

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.А. Лазарева, М.В. Павлов, И.С. Шумская, Е.Г. Овчинникова,
О.Е. Ильинская, А.Г. Орлова, Н.М. Шахова, А.В. Масленникова**

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики

Цель работы. Анализ эффективности неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) больных раком молочной железы, получавших лечение на базе Нижегородского областного онкологического диспансера в 2010–2015 гг.

Материалы и методы. На основании изучения операционного материала оценивалась степень опухолевого патоморфоза и анализировалась его зависимость от основных параметров, характеризующих новообразование молочной железы и оказывающих влияние на прогноз заболевания.

Результаты. Была выявлена статистическая зависимость степени лечебного патоморфоза от схемы проводимой полихимиотерапии (ПХТ), последовательное применение препаратов антрациклинового и таксанового ряда наиболее эффективно по сравнению с использованием антрациклинсодержащих схем. Статистически значимых различий степени лечебного патоморфоза в зависимости от возраста, стадии заболевания, количества курсов НАПХТ, а также иммунофенотипа опухоли выявлено не было.

Заключение. Проведенное исследование показало, что в целом результаты НАПХТ, проводимой в Нижегородском областном онкологическом диспансере, соответствуют результатам, которые приводятся в российской и мировой литературе. Целесообразно развивать методы неинвазивного мониторинга для прогноза эффективности лечения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, прогноз.

THE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER

**M.A. Lazareva, M.V. Pavlov, I.S. Shumskaya, E.G. Ovchinnikova,
O.E. Ilyinskaya, A.G. Orlova, N.M. Shakhova, A.V. Maslennikova**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Chair of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Radiology

Objective of the study is the analysis of the effectiveness of neoadjuvant palliative chemotherapy of patients with breast cancer who had undergone treatment at Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary for the period from 2010 to 2015.

Materials and Methods. Based on the study of surgical specimens grade of tumor pathomorphosis and its dependence on the basic parameters, which characterize breast neoplasm and affect the prognosis of the disease, were evaluated.

Results. A statistically significant relationship between the grade of therapeutic pathomorphosis and the regimen of palliative chemotherapy performed was identified, it was revealed that consistent application of anthracycline — and taxane-based agents is the most efficient regimen as compared to the use of anthracycline-containing chemotherapy. The differences observed in the grades of therapeutic pathomorphosis, depending on age, stage of the disease, number of cycles of neoadjuvant palliative chemotherapy as well as on the immunophenotype of the tumor were not statistically significant.

Conclusion. The study has shown that in general the results of neoadjuvant palliative chemotherapy, performed in Nizhny Novgorod Regional Oncologic Dispensary, comply with the outcomes reported in Russian and world literature. It is feasible to develop the methods of non-invasive monitoring in order to predict the effectiveness of the treatment of breast cancer.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, prognosis.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в России и в мире [1]. В Нижегородской области в 2015 году был вновь выявлен 1631 случай рака молочной железы; прирост заболеваемости за пять лет составил 202 случая. Данные показатели свидетельствуют, что заболевание было и остается одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии.

Ранее РМЖ рассматривался как последовательный «центробежный» процесс, при котором распространение заболевания происходит поэтапно: от первичной опухоли — в регионарные лимфатические узлы, а затем в другие органы и ткани. «Смена парадигмы» произошла в 80-е годы прошлого века, после того как В. Fisher предложил системную модель развития данного заболевания [2]. В соответствии с этой моделью РМЖ уже на этапе клинической манифестации должен рассматриваться как генерализованный процесс [3]. Это стало основанием для существенного повышения роли системного воздействия (химиотерапия, гормонотерапия) в его лечении. Именно их использование позволило принципиально изменить конечные результаты лечения и улучшить показатели общей и безрецидивной выживаемости [4]. Системное воздействие при раннем раке молочной железы наиболее часто используется в варианте адьювантной терапии, которая назначается после оперативного вмешательства на основании данных патоморфологического, иммуногистохимического, а в некоторых случаях и генетического исследования удаленной опухоли [5–6].

Неoadьювантная химиотерапия изначально рассматривалась как метод уменьшения размера местнораспространенных опухолей перед оперативным вмешательством [7–9], однако в настоящее время показания к ее применению существенно расширились [10, 11]. Согласно рекомендациям ESMO и ASCO, неoadьювантная (индукционная) терапия является предпочтительной опцией во всех случаях, когда диагностируются большие по размеру (условно операбельные) опухоли, вовлечение в процесс регионарных лимфатических узлов, отечно-инфильтративная форма рака (стадии

ПВ–IIIС) [12, 13]. Кроме того, проведение неoadьювантного лечения представляется целесообразным с целью выполнения органосохраняющей операции при опухолях более 2 см в диаметре, а также для снижения пролиферативной активности опухоли и планирования дальнейшей адьювантной терапии при HER2-позитивных и трижды негативных опухолях [14]. Ответ опухоли на неoadьювантную химиотерапию рассматривается в настоящее время как суррогатный биомаркер, который позволяет прогнозировать течение и исход заболевания. Наилучшим предиктором эффективности лечения, влияющим на общую и безрецидивную выживаемость, является полный ответ опухоли (pCR), определяемый как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в молочной железе и регионарных лимфатических узлах [15, 16]. К сожалению, полного ответа на лечение удается добиться далеко не во всех случаях. По данным разных авторов, этот результат достигается не более чем у 13–33% больных (в зависимости от степени злокачественности, иммунофенотипа опухоли и схем противоопухолевой терапии) [7, 12, 17]. Более того, у части больных предоперационная химиотерапия вообще не оказывает противоопухолевого эффекта, о чем свидетельствует отсутствие признаков лечебного патоморфоза [18–20].

Таким образом, исследование иммунофенотипа злокачественных новообразований молочной железы позволило выделить группу больных, применение неoadьювантного лечения у которых обосновано и целесообразно [13, 14, 16]. С другой стороны, в случае отсутствия чувствительности новообразования к химиотерапии встает проблема отсрочки оперативного вмешательства, развития токсических эффектов и высокой стоимости неэффективного, по сути, лечения [10]. С этой точки зрения, крайне актуальным является анализ зависимости ответа опухоли от параметров, характеризующих заболевание и оказывающих влияние на его прогноз.

Целью настоящего исследования было изучение результатов неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) больных раком молочной железы и анализ предикторов недостаточной эффективности лечения.

Материалы и методы. Анализ эффективности предоперационной химиотерапии у пациенток с РМЖ, получавших лечение в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 2010 по 2015 г., проведен по данным амбулаторных карт и карт стационарного больного. 187 пациенток получили неоадьювантную полихимиотерапию и последующее оперативное лечение по поводу рака молочной железы II–IV стадии. В анализ результатов лечения были включены 144 пациентки, у 43 отсутствовали те или иные данные о иммунофенотипе опухоли, схеме НАПХТ или степени лечебного патоморфоза.

Возраст пациенток составил от 28 до 79 лет. У всех пациенток диагноз был подтвержден гистологически; было проведено иммуногистохимическое исследование рецепторного статуса опухоли (определение рецепторов эстрогена, прогестерона, Her-2neo и Ki-67). Иммунофенотип (рецепторный статус) злокачественных новообразований молочной железы оценивался в соответствии с [21]. Оценка распространенности РМЖ проводилась в соответствии с классификацией TNM UICC 2009 г. (седьмая редакция). Общее состояние пациенток оценивалось по шкале ECOG [22].

Схема НАПХТ назначалась в зависимости от распространенности процесса, иммунофенотипа опухоли, а также наличия сопутствующей патологии. Всем пациенткам после окончания НАПХТ выполнялась радикальная мастэктомия с лимфаденэктомией. На основании изучения операционного материала оценивался ответ опухоли (степень лечебного патоморфоза) на химиотерапевтическое воздействие, который определяли по Miller [23]. В рамках работы была изучена зависимость ответа опухоли от возраста, стадии заболевания, состояния регионарных лимфатических узлов, иммунофенотипа опухоли, схемы и количества курсов ПХТ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы «CalculationfortheChi-SquareTest» [24]. Для оценки зависимости ответа опухоли от указанных параметров использовался критерий χ^2 . В качестве статистически значимого порогового уровня было принято значение $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение. При клиническом анализе изучаемой группы установлено, что по возрасту преобладали пациентки шестой и седьмой декады жизни (90 пациенток, 62,5%). ПА стадия опухолевого процесса была выявлена у 8 (5,7%), ПВ — у 24 (16,1%), ПША — у 26 (18,2%), ПШВ — у 51 (35,4%), ПШС — у 16 (11,2%), IV — у 19 (13,3%) больных. Люминальный А тип был выявлен у 37 (25,7%) пациенток, люминальный В, HER2 негативный — у 32 (22,2%); люминальный В, HER2 позитивный — у 15 (10,4%); HER2 позитивный — у 26 (18,1%); тройной негативный — у 34 (23,6%) больных. Сведения о параметрах, характеризующих новообразование молочной железы и оказывающих влияние на прогноз заболевания, представлены в табл. 1.

Пациенткам назначались схемы химиотерапии на основе антрациклиновых препаратов — 80 (55,6%) больных; содержащие антрациклины и препараты таксанового ряда — 57 (39,6%) больных; схемы на основе препаратов таксанового ряда — 5 (3,5%) больных. Двум пациенткам (1,4%) с HER2 позитивным раком проводилось лечение герцептином в монорежиме.

Первая степень лечебного патоморфоза (малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа) была выявлена у 24 (16,7%) пациенток; вторая степень (незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность остается высокой) — у 26 (18,1%) пациенток; третья степень (сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь) — у 42 (29,2%); четвертая степень (выраженное исчезновение инвазивных клеток, определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток) — у 29 (20,14%); пятая степень (нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли) — у 23 (16,0%). Количество полных ответов со стороны первичной опухоли составило 16%, а полных ответов со стороны опухоли и метастазов в лимфатические узлы — 10,4% (рис. 1). Эти показатели в целом соответствуют данным, представленным по результатам метаанализа [16] — 18% полных ответов со стороны первичной опухоли и 13% полных ответов со стороны первичной опухоли и регионарных метастазов.

Была изучена зависимость ответа опухоли от стадии заболевания, схемы и количества курсов НАПХТ, а также молекулярно-генетических особенностей новообразования (табл. 2). Распространенность опухолевого процесса не оказала влияния на степень лечебного патоморфоза ($\chi^2=28,63$; $p=0,095$), хотя отмечалась тенденция к повышению количества полных ответов при менее распространенном опухолевом процессе (от 15,8% при IV стадии до 25,0% при IIА стадии заболевания). Также не было выявлено зависимости исходов лечения от возраста пациенток ($\chi^2=9,44$; $p=0,67$).

Опухоли, обладающие наиболее агрессивным иммунофенотипом (тройной негативный и HER2 позитивный), в целом лучше отвечали на химиотерапию, хотя статистически значимой зависимости опухолевого патоморфоза от данного параметра выявлено не было ($\chi^2=19,71$; $p=0,23$). Количество полных ответов в случае тройного негативного рака составило 20,6%, в случае HER2 позитивного — 23,1%. Внутри HER2 позитивной популяции пациенток количество полных ответов было наибольшим в случае гормон-негативного рака по сравнению с гормон-позитивными опухолями. Наименьшая частота полных ответов наблюдалась в подгруппе люминального В HER2 позитивного рака (6,7%), что также соответствует литературным данным [16]. К сожалению, малое число пациенток, получавших таргетную терапию герцептином, не позволило оценить его эффективность в режиме неoadьювантного лечения, хотя использование данного препарата в настоящее время становится стандартом и позволяет достичь существенного повышения числа полных ответов в соответствующей группе больных [25].

Влияние схемы химиотерапии на ответ опухоли было проанализировано у пациенток, получавших препараты антрациклинового ряда (80 больных), и у пациенток, последовательно получавших препараты антрациклинового и таксанового ряда (59 больных). Две пациентки, получавшие герцептин, и пять пациенток, получавших в неoadьювантном режиме только препараты таксанового ряда, не были включены в анализ. Полученные результаты демонстрируют преимущество последовательного использования препаратов антрациклинового,

Таблица 1

Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр		Число пациенток*
Возраст	< 40	21 (14,6%)
	41–50	33 (22,9%)
	51–60	49 (34,0%)
	> 61	41 (28,5%)
Стадия	IIa	8 (5,7%)
	IIb	24 (16,1%)
	IIIa	26 (18,2%)
	IIIb	51 (35,4%)
	IIIc	16 (11,2%)
	IV	19 (13,3%)
Состояние регионарных лимфатических узлов	Нет метастазов	59 (41,0%)
	Есть метастазы	85 (59,0%)
Имунофенотип	Люминальный А	37 (25,7%)
	Люминальный В, HER2негат.	32 (22,2%)
	Люминальный В, HER2позит.	15 (10,4%)
	HER2непозитивный	26 (18,1%)
	Тройной негативный	34 (23,6%)
Схема ПХТ	Содержащие антрациклины	80 (55,5%)
	Содержащие антрациклины и препараты таксанового ряда	57 (39,6%)
	Содержащие препараты таксанового ряда	5 (3,5%)
	Герцептин	2 (1,4%)
Кол-во курсов	4–5	54 (37,5%)
	6 и более	90 (62,5%)

* В скобках указаны данные в процентах от общего числа пациенток.

а затем препаратов таксанового ряда (28,1% полных ответов) по сравнению с использованием антрациклин-содержащих схем (7,5% полных ответов), зависимость является статистически значимой ($\chi^2=14,22$; $p=0,007$).

Изучение влияния количества курсов предоперационной ПХТ показало, что при проведении 6 и более циклов химиотерапии появляется

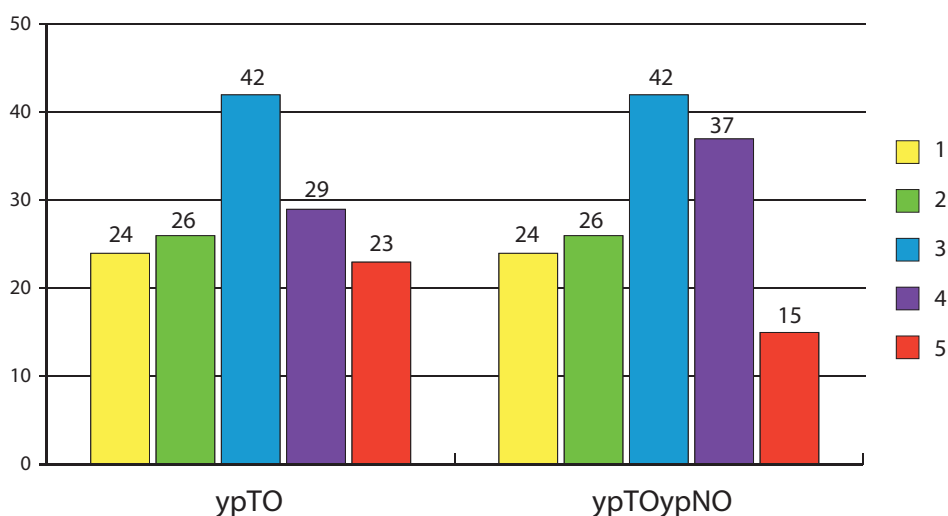


Рис.1. Данные о лечебном патоморфозе опухоли. 1, 2, 3, 4, 5 — степень лечебного патоморфоза. урТО — первичная опухоль. урТОурНО — первичная опухоль и регионарные метастазы. Данные представлены в абсолютных значениях.

тенденция к увеличению числа полных ответов до 18,9% по сравнению с 11,1% после 4–5 курсов ($\chi^2 = 6,83$; $p = 0,15$).

Неoadьювантная химиотерапия в настоящее время все более широко используется у пациенток как с ранними, так и с распространенными новообразованиями молочной железы [13, 14]. Ее основными клиническими преимуществами являются возможность проведения органосохраняющего лечения, одинаковый прогноз для пациенток, получавших химиотерапию в адьювантном и неoadьювантном режиме, а также доказанный факт, что достижение полного патологического ответа ассоциируется с лучшим прогнозом в определенных клинических подгруппах (трижды негативный и HER2 позитивный рак молочной железы).

В нашем исследовании не было продемонстрировано зависимости ответа опухоли на химиотерапевтическое воздействие от таких факторов, характеризующих опухолевый процесс, как возраст пациенток, стадия заболевания, иммунофенотип новообразования. Была выявлена статистически значимая зависимость степени лечебного патоморфоза от схемы лечения — последовательное использование препаратов таксанового ряда и антрациклинов существенно улучшило результаты.

Небольшое число полных ответов опухоли на НАПХТ остро ставит вопрос необходимости разработки критериев индивидуальной чувствительности рака молочной железы к лекар-

ственному воздействию. В настоящее время для предсказания ответа РМЖ на НАПХТ используется определение генетического профиля опухоли [26, 27]. Оно дает исключительно важную информацию, позволяющую индивидуализировать лечение путем подбора препаратов, оптимальных для данной пациентки. Основным недостатком является высокая стоимость и невозможность абсолютно точно предсказать ответ опухоли у конкретной пациентки, даже если имеются соответствующие мутации.

Кроме того, для предсказания ответа РМЖ на лекарственное лечение используются методы метаболической визуализации, к которым, в частности, относится позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Некоторые исследования показали, что достижение метаболического ответа, по данным ПЭТ, через 2 недели после начала терапии РМЖ может коррелировать с полным патологоанатомическим ответом [28]. Важную роль в оценке ответа опухолевой ткани могут играть современные методики ультразвукового исследования [29–31].

В последние годы для оценки изменений биологической активности опухолевого процесса на фоне проводимого лечения активно развиваются оптические методы, такие как оптическая диффузионная спектроскопия и оптическая диффузионная томография. Эти методы позволяют неинвазивно в режиме реального времени оценить кислородный статус опухоли, который рассматривается в настоящее время как один

из ключевых факторов, определяющих прогноз заболевания и эффективность лечебных воздействий. В настоящее время показано, что данные о динамике кислородного статуса злокачественных новообразований молочной железы на фоне ПХТ, изученные с использованием «оптической маммографии», могут быть использованы в качестве предикторов эффективности лечения [32–34]. Дополнительная привлекательность этих технологий связана с их относительной

дешевизной и возможностью повторных мониторинговых применений.

В перспективе подход с использованием оптических методов, гибридных технологий (оптоакустическая томография [35]) и комплементарного применения оптических и ультразвуковых методов может быть использован не только для прогноза ПХТ, но и эффективности ангиогенеза при пластическо-реконструктивных вмешательствах при РМЖ [36].

Таблица 2

Показатели патоморфологического ответа опухоли

Параметры, характеризующие опухолевый процесс и лечение	Патоморфологический ответ опухоли					Всего	χ^2 ; P-value
	1	2	3	4	5		
Возраст							
< 40	3 (14,3%)	5 (23,8%)	5 (23,8%)	4 (19,0%)	4 (19,0%)	21	9,44; 0,67
41—50	3 (9,1%)	6 (18,2%)	12 (36,4%)	6 (18,2%)	6 (18,2%)	33	
51—60	7 (14,3%)	7 (14,3%)	18 (36,7%)	11 (22,4%)	6 (12,2%)	49	
> 61	11 (26,8%)	8 (19,5%)	7 (17,1%)	8 (19,5%)	7 (17,1%)	41	
Стадия							
Па	1 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	8	28,63; 0,09
Пб	2 (8,3%)	4 (16,7%)	7 (29,2%)	7 (29,2%)	4 (16,7%)	24	
Ша	5 (19,2%)	6 (23,1%)	8 (30,8%)	1 (3,8%)	6(23,1%)	26	
Шб	5 (9,8%)	10 (19,6%)	13 (25,5%)	16 (31,4%)	7 (13,7%)	51	
Шс	6 (37,5%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	16	
IV	5 (26,3%)	1 (5,3%)	9 (47,4%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	19	
Иммунофенотип							
Люминальный А	8 (21,6%)	6 (16,2%)	13 (35,1%)	5 (13,5%)	5 (13,5%)	37	19,71; 0,23
Люминальный В, HER2негат.	5 (15,6%)	2 (6,3%)	9 (28,1%)	12 (37,5%)	4 (12,5%)	32	
Люминальный В, HER2позит.	2 (13,3%)	4 (26,7%)	7 (46,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	15	
HER2позитивный	4 (15,4%)	4(15,4%)	6 (23,1%)	6 (23,1%)	6 (23,1%)	26	
Тройной негативный	5 (14,7%)	10 (29,4%)	7 (20,6%)	5 (14,7%)	7 (20,6%)	34	
Схема ПХТ							
Содержащие антрациклины	18 (22,5%)	14 (17,5%)	24 (30,0%)	18 (22,5%)	6 (7,5%)	80	14,22; 0,007
Содержащие антрациклины и препараты таксанового ряда	4 (7,0%)	9 (15,8%)	18 (31,6%)	10 (17,5%)	16 (28,1%)	57	
Кол-во курсов							
4–5	12 (22,2%)	13 (24,1%)	16 (29,6%)	7 (13,0%)	6 (11,1%)	54	6,83; 0,15
6 и более	12 (13,3%)	13 (14,4%)	26 (28,9%)	22 (24,4%)	17 (18,9%)	90	
Всего	24	26	42	29	23	144	

Заключение. Проведенное исследование показало, что в целом результаты НАПХТ, проводимой в Нижегородском областном онкологическом диспансере, соответствуют результатам, которые приводятся в российской и мировой литературе. Дальнейшая работа предполагает анализ показателей бессобытийной и общей выживаемости пациенток и их сопо-

ставление с показателями ответа опухоли с целью оценки его влияния на прогноз заболевания. Поиск молекулярно-генетических маркеров и новые подходы к оценке метаболического статуса опухоли с использованием оптических и гибридных технологий визуализации позволят реализовать индивидуальный подход к лечению рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / МНИО им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России М. — 2015; 236.
2. *Fisher B.* Laboratory and clinical research in breast cancer: A personal adventure. The David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res.* — 1980; 40:3863–3874.
3. *Broadwater J.* Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity. *Annals of Surgery.* — 1991;213(2):126–129.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* — 2012; 379(9814):432–444.
5. *Переводчикова Н.И.* Адьювантная терапия рака молочной железы // *Маммология.* — 2005;1:53–56.
6. *Anatra J., Makower D.* Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med.* — 2015;13:195.
7. *Waljee J.F.* Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *Surg.Clin. N. Am.* — 2007; 2:399–415.
8. *Личиницер М.Р.* Современные возможности и проблемы неoadьювантной лекарственной терапии при местнораспространенном раке молочной железы // *Российский онкологический журнал.* — 2001;5:31–34.
9. *Kuerer H.M.* Integration of neoadjuvant chemotherapy and surgery in the treatment of patients with breast carcinoma. *Breast Dis.* — 1998;12:69–81.
10. *Ефетов В.М., Дыленок И.Н.* Следует ли проводить неoadьювантную терапию при узловых формах рака молочной железы II–III стадий и, если следует, то каким методом? // *Вопросы онкологии.* — 2009; 55(3):305–309.
11. *Семглазов В.Ф.* II фаза клинических испытаний неoadьювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией больных раком молочной железы // *Вопросы онкологии.* — 2007; 53(4):400–408.
12. *Imai H.* Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer—present status and open issues. *Breast Cancer.* — 2007; 14(1):81–87.
13. *Cardoso F., Costa A., Norton L. et al.* ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), *Annals of Oncology.* — 2014; 00:1–18.
14. *Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology.* — 2015; 26: 8–30.
15. *Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. 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):1796–804.
16. *Cortazar P., Zhang L. et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* — 2014; 384: 164–72.
17. *Stewart B., Kirihs P.* World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer. — IARC Press — Lion, 2003;188–190.
18. *Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N.* Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer. *AdvExp Med Biol.* — 2007;608:1–22.
19. *Balmativola D., Marchiò C., Maule M. et al.* Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat.* — 2014; 148(3):511–523.
20. *Ono M., Tsuda H., Shimizu C. et al.* *Breast Cancer Res Treat.* — 2012;132(3):793–805.
21. *Петров С.В.* Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань, 2012;4:624.
22. *Oken M.M., Creech R.H., Torney D.C. et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *American Journal of Clinical Oncology.* — 1982;5:649–655.
23. *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.
24. <http://www.quantpsy.org/chisq/chisq.htm>

25. *Hamy-Petit A.-S., Belin L., Paquet C.* Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. *British Journal of Cancer*. — 2016; 114:44–52.
26. *Имянитов Е.Н.* Фундаментальная онкология в 2011 году: обзор наиболее интересных открытий. *Практическая онкология*. — 2012; 13(1.):1–8.
27. *Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В.* Значение молекулярных маркеров при выборе неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. — Фарматека, 2013. — № 17 (270).
28. *Angelucci D., Tinari N., Grassadonia A. et al.* Long-term outcome of neoadjuvant systemic therapy for locally advanced breast cancer in routine clinical practice. *J Cancer Res Clin Oncol*. — 2013; 139(2):269–80.
29. *Wen-Hung Kuo, Chiung-Nien Chen, Fon-Jou Hsieh et al.* Vascularity Change and Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *Ultrasound in Medicine & Biology*. — 2008; 34:857–866.
30. *Kumar A., Srivastava V., Singh S. and Shukla R.C.* Color Doppler ultrasonography for treatment response prediction and evaluation in breast cancer. *Future Oncology*. — 2010; 6(8):1265–1278.
31. *Singh G., Kumar P., Parshad R. et al.* Role of color Doppler indices in predicting disease-free survival of breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Radiology*. — 2010; 75:e158–e162.
32. *Масленникова А.В., Голубятников Г.Ю., Орлова А.Г. и др.* Неинвазивный оптический метод оценки кислородного статуса новообразований молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2010. — № 1. — С. 5–10.
33. *Louise Enfield, Gabriel Cantanhede, Michael Douek, et al.* Monitoring the response to neoadjuvant hormone therapy for locally advanced breast cancer using three-dimensional time-resolved optical mammography. *Journal of Biomedical Optics*. — 2013; 18(5):056–012.
34. *Shudong Jiang, Brian W. Pogue, Peter A. Kaufman et al.* Predicting Breast Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy with Diffuse Optical Spectroscopic Tomography prior to Treatment *Clin Cancer Res*. — 2014; 20:6006–6015.
35. *Jathoul A.P., Laufer J., Ogundade O., Treeby B., Cox B., Zhang E., Johnson P., Pizzey A.R., Philip B., Marafioti T., Lythgoe M.F., Pedley R.B., Pule M.A. and Beard P.* Deep in vivo photoacoustic imaging of mammalian tissues using a tyrosinase-based genetic reporter. *Nature Photonics*. — 2015; 9: 239–246.
36. *Nakamiya N., Ueda S., Shigekawa T., Takeuchi H., Sano H., Hirokawa E., Shimada H., Suzuki H., Oda M., Osaki A., Saeki T.* Clinicopathological and prognostic impact of imaging of breast cancer angiogenesis and hypoxia using diffuse optical spectroscopy. *Cancer Sci*. — 2014 Jul; 105(7):833–9.

АВТОРЫ

Лазарева М.А., врач-интерн, ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, e-mail: gorozhanceva.m@gmail.com

Lazareva M.A., intern, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: gorozhanceva.m@gmail.com

Павлов М.В., врач, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер».

Pavlov M.V., M.D, State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary».

Шумская И.С., заведующая отделением, Медицинский центр ООО «Медис».

Shumskaya I.S., Chief of Department, Medical Center of Limited Liability Company (LLC) «Medis».

Овчинникова Е.Г., заведующая отделением, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер».

Ovchinnikova E.G., Chief of Department, State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary».

Ильинская О.Е., заведующая отделением, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер».

Ilyinskaya O.E., Chief of Department, State Budgetary Healthcare Institution of Nizhny Novgorod Region «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary».

Орлова А.Г., старший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН).

Orlova A.G., Senior Research Associate, Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences».

Шахова Н.М., ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН).

Shakhova N.M., Leading Research Associate, Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences».

Масленникова А.В., профессор, ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ.

Maslennikova A.V., Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.