

Аполлон Иродионович Карселадзе<sup>1</sup>, Камала Руфатовна Зейналова<sup>2</sup>,  
Дмитрий Аполлонович Карселадзе<sup>3</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ПРИМЕНЕНИЯ ТРАСТУЗУМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НЕОАДЬЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ)

<sup>1</sup> Д. м. н., профессор, заведующий, отдел патологической анатомии опухолей человека,  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

<sup>2</sup> К. м. н., врач-онколог, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей,  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

<sup>3</sup> К. м. н., младший научный сотрудник, хирургическое отделение опухолей молочных желез,  
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН  
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отдел патологической анатомии опухолей человека,  
Карселадзе Аполлон Иродионович; e-mail: vacutuchuni@mail.ru

В работе представлены результаты изучения патоморфоза после неоадьювантной терапии с включением трастузумаба у 30 больных раком молочной железы. Показано, что в отличие от больных, которым проводили только химиотерапию, специфические микроскопические признаки терапевтического патоморфоза у больных, получавших трастузумаб, отсутствуют. В небольшой группе больных ( $n = 10$ ), леченных в течение определенного периода только трастузумабом, в материале, полученном при последующей этапной биопсии, ранние признаки дистрофических изменений локализовались преимущественно в цитоплазме и мембране опухолевых клеток и в меньшей степени затрагивали ядра. Применение трастузумаба в режиме монотерапии может привести к лекарственному патоморфозу четвертой степени. В отличие от распространенного мнения о нечувствительности клеток внутрипротокового рака к трастузумабу нередкими были случаи, когда внутрипротоковый компонент подвергался выраженным вторичным изменениям и даже кальцификации. В группе больных, леченных трастузумабом, выраженность лечебного патоморфоза зависела от особенностей экспрессии рецепторов стероидных половых гормонов. Максимально выраженный патоморфоз был при опухолях, не экспрессирующих рецепторы эстрогенов и прогестерона.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, таргетная терапия, трастузумаб, терапевтический патоморфоз, внутрипротоковый рак.

Включение препаратов молекулярно-направленного действия (таргетных препаратов) в терапевтические схемы, используемые для лечения ряда злокачественных новообразований человека, является важным шагом по пути оптимизации процесса лечения и позволяет добиваться индивидуализации подбора противоопухолевых средств [1]. При разработках новых схем лекарственной терапии возникает проблема оценки их эффективности как на структурном, так и на клиническом уровне.

Подобные работы по изучению таргетных препаратов, особенно трастузумаба, при раке молочной железы (РМЖ) лишь только начинают появляться в литературе,

и небольшое число наблюдений [2] не позволяет прийти к определенным выводам. Поэтому накопление материала и анализ структурных особенностей опухолевой ткани после лечения трастузумабом является неотложной задачей современной онкологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 больных в возрасте от 33 до 76 лет, лечившихся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина по поводу РМЖ с 2006 по 2012 г. Все больные были сгруппированы в 5 возрастных групп: 31—40 лет — 6, 41—50 лет — 6, 51—60 лет — 12, 61—70 лет — 4, 71—80 лет — 2.

По стадиям РМЖ больные распределились следующим образом: T2N1M0 (IIb) — 1, T3N1M0 (IIIa) — 2, T3N3M0 (IIIc) — 2, T4N1M0 (IIIb) — 5, T4N1M1 (IV) — 1, T4N2M0 (IIIb) — 7, T4N3M1 (IIIc) — 2, T4N3M0 (IIIc) — 10.

Первичный морфологический диагноз всем больным устанавливали на основании данных core-биопсии. Одновременно выполняли цитологическое исследование мазков-отпечатков с полученного материала.

Для изучения микроскопической структуры опухолей на светооптическом уровне использовали гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином по общепринятой методике.

Материал с блоков core-биопсий подвергали иммуногистохимическому исследованию (ИГХИ) для определения экспрессии рецепторов стероидных половых гормонов (СПГ) и Her2/neu. ИГХИ проводили на срезах парафиновых препаратов толщиной 4 мкм. Для ИГХИ стандартным методом использовали следующие реактивы: рецепторы эстрогенов — РЭ (Novocastra, клон 6F11, разведение 1:70), рецепторы прогестерона — РП (Novocastra, клон 1A6, разведение 1:70), Her2/neu (Dako, HercepTest). В качестве вторичных антител применяли сверхчувствительную систему детекции фирмы «BioGenex».

Методика определения рецепторов СПГ и Her2/neu была общепринятой. Для установления пороговых концентраций рецепторов СПГ использовали критерии D. C. Allred [3]. Опухоли считали рецепторположительными, если при ИГХИ окрашивалось 10% ядер или более. При оценке по критериям HercepTest 0 или 1 балл опухоли расценивали как Her2/neu-отрицательную.

Во всех случаях результаты ИГХИ 2+ перепроверяли с помощью реакции флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-реакции). Для оценки состояния гена *Her2/neu* с помощью FISH-реакции использовали пробу «PathVysion HER-2 DNA Probe Kit» фирмы «Abbott-Vysis».

Всем больным, за исключением четырех, кроме биопсии для морфологической верификации диагноза проводили дополнительные биопсии в процессе лечения. Окончательное представление о морфологических особенностях рака получали после изучения удаленного при хирургическом вмешательстве материала.

Всем больным проводили неоадьювантную химиотерапию (ХТ), после которой применяли хирургическое лечение в разном объеме. В частности, радикальная резекция была выполнена 2 больным, радикальная мастэктомия — 23; 5 больных не оперировались. Одна женщина в группе радикальной мастэктомии получила лучевую терапию. Другой пациентке одновременно с молочной железой резецировали верхнюю долю левого легкого с метастатическим очагом.

Неоадьювантные курсы ХТ по своему построению были принципиально схожи. В них всегда включали трастузумаб, дозы которого (после первой, нагрузочной) рассчитывали по схеме.

Большинство больных кроме трастузумаба получали доцетаксел и карбоплатин. Число курсов неоадьювантной ХТ варьировало от 3 до 8. В 10 случаях трастузумаб применяли сначала в монорежиме — до 8 введений. В остальных случаях трастузумаб вводили на фоне ХТ.

В ряде случаев ХТ в сочетании с использованием таргетных препаратов дополняли лучевой терапией, однако этот подход использовали в основном в адьювантном режиме. Только 2 больные получали лучевую терапию в неоадьювантном режиме, у одной из них впоследствии было решено отказаться от операции.

В контрольную группу входили 15 больных РМЖ в возрасте от 34 до 66 лет, которые по возрастным группам распределились следующим образом: 31—40 лет — 4, 41—50 лет — 5, 51—60 лет — 4, 61—70 лет — 2. Эти больные не получали таргетной терапии трастузумабом. До хирургического вмешательства они получали полихимиотерапию комбинациями, содержащими антрациклины.

По стадиям РМЖ больные контрольной группы были распределены следующим образом: T2N0M0 (IIa) — 1, T4N1M0 (IIIb) — 11, T4N2M0 (IIIb) — 2, T4N3M0 (IIIc) — 1. При микроскопическом исследовании выявлялись следующие варианты опухолей: протоковый рак — у 10 больных, дольковый рак — у 4, тубулярный рак — у 1.

В контрольной группе, как и в группе больных, получавших неоадьювантное лечение трастузумабом, выполняли core-биопсию.

Посттерапевтический патоморфоз оценивали по методике Г. А. Лавниковой [4]:

- первая степень — отсутствие заметных изменений в общей структуре опухоли и не свойственные данной опухоли полиморфизм и дистрофия клеток;
- вторая степень — очаговый регресс различного характера и выраженные дистрофические изменения в опухолевых клетках;
- третья степень — резкое нарушение структуры опухоли за счет развития фиброза или обширных очагов некроза, сохранение остатков опухоли в виде разрозненных групп опухолевых клеток с резкими дистрофическими изменениями;
- четвертая степень — полное исчезновение паренхимы опухоли и сохранение следов бывшей опухоли в виде гранулем, очагов некроза и озер слизи.

В настоящее время намечается тенденция отхода от столь детальной характеристики посттерапевтических изменений и сокращение числа степеней патоморфоза до двух: полный и неполный. Иногда предлагаются более развернутые классификации, но на практике они еще не нашли применения.

Применительно к молочной железе дело осложняется еще и тем, что нет согласованного мнения по поводу структур, в которых следует учитывать патоморфоз. Ряд авторов считают, что следует исходить из изменений только в основном узле, молочной железе [5]. Другие настаивают на интерпретации состояния лимфатических узлов и метастазов в них [6]. В данной работе мы придерживались первой точки зрения.

После хирургического вмешательства больные продолжали получать адьювантную терапию разной продолжительности и состава.

Максимальный срок наблюдений за больными составил менее 6 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние экспрессии рецепторов СПГ у больных основной группы было следующим: РЭ+, РП+ — у 10 больных, РЭ+, РП— — у 3, РЭ—, РП+ — у 2, РЭ—, РП— — у 15.

Клиническое течение процесса можно было свести к трем основным типам: 1) неоадьювантная ХТ — операция — адьювантная ХТ — без признаков прогрессирования (19 больных); 2) неоадьювантная ХТ — операция —

адьювантная ХТ — появление метастазов в ближайшие месяцы после операции (9 больных); 3) неоадьювантная ХТ (в основном доксорубицин с паклитакселом или доксорубицин с циклофосфамидом) без операции — без эффекта, постоянная ХТ (2 больных).

Характер метастазирования в основной группе имел следующий вид:

- метастазы в средостении, внутрикожные метастазы и плеврит через 2 года после начала лечения при опухоли T4N3M0;
- множественные метастазы в костях через 1 год и метастаз в головном мозге через 3 года при опухоли T4N2M0;
- метастазы в легких через год при опухоли T4N1M0;
- метастазы в легких были одновременно с началом терапии при опухоли T4N1M1;
- метастазы в легких и яичнике через 3 года одновременно с прогрессированием болезни в самой молочной железе при РМЖ T4N2M0;
- метастазы в костях, костном мозге и шейных лимфатических узлах при опухоли T4N3M0;
- метастазы в костях почти одновременно с началом лечения, метастазы в головном мозге и в глазу через год при РМЖ T4N3M1.

Микроскопическая структура опухоли до начала терапии могла быть детально верифицирована в 16 случаях у больных протоковым РМЖ (по последней гистологической классификации — рак неспецифического типа) и в 2 случаях долькового рака. В остальных наблюдениях можно было ограничиться лишь констатацией наличия рака.

В какой мере репрезентативной была микроскопическая картина в полученных до операции соге-биопсиях? В типичных случаях материала для установления диагноза было достаточно.

Клетки протокового (неспецифического) рака имели широкую, чаще эозинофильную мелкозернистую цитоплазму полигональной формы с четкими границами. Ядра большей частью содержали хроматин с нежным рисунком, были полиморфными (иногда умеренно гиперхромными) и располагались эксцентрично. Ядрышки были зоиофильные. Опухолевые клетки редко формировали железиистые полости. Митотических фигур было мало, еще реже выявлялись фигуры патологических митозов. Обычными находками были фиброз, склероз и кальцификаты.

Особого интереса заслуживают признаки дистрофических изменений в опухолевых клетках. Еще до начала неоадьювантной терапии можно было выявить цитологические характеристики, часто воспринимаемые как признаки лечебного патоморфоза. К таким признакам относятся пикноз и вакуолизация ядер и цитоплазмы с постепенными стадиями превращения клеток в оптически пустые. Наблюдалось формирование симпластов.

Редко встречался резкий полиморфизм клеток выстилки протоков.

Обычное явление — наличие лимфогистиоцитарных инфильтратов разной степени выраженности.

В случаях долькового рака также можно было увидеть структуры, специфичные для этого гистологического типа рака, вплоть до «мишеней». Опухолевые клетки име-

ли умеренно полиморфные гиперхромные ядра, иногда расположенные эксцентрично и придающие клеткам вид перстней. Цитоплазма имела вид узкого ободка. Вакуоли наблюдались реже, чем в клетках протокового (неспецифического) рака. Иногда выявлялись мелкие железы.

Самым главным в нашем исследовании был вопрос о специфическом структурном эффекте трастузумаба, улавливаемом на уровне световой микроскопии. Этот вопрос остается открытым из-за небольшого числа наблюдений, в которых трастузумаб применяли изолированно в монорежиме до начала ХТ и выполняли этапные биопсии. В нашем исследовании было 10 таких пациенток, и у одной из них после краткого курса лечения трастузумабом выявлен полный патоморфоз (рис. 1). Можно усомниться в репрезентативности участков, попавших в биоптат, однако у данной больной клинически также наблюдалось значительное уменьшение узла.

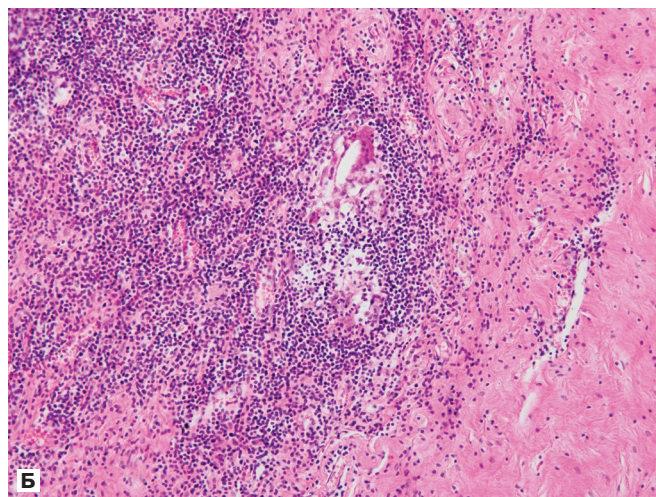
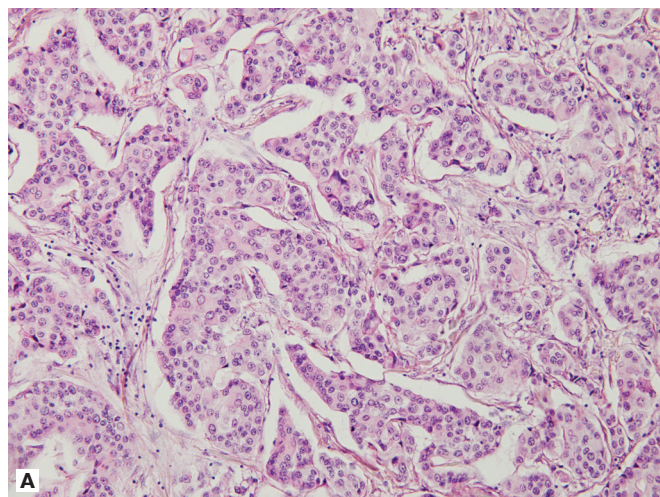
Во всех остальных случаях, т. е. у больных, получавших трастузумаб наряду с ХТ, непосредственный результат лечения представлен всеми видами патоморфоза — от слабых неспецифических изменений до патоморфоза четвертой степени, когда при тщательном поиске опухолевые клетки в удаленном препарате не обнаруживались. При этом в каждом случае отмечались самые разнообразные сочетания степеней патоморфоза в первичном и метастатических очагах.

Теоретически есть два пути доказать специфическое действие трастузумаба на опухолевые клетки: 1) изучить опухолевую ткань после проведения таргетной терапии в монорежиме или 2) сравнить группу больных, получавших ХТ в комбинации с трастузумабом, с больными, получавшими только ХТ теми же препаратами в тех же дозах. При этом необходимо найти симптомокомплекс микроскопических признаков, который отсутствует при патоморфозе опухолей у больных, лечившихся без трастузумаба.

Как проявляется патоморфоз опухолевой ткани у больных, получавших традиционную ХТ в сочетании с трастузумабом? Прежде всего, это может быть полный патоморфоз, при котором в узле не определяются опухолевые клетки, а обнаруживаются только кальцификаты, выраженный ангиоматоз и фиброз. Чрезвычайно характерно появление ксантомных клеток, хотя традиционными методами иногда трудно определить, являются ли эти клетки опухолевыми элементами с резкими дистрофическими изменениями.

Следует особо отметить, что дистрофические изменения, возникающие в результате лечения, во многих случаях были и до его начала (дистрофия цитоплазмы, вакуоли в ядрах, многоядерные клетки). Однако при лечении эти признаки усиливаются (особенно вакуолизация — ксантоматизация).

Следует подчеркнуть изменения во внутрипротоковом компоненте (рис. 2). Считается, что опухолевые клетки внутри протоков не подвергаются влиянию лечения, однако на нашем материале четко можно видеть патоморфоз разной степени выраженности, причем степень изменений — ксантоматизации и лизиса — уменьшалась от центра протока к периферии. В отдельных полях зрения отмечалось полное выполнение просвета кальцификатами, хотя в этих случаях судить о характере предшествующих структур было не всегда легко.



**Рисунок 1. Полный патоморфоз после применения трастузумаба в монорежиме (окраска гематоксилином и эозином).**

**А.** Опухоль молочной железы в биопсии до начала лечения (× 200). **Б.** Полный патоморфоз — склероз и лимфоидные инфильтраты — в послеоперационном материале (× 100).

Самыми ранними микроскопическими признаками изменений опухолевых клеток в процессе лечения были зернистая дистрофия и вакуолизация цитоплазмы (рис. 3). При этом одновременно возникал комплекс дистрофических изменений в ядре: пикноз и полиморфизм. Однако изменения в цитоплазме явно опережали таковые в ядре: встречались клетки с сохраненной морфологией при полном лизисе цитоплазмы (иногда при этом сохранялась мембрана). Следующим этапом был полный лизис групп клеток с формированием «тающих» некрозов. Число митозов при послеоперационном исследовании по сравнению с исследованием дооперационного биопсийного материала иногда увеличивается.

В отдельных случаях мы наблюдали формирование симпластов с эозинофильной цитоплазмой и с вакуолизацией и пикнотизацией ядер.

Из редких проявлений патоморфоза следует отметить следующие.

У одной пациентки после лечения наступило интенсивное ослизнение опухоли с формированием структур коллоидного рака. Причем этот феномен отмечался только в инвазивном компоненте опухоли. Хотя в единичных внутрипротоковых структурах наблюдалась резкая дистрофия опухолевых клеток в виде ксантомного преобразования, внутрипротоковый компонент и дольки со структурами неинвазивного рака были почти нетронуты и характеризовались слабыми дистрофическими изменениями. В целом патоморфоз был расценен как изменение первой степени.

К своеобразным проявлениям лечения трастузумабом относится периканаликулярный отек. В окружающих неопухолевых структурах можно было видеть такие изменения, как вакуолизация цитоплазмы клеток нормальных долек молочной железы и слабо выраженная дистрофия в дольках со структурами неинвазивного рака.

По частоте разные степени патоморфоза в группе больных, получавших трастузумаб, были распределены следующим образом. Патоморфоз первой степени отме-

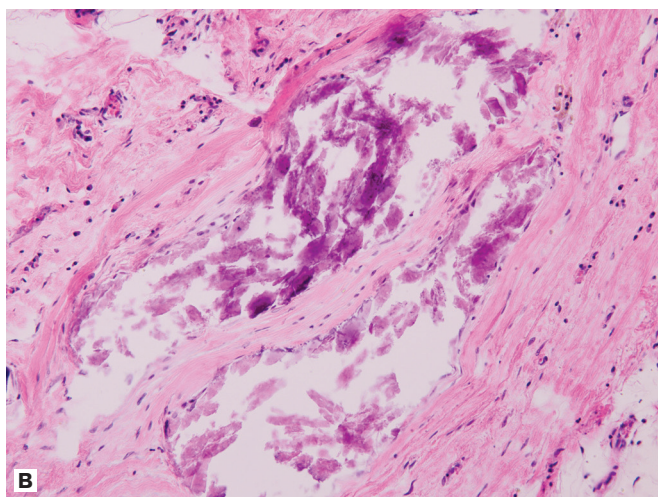
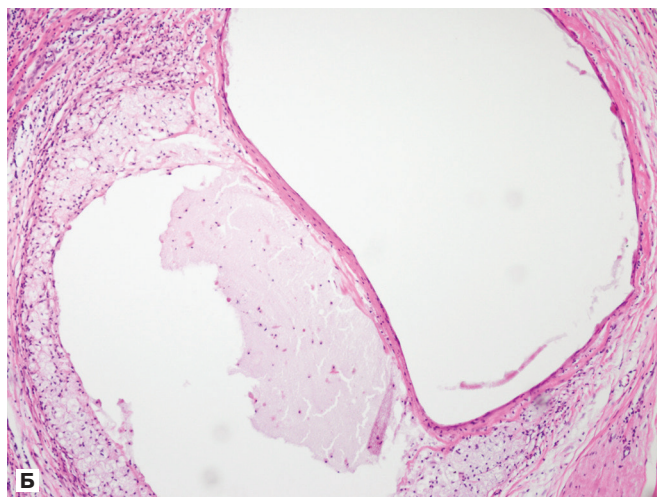
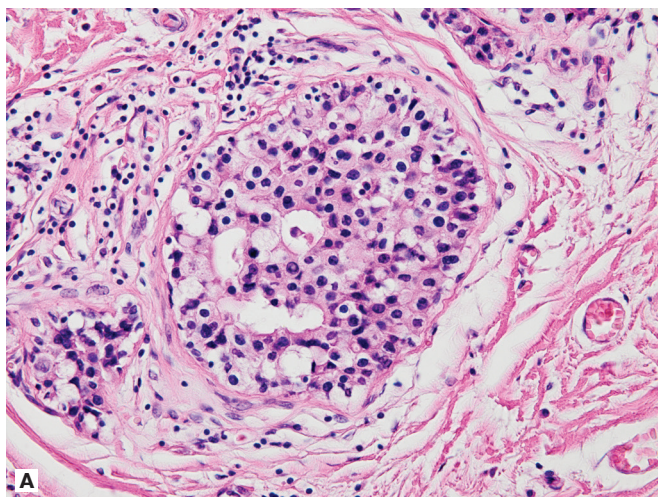
чался у 23% больных, второй степени — у 15%, третьей степени — у 11%, четвертой степени — у 45%. Степени патоморфоза в первичном и метастатических очагах в основном совпадали, однако в отдельных случаях они существенно отличались. Более того, у ряда больных в пределах одной группы лимфатических узлов можно было видеть разную, диаметрально противоположную степень выраженности патоморфоза.

В контрольной группе, не получавшей трастузумаба, патоморфоз первой, второй, третьей и четвертой степени определялся в 20, 33, 6 и 40% случаев соответственно.

Принципиальных различий степени или формы патоморфоза между двумя исследуемыми группами не выявлено.

Для оценки роли степени патоморфоза в прогнозе и в особенностях клинического течения заболевания была проанализирована связь патоморфоза как в первичном узле, так и в лимфатических узлах с прогностическими параметрами. Анализ материала показал, что самостоятельное значение степени патоморфоза при РМЖ невелико. Разброс результатов лечения в группах с патоморфозом разной степени весьма широк. Встречаются самые разнообразные сочетания, например благоприятный прогноз в группе больных со слабо выраженным патоморфозом, которые пережили пятилетний период (рис. 4, А). У 7 больных с полным патоморфозом (рис. 4, Б) возврат болезни в той или иной форме наступил сразу или в течение года после окончания лечения. При этом сравнивались больные с одной и той же стадией заболевания. Больные с полным патоморфозом жили 2 и 4 года (4 больные), а также 5 лет (одна больная). Больные с первой степенью патоморфоза жили 2, 3 и 4 года, со второй степенью — 1, 2, 3, 4 года и 5 и 6 лет, больные с третьей степенью — 4 года с метастазами. Безусловно, были больные, у которых прогноз положительно коррелировал со вторичными изменениями в опухолевой ткани.

Особого внимания заслуживает связь вторичных посттерапевтических изменений в опухоли с рецепторным статусом опухолевых клеток.



**Рисунок 2. Результат действия неоадьювантной терапии на внутрипротоковый компонент РМЖ (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 60$ ).**

**А.** До лечения: видны структуры внутрипротокового рака. **Б.** После неоадьювантной терапии: некроз и ксантоматоз в просвете протоков. **В.** Массивные отложения солей кальция в просвете протоков.

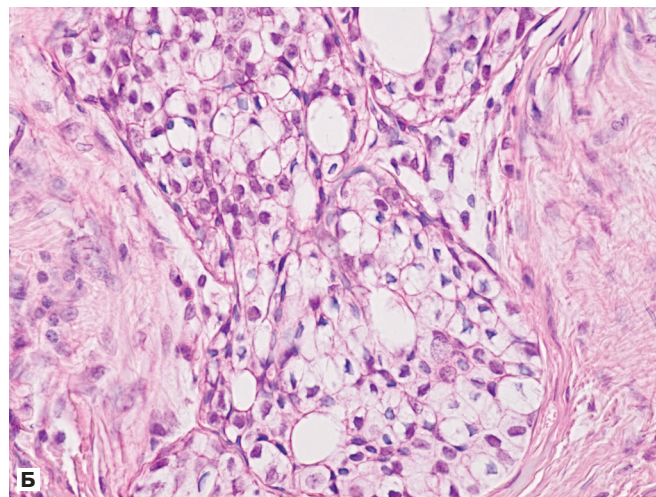
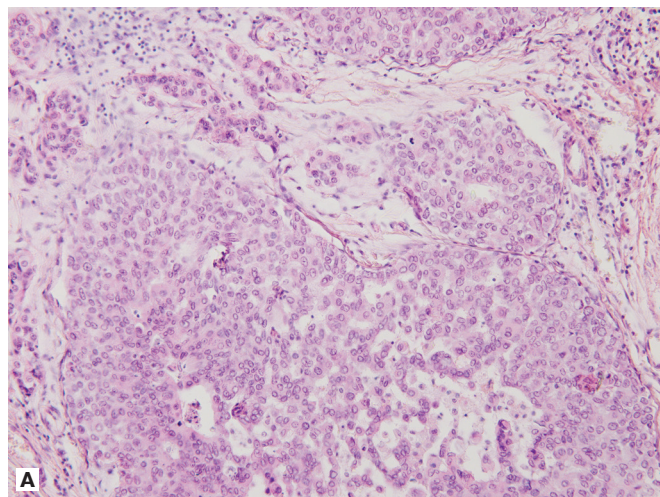
В группе больных с Her2/neu-положительными опухолями прослеживается закономерность, которая, безусловно, нуждается в дальнейшем уточнении. Однако уже сейчас можно заметить, что у всех больных, в опухолевой ткани которых обнаруживались признаки выраженного терапевтического патоморфоза, клетки не экспрессировали рецепторы ни одного из СПГ (иммунофенотип ЭР–, ПР–). В этот иммунофенотип изредка попадали больные и с менее выраженным патоморфозом, но тенденция связи двойного отрицательного фенотипа и полного терапевтического патоморфоза представляется очень четкой.

В группе больных, не получавших трастузумаба (т. е. с Her2/neu-отрицательными клетками), подобная закономерность не отмечается. В данной группе есть пациенты с полным патоморфозом при двойном положительном фенотипе (ЭР+, ПР+). Однако эта группа малочисленна, и вопрос требует дальнейшего изучения репрезентативных групп.

Следует отметить еще одну интересную особенность. У больных с полным (четвертой степени) патоморфозом рецидивы наступали не реже, чем в группах со слабовыраженным патоморфозом, тем не менее эти пациенты с рецидивами часто жили несколько лет, как и другие больные без рецидивов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов (например, связи степени патоморфоза с особенностями экспрессии рецепторов СПГ) показывает, что они во многом идентичны результатам других исследований. У больных с иммунофенотипом ЭР–, ПР–, по данным всех авторов, чаще достигается полный патоморфоз [7; 8]. Следует заметить, что при трактовке результатов исследования необходимо уточнять, какими параметрами пользовались авторы при суждении о степени: изменениями только в основном узле или везде, включая лимфатические узлы. Причем есть мнение, что внутрипротоковый компонент



**Рисунок 3. Ранние признаки патоморфоза при применении трастузумаба в монорежиме (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ).**

**А.** РМЖ до начала лечения. **Б.** Дистрофические изменения в цитоплазме клеток РМЖ после курса лечения трастузумабом.

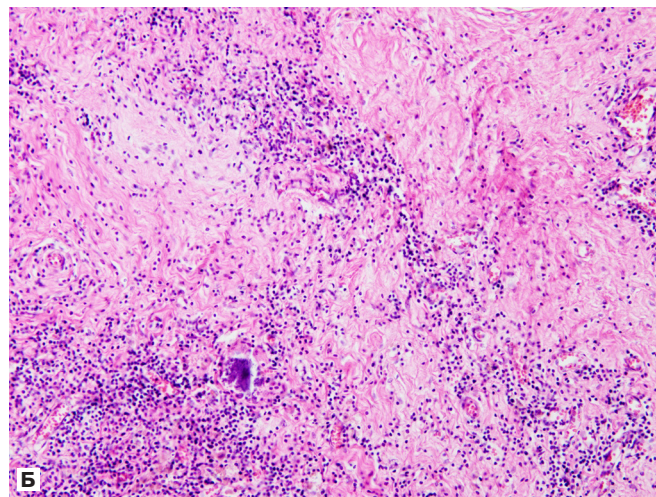
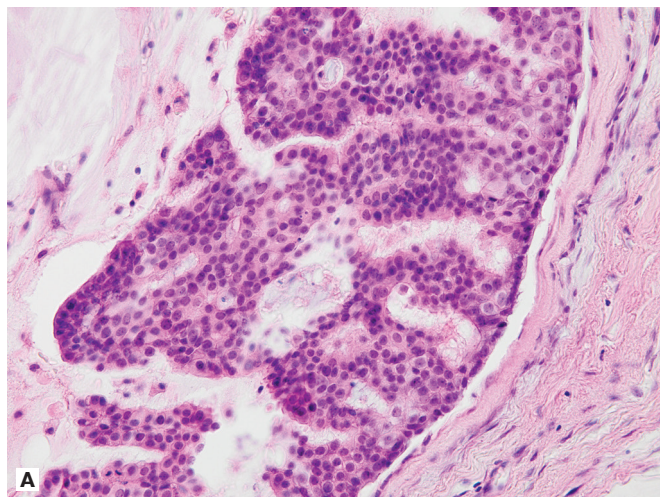
при определении степени патоморфоза не должен учитываться.

Возможность подавления роста внутрипротокового компонента рака под влиянием таргетной терапии подтверждается как нами, так и другими авторами [9]. Они убедительно доказали такую возможность, сопоставляя находки core-биопсии с выраженным внутрипротоковым распространением рака с полной кальцификацией протоков в послеоперационном препарате.

Это дает основание подвергнуть сомнению распространенное у клиницистов мнение о нецелесообразности назначения трастузумаба больным РМЖ с преобладающим внутрипротоковым компонентом.

Вопрос о влиянии таргетных препаратов на некоторые структуры раковой клетки остается открытым. Отдельные наши находки, свидетельствующие о преоб-

ладании изменений в цитоплазме опухолевых клеток при лечении трастузумабом, пока не могут быть обобщены, тем более что в литературе таких сведений практически нет. Зато имеются данные о том, что у больных РМЖ, леченных трастузумабом, полный патоморфоз возникает чаще, чем у больных, не получавших трастузумаба [9]. Это предположение нуждается в проверке на более репрезентативном материале, хотя в отдельных наших наблюдениях в силу особенностей клинического течения роль трастузумаба оказалась достаточно выраженной. Так, больная В., 53 лет, которая получила в неоадьювантном режиме ХТ вместе с трастузумабом, продолжала лечение в адьювантном режиме без трастузумаба. При этом развились метастазы, клинически рефрактерные к ХТ, однако повторное введение в курс лечения трастузумаба дало быстрый положительный эффект, который



**Рисунок 4. Отсутствие параллелизма между прогнозом болезни и степенью лекарственного патоморфоза (окраска гематоксилином и эозином).**

**А.** Минимально выраженные посттерапевтические изменения ( $\times 200$ ). **Б.** Полное исчезновение опухолевой паренхимы ( $\times 120$ ).

легко документировался на рентгеновских снимках костей. К сожалению, морфологический субстрат в данном случае не был получен.

В нашей работе анализ структурных изменений проводился с использованием традиционных методов исследования, которые могут не всегда адекватно отражать изменения в клетках после таргетной терапии. Повидимому, причины успешного или безуспешного лечения трастузумабом в дальнейшем должны быть уточнены как на большом и репрезентативном материале, так и путем применения методов, вскрывающих более тонкие механизмы функционирования опухолевых клеток.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lim B., Cream L. V., Harvey H. A. Update on clinical trials: genetic targets in breast cancer // *Adv Exp Med Biol.* — 2013. — Vol. 779. — P. 35—54.
2. Vu T., Claret F. X. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer // *Front Oncol.* — 2012. — Vol. 2. — P. 1—6.
3. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / Allred D. C., Harvey J. V., Berardo M., Clark G. M. // *Mod Pathol.* — 1998. — Vol. 11. — P. 155—168.
4. Лавникова Г. А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли (методические рекомендации). — М., 1979. — 13 с.
5. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy / Tanioka M., Shimizu C., Yonemori K., Yoshimura K., Tamura K., Kouno T., Ando M., Katsumata N., Tsuda H., Kinoshita T., Fujiwara Y. // *Br J Cancer.* — 2010. — Vol. 103. — P. 297—302.
6. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks / Green M. C., Buzdar A. U., Smith T., Ibrahim N. K., Valero V., Rosales M. F., Cristofanilli M., Booser D. J., Pusztai L., Rivera E., Theriault R. L., Carter C., Frye D., Hunt K. K., Symmans W. F., Strom E. A., Sahin A. A., Sikov W., Hortobagyi G. N. // *J Clin Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 25. — P. 5983—5992.
7. Morphologic features do not influence response to trastuzumab-containing neoadjuvant chemotherapy in her2-positive breast cancer / Li X., Kanbour-Shakir A., Dabbs D. J., Bhargava R. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* — 2013. — Vol. 21, N 5. — P. 420—425.
8. Pre-treatment hormonal receptor status and Ki67 index predict pathologic complete response to neoadjuvant trastuzumab/taxanes but not disease-free survival in HER2-positive breast cancer patients / Zhang G. C., Qian X. K., Guo Z. B., Ren C. Y., Yao M., Li X. R., Wang K., Zu Zhang G. C., Qian X. K., Guo Z. B., Ren C. Y., Yao M., Li X. R., Wang K., Zu A. // *Med Oncol.* — 2012. — Vol. 29, N 5. — P. 3222—3231.
9. Gunia S. R., Patel M. S., Mamounas E. P. Pathologic complete response of her-2-neu-positive invasive ductal carcinoma and ductal carcinoma in situ following neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a case report and review of literature [Электронный ресурс] // *Case Rep Surg.* — 2012. — Vol. 2012. — Article ID 454273. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350088>

Поступила 03.04.2013

*Apollon Irodionovich Karseladze<sup>1</sup>, Kamala Rufatovna Zeinalova<sup>2</sup>,  
Dmitriy Apollonovich Karseladze<sup>3</sup>*

## **ASSESSMENT OF BREAST CANCER RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY WITH TRASTUZUMAB (CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS)**

<sup>1</sup> MD, PhD, DSc, Professor, Head, Human Tumor Pathology Department, Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>2</sup> MD, PhD, Oncologist, Chemotherapy and Multimodality Treatment Department,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

<sup>3</sup> MD, PhD, Junior Researcher, Department of Breast Surgery, Clinical Oncology Research Institute,  
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Karseladze Apollon Irodionovich, Human Tumor Pathology Department,  
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;  
e-mail: vacutuchuni@mail.ru

The paper analyzes assessment of pathomorphosis in 30 breast cancer patients receiving neoadjuvant trastuzumab-containing therapy. Unlike patients receiving chemotherapy alone, these patients presented with no specific microscopic signs of therapeutic pathomorphosis. In biopsies from patients in a small (n = 10) group receiving trastuzumab alone for a certain period of time early signs of dystrophic changes localized mainly in tumor cell cytoplasm and membrane and to a smaller degree in nuclei. Treatment with trastuzumab alone may induce grade 4 pathomorphosis. Contrary to the opinion that intraductal cancer does not respond to trastuzumab, we often found marked secondary changes and even calcification in the intraductal component. In the trastuzumab group degree of therapeutic pathomorphosis depended on expression of steroid hormone receptors. The pathomorphosis was maximal in tumors not expressing estrogen or progesterone receptors.

**Key words:** breast cancer, target therapy, trastuzumab, therapeutic pathomorphosis, intraductal cancer.