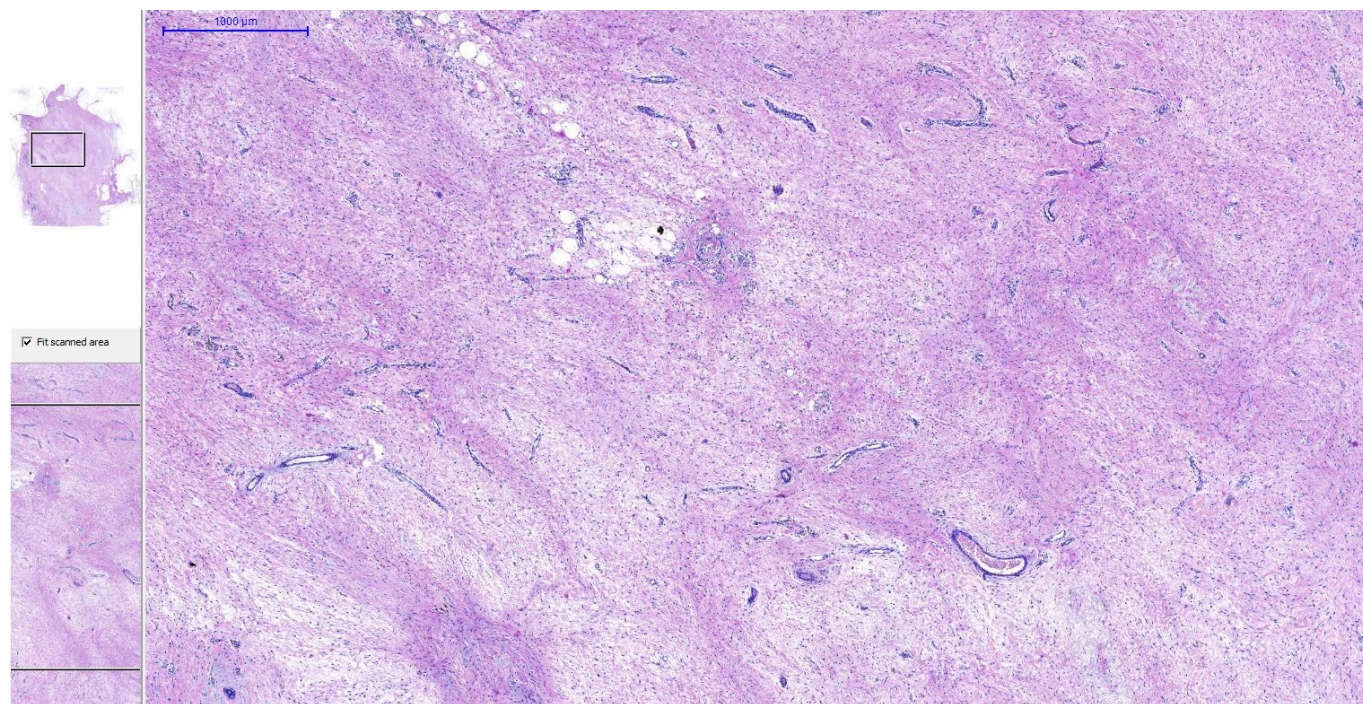


Рис. 3. Опухолевое ложе с признаками предсуществующей опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, x20.

Fig. 3. Tumor bed with signs of a preexisting tumor. Hematoxylin and eosin stain, x20.

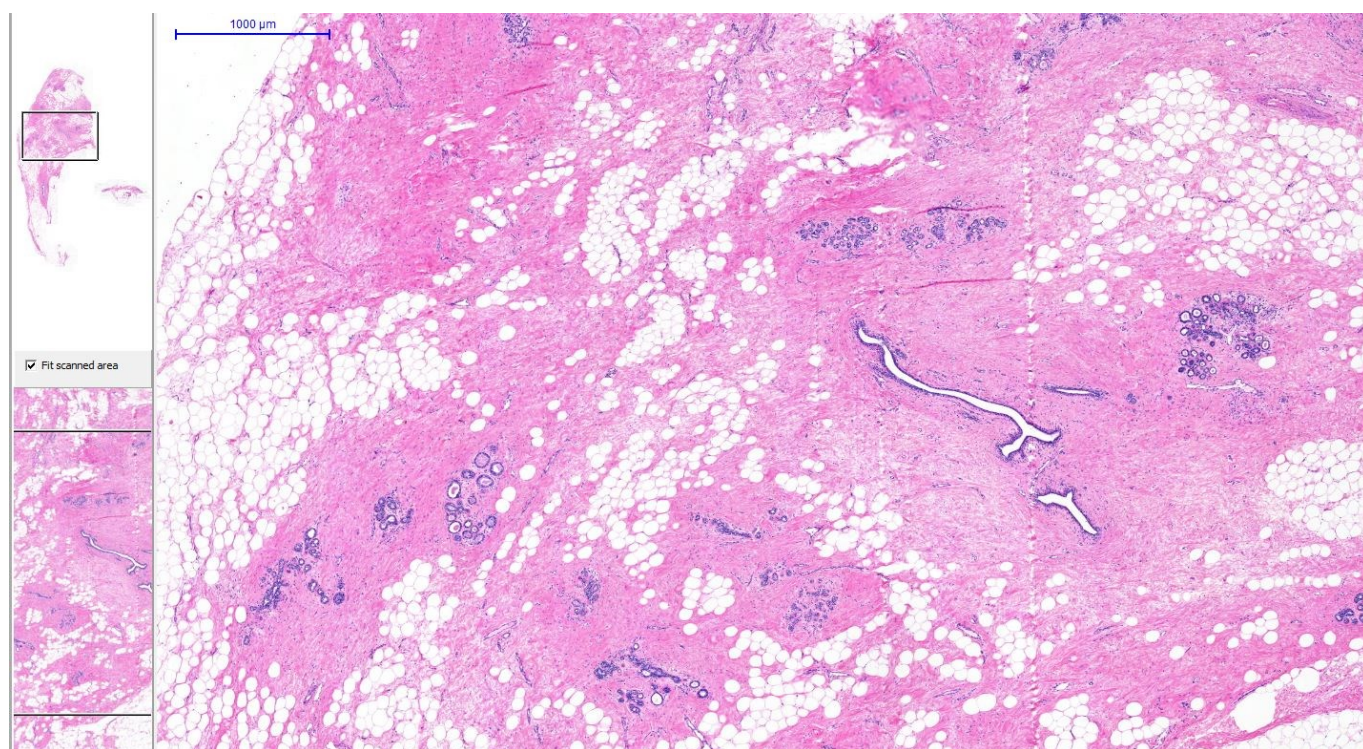


Рис. 4. Опухолевое ложе без признаков предсуществующей опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, x20.

Fig. 4. Tumor bed without signs of a preexisting tumor. Stained with hematoxylin and eosin, x20.

трепан-биопсия или тонкоигольная аспирационная биопсия клинически измененного лимфатического узла и был верифицирован метастаз в лимфоузел, но в исследовании ни у одной из больных этого выполнено не было.

В исследовании обнаружено 2 случая, в которых при отсутствии опухолевых клеток в ткани молочной железы обнаружены метастазы в лимфатические узлы. Эти два случая не попа-

дают в категорию полный патоморфологический ответ (pCR).

Во второй подгруппе – в ткани молочной железы достоверные микроскопические признаки «ложа опухоли» отсутствуют (рис. 4), но присутствует незначительный фиброз стромы железы, фокусы склерозирующего аденоза, скудная лимфоидная инфильтрация в строме и перидуктально, встречаются реактивные изменения эпителия протоков, в виде укрупнения ядер и изменения ядерно-цитоплазматического индекса.

Оценка степени регресса опухоли по классификациям AJCC (ypTNM)

При рестадировании опухоли после проведенного патоморфологического исследования в соответствии с классификацией злокачественных опухолей TNM (7 пересмотр) в категории Т произошло снижение стадии по сравнению с клинической ($cT > ypT$) в 68,6% случаев ($n=78$) за счет уменьшения размера опухолевого узла, в 18,6% ($n=23$) отмечен полный регресс опухоли в ткани молочной железы, однако 2 случая из них нельзя отнести к pCR, поскольку в них были обнаружены метастазы в лимфатических узлах; в 12,8% – категория Т осталась неизменной ($cT = ypT$) (рис. 5). В категории N после лечения количество метастатически пораженных лимфатических узлов не изменилось в 30% случаев ($n=34$) ($cN_{1,2,3} = pN_{1,2,3}$), в 40% случаев ($n=45$) статус лимфатических узлов перешел в категорию N_0 ($cN_{1,2,3} \rightarrow pN_0$), в то же время было отмечено уменьшение числа пораженных лимфатических узлов в 30% случаев ($n=34$) ($cN < pN$) по отношению к количеству поражен-

ных лимфоузлов по данным лучевых методов диагностики. Проводя анализ полученных результатов и изучая современную литературу, посвященную полному морфологическому ответу опухоли (pCR), стало ясно, что формулировка этого понятия происходила в большой степени под влиянием успехов фармакотерапии для формирования первой конечной точки в клинических исследованиях. После хирургического удаления следующей конечной точкой наблюдения будет рецидив или смерть, но эти события могут произойти через многие годы или десятилетия после операции. Ответ опухоли на терапию обеспечивает получение важной клинической информации в течение нескольких месяцев, что может быть использовано для быстрой смены плана лечения у некоторых пациентов, поэтому многие исследователи рассматривают два возможных варианта оценки регресса опухоли: первый – достижение полного регресса и игнорирование остальных вариантов ответа опухоли на лечение по системе да/нет, и второй – оценка степени регресса опухоли с пониманием так называемого процесса рестадирования или понижения стадии заболевания, где полный регресс является предельной точкой ответа опухоли.

Полный патоморфологический ответ опухоли в понятиях классификации FDA, AJCC и RCB, и «отсутствие клеток инвазивной опухоли» по другим системам оценки ответа опухоли после неoadъювантного лечения (Miller-Payne и др.) не являются тождественными понятиями, поскольку в этих системах не исследовался

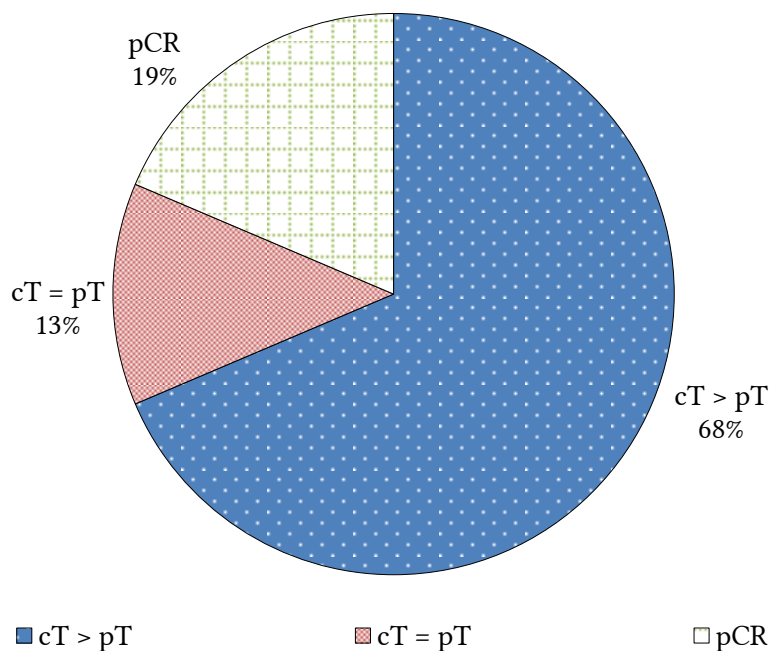


Рис. 5. Распределение регресса опухоли после неoadъювантного лечения (в категории Т (ypTNM)).

Fig. 5. Tumor regression distribution after neoadjuvant treatment (downstaging) in category T (ypTNM).

статус лимфатического узла. Использование систем оценки, включающей сумму двух показателей: оценка регресса в первичной опухоли (клеточности «опухолевого ложа», как это происходит в системе RCB, или протяженности непрерывного фокуса опухолевых клеток, как это трактует AJCC) и оценка наличия и регресса метастазов в регионарных лимфоузлах может быть ограничено в условиях снижения объема хирургического вмешательства. В условиях проведения органосохранной операции и отсутствия резекции аксиллярной клетчатки (проведена только биопсия сигнального лимфоузла) достоверно оценить степень регресса опухоли или констатировать полный регресс бывает затруднительно.

Поэтому использование разных систем оценки регресса опухоли позволяет получить объективную информацию об эффективности неоадьювантного лечения, что требуется клиническим врачам для планирования дальнейшего лечения.

На основании полученных данных были сформулированы следующие выводы.

Неоадьювантное системное лечение приводит к регрессу первичной опухоли в 20,4%, однако полный патоморфологический ответ (pCR) достигается в 18,6% за счет наличия метастазов в лимфатические узлы. Отсутствует статистически значимое изменение степени злокачественности (Grade) резидуальной опухоли ($p=0,593$), при этом в 46,7% случаев имеется статистически достоверное ($p=0,000$) изменение такого компонента Grade, как оценка полиморфизма опухолевых клеток.

Анатомические критерии определения стадии заболевания в молочной железе совпадают как в клинической классификации (cTNM), так и в патологоанатомической (pTNM); таким образом, рестадирование резидуальной опухоли после неоадьювантного лечения в соответствии с подходами классификации AJCC (ypTNM) наглядно и достоверно позволяет оценить регресс опухоли молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НИИ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от 28.11.2019 г., № 28/218.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Смирнова В.О. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста. Чирский В.С. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Гайворонский И.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Кушнарев В.А. – анализ полученных данных, редактирование. Артемьева А.С. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование. Кудайбергенова А.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных. Криворотько П.В. – разработка концепции и дизайна исследования. Семиглазова Т.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования. Семиглазов В.Ф. – разработка концепции и дизайна исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. под ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., editors. *The state of cancer care in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii, 2018. 236p (in Russ.)]
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М., Дашян Г.А., Манихас А.Г., Пеньков К.Д., Семиглазова Т.Ю. и др. Индивидуализация адьювантной терапии рака молочной железы. *Фарматека*. 2011;7:8-13 [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuyev R.M., Dashyan G.A., Manikhas A.G., Pen'kov K.D., Semiglazova T.Yu., et al. Individualization of adjuvant therapy for breast cancer. *Far-mateka*. 2011;7:8-13 (in Russ.)]
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. *Рак молочной железы, биология, местное и системное лечение*. Москва: СИМК, 2014. 352 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. *Breast cancer, biology, local and systemic treatment*. Moscow: SIMK, 2014. 352 p. (in Russ.)]
4. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Комяхов А.В., Бусько Е.А., Семиглазов В.В. и др. Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018;3:289-297 [Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Dashyan G.A., Semiglazova T.Yu., Komyakhov A.V., Bus'ko E.A., Semiglazov V.V., et al. Clinical and biological model for evaluating the effectiveness of systemic treatment of breast cancer. *Problems in oncology*. 2018;3:289-297 (in Russ.)]
5. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N., Bonnefoi H., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

6. Esserman L.J., Berry D.A., DeMichele A., Carey L., Davis S.E., Buxton M., Hudis C., et al. 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;30(26):3242-3249. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.2779.
7. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. editors *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th edn. Lion: World Health Organization, 2012. 240p.
8. 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):791-796.
9. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:4414-4422.
10. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.

Поступила в редакцию 27.12.2019

Подписана в печать 23.03.2020

Для цитирования: Смирнова В.О., Чирский В.С., Гайворонский И.В., Кушнарев В.А., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Криворотко П.В., Семглазова Т.Ю., Семглазов В.Ф. Морфологические характеристики резидуальной опухоли молочной железы. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(1):58–66. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/07.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESIDUAL TUMOR OF BREAST

© Smirnova V.O.¹, Chirsky V.S.², Gaivoronsky I.V.², Kushnarev V.A.², Artemyeva A.S.¹,
Kudaibergenova A.G.¹, Krivorotko P.V.¹, Semiglazova T.Yu.¹, Semiglazov V.F.¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (N.N. Petrov NMRC of Oncology)

68, Leningradskaya St., Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy (MMedA)

6, Academic Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Objective: to evaluate the morphological characteristics of a residual tumor of breast.

Materials and methods. A histological examination of breast tumor biopsy samples before treatment (core-biopsy) and surgical material after neoadjuvant therapy was conducted in 113 breast cancer patients receiving Taxane containing regimens. The samples were compared case-by-case to biopsy, residual tumor and axillar lymph node metastasis.

Results. The degree of grading of the primary breast tumor was estimated using the Nottingham system and the significance of changes in the components of Grade residual tumor, the morphological characteristics of the "tumor bed" and the percentage of achievement of the pathologic complete response (pCR). Primary tumor regression was detected in 20.4% (n=23) cases, however, 2 cases (21.7%) were not attributed to pCR due to the presence of metastases in regional lymph nodes, thus, pCR was achieved in 18.6% (n=21). When evaluating a residual tumor, a statistically significant change in the degree of malignancy (Grade) was not detected (p=0.593), however, a statistically significant change in the assessment of nuclear polymorphism was 46.67% (p=0.000).

Conclusion. The anatomical criteria for determining the stage of the breast tumor coincide both in the clinical classification (cTNM) and in the pathology (pTNM), thus restoring the residual tumor after neoadjuvant treatment in accordance with the AJCC (TNM) classification approaches clearly and reliably allows to evaluate the response breast tumors in the form of a reduced stage.

Keywords: breast cancer; residual tumor; pathologic complete response (pCR).

Smirnova Viktoria O. – Pathologist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4528-9720. E-mail: bashlyk_viktoriya@mail.ru (correspondence author)

Chirsky Vadim S. – DM, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-3215-3901. E-mail: v_chirsky@mail.ru

Gaivoronsky Ivan V. – DM, Professor, Head of Department of Anatomy, MMedA, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2531-3807. E-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru

Kushnarev Vladimir A. – Pathologist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-4608-9349. E-mail: kushnarevvladimir1@gmail.com

Artemyeva Anna S. – PhD in Medicine, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2948-397X. E-mail: oinochova@gmail.com

Kudaibergenova Asel' G. – PhD in Medicine, Senior Researcher of Scientific Laboratory of Tumor Morphology, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2948-397X. E-mail: asel1972@mail.ru

Krivorotko Petr V. – DM, Leading Researcher of Scientific Department of Breast Tumors, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Semiglazova Tatyana Yu. – DM, Head of the Department, Leading Researcher of Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: tsemiglazova@mail.ru

Semiglazov Vladimir F. – DM, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Scientific Department of Reproductive Tumors, N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg, Russian Federation. E-mail: ssemiglazov@mail.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the local ethics committee under N.N. Petrov Scientific Research Center of Oncology of November 28, 2019, No. 28/218.

AUTHORS CONTRIBUTION

Smirnova V.O. – developing the concept and design of the study, collecting material, data analysis, preparation of the text. Chirsky V.S. – developing the concept and design of the research, editing. Gaivoronsky I.V. – developing the concept and design of the research, editing. Kushnarev V.A. – data analysis, editing. Artemyeva A.S. – developing the concept and design of the research, editing. Kudaibergenova A.G. – developing the concept and design of the study, collecting material, data analysis. Krivorotko P.V. – developing the concept and design of the study. Semiglazova T.Yu. – developing the concept and design of the study. Semiglazov V.F. – developing the concept and design of the study.

Received 27.12.2019

Accepted 23.03.2020

For citation: Smirnova V.O., Chirsky V.S., Gaivoronsky I.V., Kushnarev V.A., Artemyeva A.S., Kudaibergenova A.G., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.F. Morphological characteristics of residual tumor of breast. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(1):58–66. DOI: 10.21626/vestnik/2020-1/07.