

УДК 618.19-006.6-036-085

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Рошин, А.А. Зубанова, И.В. Колядина, Д.В. Комов, Я.В. Вишневская, А.С. Ожерельев,
М.Б. Ориновский, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Колядина Ирина Владимировна – e-mail: irinakolyadina@yandex.ru

Патоморфоз – один из важнейших факторов прогноза рака молочной железы. В статье дано понятие патоморфоза и его вариантов, а также представлены наиболее распространенные классификации патоморфологических изменений в опухоли. Рассмотрены отдаленные результаты неoadъювантного лечения в зависимости от патоморфоза. Обсуждается взаимосвязь частных характеристик рака молочной железы и выраженности патоморфоза.

Ключевые слова: полный морфологический ответ (pCR), классификация лечебного патоморфоза, неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы.

Complete pathomorphological response (pCR) is one of the most important for breast cancer prognosis. Definition of pCR and its subtypes as well as the most popular classifications of pathomorphological changes are given in the review. Long-term results of neoadjuvant therapy of advanced breast cancer depending on pCR grades are also viewed. We present correlation between particular breast cancer patterns and pCR grades.

Key words: complete pathomorphological response (pCR), classification of pathomorphological response, neoadjuvant chemotherapy, breast cancer.

Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения [Раппопорт Я.Л., 1962, Лушников Е.Ф., 1977, Краевский Н.А., 1976].

Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х начале 80-х годов прошлого столетия с момента внедрения неоадьювантного подхода к лечению злокачественных новообразований. Неоадьювантная химиотерапия применяется у больных местнораспространённым раком молочной железы, которым противопоказано хирургическое лечение (при T₄N₂-N₃-стадии), а также у пациенток с крупными опухолями (T₂-T₃) с целью уменьшения размеров опухоли, размеров и количества пораженных лимфатических узлов и повышения возможности выполнения органосохраняющего лечения. Кроме того, неоадьювантная химиотерапия способствует снижению биологической активности опухоли, элиминации субклинических микрометастазов, возможности оценки *in vivo* чувствительности опухоли к лекарственным препаратам.

Эффективность предоперационного лекарственного лечения у больных раком молочной железы складывается из субъективного, объективного и морфологического эффектов; критерием эффекта является уменьшение размеров опухоли. Субъективный клинический эффект, оцениваемый физикально (пальпаторно), часто имеет тенденцию к переоценке эффективности неоадьювантной химиотерапии. Объективный клинический эффект определяется степенью уменьшения опухоли, числа и размеров патологически измененных лимфатических узлов при инструментальных методах исследования. При сравнении точности физикального метода исследования, УЗИ, маммографии и МРТ, макро- и микроскопической оценок наиболее точным методом является микроскопическая оценка размеров опухоли. Все прочие методики склонны переоценивать результаты неоадьювантного лечения (преуменьшать размеры остаточной опухоли) либо недооценивать ее (преувеличивать размеры опухоли) [1].

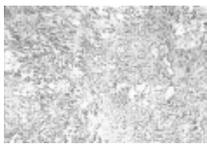
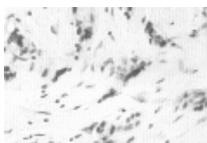
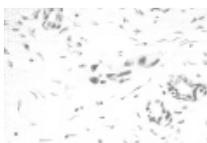
Попытки классифицировать ответ опухоли на проводимые лечебные воздействия (лекарственные или лучевые) в зависимости от степени изменений в опухоли отражены в работах Лавниковой Г.А., Лушников Е.Ф., Краевского Н.А., Miller I.D., Payne S., Fisher E.R., Warren R.M., Chevallier B. и др. [2, 3, 4]. Несмотря на различие в предложенных классификациях, все авторы подчеркивают, что полный лечебный патоморфоз (pathologic complete response, pCR) обозначает полное отсутствие опухолевых клеток (как инфильтративного рака, так и рака *in situ*). В настоящее время наиболее часто используются 2 классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени изменений в опухоли: классификация по Лушникову Е.Ф. и классификация по Miller I.D., Payne S. Согласно классификации Лушников Е.Ф., выделяют 4 степени лечебного патоморфоза (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.
Классификация степеней лечебного патоморфоза по Лушникову Е.Ф.

Степень патоморфоза	Характеристика изменений в опухоли
I (слабый)	дистрофия отдельных клеток
II (умеренный)	очаги некроза + дистрофия клеток
III (выраженный)	поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки
IV (резко выраженный, полный)	тотальный некроз

Классификация по Miller I.D., Payne S. (1999, 2001) была разработана с учетом показателей общей выживаемости в зависимости от степени патоморфологического регресса опухоли. В классификации выделено пять степеней патоморфоза в ответ на лекарственное лечение; только при полном отсутствии опухолевых клеток в первичной опухоли и в регионарных лимфатических узлах устанавливается полный патоморфологический ответ (pCR) (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Классификация степеней лечебного патоморфоза по Miller I.D., Payne S.

Степени патоморфоза	Морфологическая картина	Характеристика изменений в опухоли
1-я степень		малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа
2-я степень		незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой
3-я степень		сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь
4-я степень		выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток
5-я степень (pCR)		нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли

Международной экспертной группой (International Expert Panel) было рекомендовано определять полный морфологический эффект как отсутствие инфильтративного рака или рака *in situ* как в опухоли, так и в лимфоузлах [5].

Факторы, коррелирующие с достижением полного морфологического эффекта.

Такие биологические характеристики опухоли, как высокая степень пролиферации, отсутствие стероидных рецепторов в опухоли, гистологический тип инфильтративного протокового рака, гиперэкспрессия HER-2, предсказывают вероятность высокого ответа на проводимую химиотерапию и коррелируют с высокой частотой полных морфологических ответов, как в первичной опухоли, так и в лимфатических узлах.

В проект NSABP B-18 включены 760 пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, получавших неоадьювантную терапию; полный клинический регресс опухоли отмечен у 36% больных, у 44% – частичный эффект (уменьшение размеров опухоли более чем на 50%), стабилизация болезни отмечена в 17% случаев и у 3% больных диагностировано дальнейшее прогрессирование процесса. Во всей группе больных, получавших предоперационную химиотерапию, частота достижения pCR составила 13%; причем полный клинический и морфологический эффекты совпали в 25% случаев, а еще у 11% больных с полным клиническим ответом в операционном материале обнаружены только микроочаги неинвазивной опухоли (в основном протоковой карциномы *in situ*). При мультивариантном анализе размер опухоли и клинический статус лимфатических узлов оказались значимыми «предсказывающими» факторами степени регресса опухоли в ответ на предоперационную химиотерапию. При небольших размерах опухоли с наличием регионарных метастазов чаще отмечен pCR. В исследовании Bonadonna et al. [6] была показана обратная взаимосвязь между размером опухоли и ее ответом на лекарственное лечение – чем меньше размер опухоли, тем выше вероятность полного лечебного патоморфоза: при размерах опухоли менее 2 см pCR отмечен в 50% случаев, при размерах 2–5 см в 38% случаев и только в 18% при размерах более 5 см.

Степень злокачественности опухоли является не только важным прогностическим фактором, коррелирующим с течением болезни, но и фактором, предсказывающим вероятность получения полного морфологического ответа в опухоли. Частота полных морфологических эффектов прямо пропорциональна степени анаплазии: при 1-й и 2-й степени злокачественности опухоли (в модификации по Bloom-Richardson) частота полных морфологических ответов составляет всего 10%, а при высокоагрессивных опухолях (3-я степень злокачественности) вероятность получения полного морфологического ответа (pCR) при использовании химиотерапии повышается до 90% [7]. Известно, что наиболее чувствителен к воздействию цитостатиков пролиферирующий пул клеток, атакже клеток в S-фазе. Прогностически значимыми маркерами пролиферации являются: степень злокачественности (анаплазии) опухоли, уровень экспрессии Ki-67, митотический индекс, фракция клеток в S-фазе.

Существуют данные, что 3-я степень гистологической злокачественности, уровень экспрессии Ki-67 > 30% ассоциируются с большей вероятностью полного регресса опухоли в ответ на химиотерапию [8, 9, 10]. В исследовании Kueger H.M. [11], включавшем 372 больных раком молочной железы, получивших неоадьювантную химиотерапию, при мультифакторном анализе лишь степень злокачественности и статус рецепторов эстрогенов оказались независимыми факторами, предсказывающими полный патоморфологический ответ (pCR) и благоприятные отдаленные результаты. По данным Vincent-Salomon A. [12] митотический индекс является наиболее значимым предсказывающим фактором достижения pCR: при его уровне более 17 на 3,3 мм² частота pCR достигала 50%, при уровнях митотического индекса ниже порогового значения – лишь 7%. Интересно отметить, что в случаях, когда высокий митотический индекс и показатель Ki-67 ассоциированы с мутацией гена p53, вероятность значительного эффекта неоадьювантной химиотерапии крайне низка, а отдаленные результаты лечения значительно ухудшаются [13].

По данным многочисленных исследований, отрицательный стероидный рецепторный статус опухоли является фактором, предсказывающим высокий ответ на химиотерапию и высокую частоту получения полного морфологического ответа [14, 15, 16, 7, 11, 17]. В исследовании Guarneri V. и соав. (1731 пациентка с местнораспространенным раком молочной железы) частота pCR составила 13% (24% при рецепторотрицательном гормональном статусе и всего 8% при гормональночувствительных опухолях). Авторами показано увеличение выживаемости только при достижении полного морфологического эффекта вне зависимости от рецепторного статуса опухолей [7]. Другие рандомизированные клинические исследования также подтверждают высокую частоту pCR при рецепторотрицательном статусе [18, 19, 20, 21, 22]: в исследовании ECTO (The European Cooperative Trial in Operable breast cancer) на основании большого клинического материала (1355 больных, получивших неоадьювантную полихимиотерапию по схеме: доксорубин/паклитаксел x 4 курса x CMF x 4 курса) показано достоверное различие в частоте полных морфологических ответов у больных с рецепторотрицательным гормональным статусом опухоли (45%) по сравнению с частотой pCR при гормоноположительных опухолях (10%) [19]. Данные относительно чувствительности к химиотерапии опухолей с РЭ(-) и РП(-) статусом разнятся: по данным MacGrogan G. и соав. [23] высокая чувствительность к химиотерапии характерна только для РЭ(-) опухолей и отсутствует при РП(-) статусе. Противоположные данные представлены Daidone M. и соав.: РП(-) опухоли обладают большей чувствительностью к химиотерапии, чем РП(+) опухоли (86% против 68%) [24, 25].

Таким образом, гормоноположительный статус опухоли предсказывает селективную чувствительность опухоли к эндокринотерапии и малую чувствительность к химиотерапии.

Существуют данные, что эффективность неоадьювантной эндокринотерапии с использованием ингибиторов ароматазы сопоставима с таковой при использовании химиотерапии, однако, частота полного морфологического ответа при любом виде неоадьювантного лекарственного лечения у пациенток с гормоночувствительными опухолями достаточно низка (5–6%) [3]. Таким образом, различия в морфологических ответах в группах подтверждает необходимость оптимизации неоадьювантного лекарственного подхода в зависимости от рецепторного статуса опухолей [7]. Гиперэкспрессия HER2 выявляется в 30% раков молочной железы, является неблагоприятным прогностическим фактором, коррелирующим с большим размером опухоли, высокой пролиферативной активностью, анеуплоидией, высокой степенью гистологической злокачественности, метастатическим поражением лимфатических узлов, агрессивным течением болезни и низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных РМЖ. Использование таргетного препарата Трастузумаба позволило улучшить как непосредственные результаты лечения (объективный ответ и частоту pCR), так и отдаленные результаты терапии HER2-позитивного рака молочной железы. Согласно ретроспективным данным, в общей группе больных местно-распространенным раком молочной железы, получавших неоадьювантную химиотерапию, частота полного морфологического ответа при HER-позитивном раке выше, чем при HER-негативном (23,5% против 7,1%), а при использовании трастузумаба и химиотерапии у больных с гиперэкспрессией HER-2 отмечено значительное увеличение частоты достижения pCR (до 37%) [7].

Согласно исследованиям Rouzier R. и соавт. опухоли базального подтипа (сочетание PЭ(-)РП(-)HER2(-) и HER2(+++)) имели самую высокую частоту полных морфологических регрессий – по 45%; опухоли люминального типа (PЭ(+)РП(+)HER2(-)) – низкую частоту pCR (6%) [26].

В последнее время появились данные о корреляции гистологического типа опухоли молочной железы и степени лечебного патоморфоза у больных раком молочной железы. Наибольшая чувствительность к химиотерапии и вероятность достижения полного морфологического регресса (до 15%) отмечена при инфильтративном протоковом раке; дольковый рак часто ассоциирован с люминальным подтипом опухолей и низкой частотой достижения pCR (0–3%); при редких гистологических типах опухолей (папиллярном и слизистом раке) полных морфологических регрессий не отмечено (0%) [26, 27, 28].

В настоящее время в крупных рандомизированных исследованиях доказано, что использование таксанов (паклитаксела и доцетаксела) в неоадьювантном режиме по сравнению с антрациклинсодержащими комбинациями увеличивает частоту достижения pCR с 13–17% (при использовании антрациклинов) до 25–34% (при применении таксанов) [29, 30, 31, 32, 33, 34]. Неоадьювантная химиотерапия с включе-

нием паклитаксела улучшает число полных клинических эффектов и увеличивает возможность выполнения органосохраняющих операций. Важно подчеркнуть, что увеличение частоты полной морфологической регрессии (pCR) прямо коррелирует с увеличением числа курсов ПХТ.

Лечебный патоморфоз как фактор прогноза у больных раком молочной железы.

Полная морфологическая регрессия опухоли является важнейшим фактором прогноза у больных раком молочной железы. Достоверно доказано, что при достижении полного патоморфоза в опухоли и лимфатических узлах значительно увеличиваются показатели общей и безрецидивной выживаемости и снижается риск смерти. Проведение предоперационной полихимиотерапии (ПХТ) по сравнению с лучевой терапией (ЛТ) обеспечивает большую частоту полных морфологических регрессий в опухоли и лучшие отдаленные результаты лечения пациенток раком молочной железы.

В работе Огнерубова Н.А. [36] показано, что максимальная продолжительность жизни наблюдаются при полном патоморфозе, минимальная – при слабом или его отсутствии. Полная регрессия опухоли (IV степень по Лавниковой-Лушникову) сопровождается максимальными показателями общей выживаемости: 3-, 5-, 10-летняя выживаемость у пациенток этой группы равна 100%, 92,3%, 83,1 соответственно. Напротив, при слабом патоморфозе общая выживаемость на аналогичных сроках составила 57,8%, 42,3%, 28,7% соответственно. Показатели безрецидивной выживаемости имеют аналогичную тенденцию: при полном патоморфозе 3-, 5-, 10-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 85,6%, 76,1%, 76,1%, при слабом – 42,9%, 33,7%, 28,7% соответственно.

В исследовании НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова было показано, что использование предоперационной ПХТ по сравнению с ЛТ обеспечивает большую частоту полных морфологических регрессий, что отражается на показателях 5- и 10-летней выживаемости пациенток. Так, 5-летняя общая выживаемость в группе предоперационной ПХТ составила 72,3% (в группе ЛТ – 61,1%), а 10-летняя выживаемость при использовании ПХТ составила 68,7%, а в группе ЛТ всего 48,4%. Кроме того, вне зависимости от вида предоперационного лечения (ПХТ, ЛТ или их сочетание), высокие отдаленные результаты лечения имеют только пациентки с полным морфологическим ответом в опухоли (pCR): показатели 5- и 10-летней общей выживаемости высоки, соответственно 89,9% и 83,5%. В противоположность этому, при отсутствии полного морфологического ответа показатели 5-летней выживаемости снижаются до 51,3%, а 10-летней до 39,8%.

Так, в исследовании NSABP B-18 отмечено, что в группе больных с полным клиническим ответом показатель 5-летней безрецидивной выживаемости равнялся 76%, в группе с частичным ответом – 64%, в группе со стабилизацией болезни – 60% (p=0,001). И что еще более важно, среди больных с полным морфологическим регрессом опухоли

после предоперационной химиотерапии наблюдали достоверно более высокую 5-летнюю выживаемость (87% – общая и 84% – безрецидивная) по сравнению с группой больных, у которых были обнаружены остаточные микрофокусы рака в операционном материале (72% и 78% соответственно) [3].

В исследовании Bonadonna G. и соавт. показано, что 8-летняя безрецидивная выживаемость у больных с полным морфологическим регрессом опухоли составляет 86%, при лечебном патоморфозе III ст. снижается до 58%, а при слабом лечебном патоморфозе (I–II ст.) составляет всего 37% ($p=0,034$) [6]. По данным некоторых авторов [3, 35] преимущество в отношении общей и безрецидивной выживаемости имеют больные местно-распространенным раком молочной железы, у которых в ходе неoadъювантного лечения удалось добиться полного морфологического регресса в лимфатических узлах регионарной клетчатки, даже при наличии остаточных проявлений опухоли в молочной железе (исследование Anderson Cancer Center, Houston) [36].

Таким образом, степень морфологического регресса опухоли является важнейшим критерием непосредственной оценки эффективности неoadъювантного лечения, позволяющим повысить радикальность и косметические результаты хирургического лечения больных раком молочной железы. Факторами, коррелирующими с достижением pCR при проведении неoadъювантного лечения являются: использование неoadъювантной химиотерапии по сравнению с лучевой терапией, увеличение числа курсов ПХТ и использование современных высокоэффективных противоопухолевых препаратов (паклитаксела и доцетаксела). Кроме того, такие характеристики опухоли, как меньший размер, высокая пролиферативная активность, РЭ(-) РП(-) рецепторный статус опухоли, гистологическая форма инфильтративного протокового рака, прогнозируют высокую чувствительность к химиотерапии и вероятность достижения полного морфологического эффекта, что немаловажно при планировании адекватного неoadъювантного подхода. Таким образом, полный морфологический эффект является важнейшим фактором благоприятного прогноза, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения у пациенток с раком молочной железы.



ЛИТЕРАТУРА

- Apple S.K., Suthar F. How do we measure a residual tumor size in Histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy?
- 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). P. 791–796.
- Fisher E.R., Wang J., Bryant J. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002. № 95. P. 681–695.
- Warren R.M., Bobrow L.G., Earl H.M. et al. Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? *Br J Cancer.* 2004. № 90. P. 1349–1360.
- Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *Journal of Clinical Oncology.* 2006. № 24. P. 1940–1949.
- Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C. and errari L. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more, *J Natl Cancer.* 1990. Inst 82. P. 1539–1545.
- Guarneri Valentina, Broglio Kristine and all. Gonzalez-Angulo Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors.
- Amat S., Penault-Llorca F., Cure H. et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* 2002. № 20 (4). P. 791–796.
- Faneyte I.F., Schrama J.G., Peterse J.L. and all. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome.
- Petit T., Wilt M., Velten M. et al. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy.
- Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999. № 17 (2). P. 441–444.
- Vincent-Salomon A., Rousseau A., Jouve M. et al. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline – based preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2004. № 40 (10). P. 1502–1508.
- Aas T., Geisler S., Eide G.E. et al. Predictive value of tumor cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2003. № 39 (4). P. 438–446.
- Семиглазов В.Ф., Арзуманов А.С., Божок А.А. и др. Новый взгляд на неoadъювантную химиотерапию рака молочной железы (роль навельбина). *Совр. онкол.* 2003. № 5 (3). С. 103–107.
- Bottini A., Berruti A., Brizzi M.P. et al. Single agent epirubicin versus the combination epirubicin plus tamoxifen as primary chemotherapy in breast cancer patients. A single institution phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003. № 22: abstract 80.
- Buzdar A.U., Valero V., Theriault R.L. et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Proc Breast Cancer Conf., San Antonio.* 2003. abstract 302.
- Untch M., Kahlert S., Moebus V. et al. Negative steroid receptors are a good predictor for response to preoperative chemotherapy in breast cancer (BC) – results of a randomized trial. *Proc Am Soc Oncol.* 2003. № 22 (abstract 35).
- Bear H.D., Anderson S., Brown A., Smith R., Manounas E.P., Fisher B. et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: Preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology.* 2003. № 21. P. 4165–4174.
- Eirmann W., Gianni L., Semiglazov V. et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO) *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003. № 22 (abstr. 37).
- Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clinical Cancer Research.* 2005. № 11. P. 8715–8721.
- Minckwitz von G., Blohmer J.U., Raab G. et al. In vivo chemosensitivity adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. *Annals of Oncology.* 2005. № 16. P. 56–63.
- NSABP. The effect of primary tumor response of adding sequential taxotere to adriamycin and cyclophosphamide ...*Breast Cancer Res. Treat.* 2001. № 69 [3]. P. 210. Abstr. 5.
- Colleoni M., Orvieto E. et al. Prediction of response to primary chemotherapy for operable breast cancer. *European Journal of Cancer.* 1999. № 35. P. 574–579.
- Daidone M.G., Veneroni S., Benini E. et al. Biological markers as indicators of response to primary and adjuvant chemotherapy in breast cancer. *International Journal of Cancer.* 1999. № 84. P. 580–586.
- Rouzier R., Mathieu M.C., Llombart-Cussac A. et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *European Journal of Cancer.* 2004. № 40. P. 342–351.
- Cristofanili M., Gonzalez-Angulo A., Sneige N. et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *Journal of Clinical Oncology.* 2005. № 23. P. 41–48.
- Cocquyt V.F., Blondeel P.N., Depypere H.T. et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology.* 2003. № 29. P. 361–367.

- 29.** Green M. et al. ...Proc. Annu Meet ASCO. 2002. P. 21–35a Abstr. 135.
- 30.** Gianni L. et al. ...Proc. Annu Meet ASCO. 2002. 21–34a. Abstr. 132.
- 31.** NSABP. The effect of primary tumor response of adding sequential taxotere to adriamycin and cyclophosphamide ...Breast Cancer Res. Treat. 2001. № 69 [3]. P. 210. Abstr. 5.
- 32.** Smith et al. ...Journal of Clinical Oncology. 2002. № 20. P. 1456–1466.
- 33.** Untch M. et al. ...Proc. ASCO. 2002. P. 21–34a. Abstr. 133.
- 34.** Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001. P. 96–102.
- 35.** Bryan T. Hennessy, Gabriel N. Hortobagyi, Roman Rouzier and all. Outcome After Pathologic Complete Eradication of Cytologically Proven Breast Cancer Axillary Node Metastases Following Primary Chemotherapy.
- 36.** Огнерубов Н.А. Неoadъювантная терапия местно-распространенного рака молочной железы. Автореф.дисс. докт.мед.наук. Москва. 1992.