DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-37-45

CC BY 4.0

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ РЕГРЕССА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Михаськова Н. С., Кудайбергенова А. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Надежда Сергеевна Михаськова *iodiosono@mail.ru*

В статье представлен обзор развития подходов к морфологической оценке терапевтического эффекта при раке молочной железы после неоадъювантной терапии. Рассмотрены ранние системы оценки, основанные преимущественно на качественной и полуколичественной характеристиках регрессии опухоли (B. Chevallier и соавт., D.M. Sataloff и соавт., система Miller–Payne). Особое внимание уделено современным методам оценки терапевтического ответа, прежде всего индексу остаточной опухолевой нагрузки. Статья отражает эволюцию подходов от описательных шкал к стандартизированным количественным моделям, позволяющим более объективно оценивать остаточную опухоль и прогноз заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, регресс, клинический регресс, морфологический регресс, оценка регресса, патоморфоз

Для цитирования: Михаськова Н. С., Кудайбергенова А. Г. Эволюция подходов к морфологической оценке регресса рака молочной железы после неоадъювантной химиотерапии. Онкопатология 2026;9(1):37–45. DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-37-45

Evolution of approaches to morphological assessment of breast cancer regression after neoadjuvant chemotherapy

Mikhas'kova N. S., Kudaybergenova A. G.

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Nadezhda Sergeevna Mikhas'kova *iodiosono@mail.ru*

The article presents a review of development of approaches to morphological assessment of therapeutic effect in breast cancer after neoadjuvant therapy. Early evaluation systems based primarily on qualitative and semi-quantitative characteristics of tumor regression (B. Chevallier et al., D.M. Sataloff et al., Miller–Payne system) are discussed. Special attention is paid to modern techniques of assessment of therapeutic response, primarily the residual cancer burden. The article reflects the evolution of approaches from descriptive scales to standardized quantitative models which allow for more objective evaluation of residual tumor and disease prognosis.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, regression, clinical regression, morphological regression, regression assessment, pathomorphosis

For citation: Mikhas'kova N. S., Kudaybergenova A. G. Evolution of approaches to morphological assessment of breast cancer regression after neoadjuvant chemotherapy. Onkopatologiya = Oncopathology 2026;9(1):37–45. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2026-9-1-37-45

ВВЕДЕНИЕ

На возможность морфологической оценки ответа опухоли на проводимое лечение одной из первых обратила внимание отечественная исследовательница Г.А. Лавникова, предложившая в 1979 г. гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли как общий подход к анализу лечебного патоморфоза для различных локализаций.

Г.А. Лавникова в числе первых разработала полуколичественную гистологическую шкалу регресса опухоли [1], а последующие системы оценки рака молочной железы (РМЖ) (B. Chevallier и соавт. [2], D.M. Sataloff и соавт. [3], система Miller–Payne [4] и др.) реализуют концепцию, схожую по сути, но учитывающую специфику данного новообразования.

Развитие неоадъювантной (предоперационной) химиотерапии (НАХТ) стало важным этапом в лечении РМЖ. Изначально ее применяли у пациенток с местно-распространенными и неоперабельными формами заболевания для уменьшения размеров опухолевого узла и достижения резектабельности. Со временем показано, что при сопоставимой выживаемости такой подход позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства: перейти от мастэктомии к органосохраняющим операциям, а также снизить объем аксиллярной диссекции, что стало основой концепции деэскалации хирургического лечения.

Кроме того, НАХТ дала уникальную возможность оценки чувствительности опухоли к системной терапии *in vivo*. Ключевое значение в оценке лечебного эффекта имеет патоморфологическое исследование операционного материала, при котором определяют наличие и объем резидуальной опухоли как в молочной железе, так и в лимфатических узлах (ЛУ), выраженность ответа на терапию и констатируют достижение полного патоморфологического ответа (pathological complete response, pCR).

Оценка резидуальной опухоли имеет не только прогностическое, но и ключевое клиническое значение, поскольку напрямую влияет на дальнейшую тактику лечения, включая необходимость эскалации или, напротив, деэскалации адъювантного лечения.

За последние десятилетия подход к оценке патоморфологического ответа РМЖ на НАХТ существенно эволюционировал от простой бинарной градации («полный патоморфологический ответ» либо «наличие резидуальной опухоли») к использованию сложных количественных прогностических систем.

ФОРМИРОВАНИЕ ФУНДАМЕНТА ДЛЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ОТВЕТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕРАПИЮ

Вплоть до конца 1980-х годов оценка ответа РМЖ на НАХТ базировалась преимущественно на клинических и лучевых критериях, а также описательных морфологических признаках. Одной из первых работ, в которой предпринята систематическая оценка морфологических изменений опухоли после НАХТ, стало исследование L.D. Feldman и соавт. (1986) с включением 90 пациенток со стадиями cT3–T4. Все они получали НАХТ в режиме 5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфамид (5-fluorouracil + adriamycin + cyclophosphamide, FAC), после чего проводился макро- и микроскопический анализ операционного материала.

Авторы разделили пациенток на 2 группы: A ($n = 15$) без макроскопически определяемой резидуальной опухоли и B ($n = 75$) с наличием макроскопически видимой резидуальной опухоли. При микроскопическом исследовании pCR в группе A подтвержден лишь у 6 (40 %) пациенток. Авторы впервые продемонстрировали, что макроскопическое отсутствие резидуальной карциномы тесно коррелирует с показателями общей (ОВ) (93 % против 34 % в группе B при 6-летнем наблюдении) и безрецидивной выживаемости (БРВ) (61 мес против 22 мес в группе B). Вместе с тем показано, что клиническое (пальпаторное) обследование молочной железы перед операцией для подтверждения клинической ремиссии обладает недостаточной чувствительностью: даже в группе A у 9 пациенток определялась пальпируемая остаточная опухоль.

Данное исследование имело принципиальное значение, продемонстрировав превосходство патоморфологической оценки над клиническими критериями. В то же время ключевым ограничением подхода L.D. Feldman и соавт. служило отсутствие градации ответа внутри крайне гетерогенной группы пациенток с резидуальной опухолью, составлявшей 80–90 % всех наблюдений [5].

ПЕРЕХОД К МНОГОУРОВНЕВОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

Следующим этапом эволюции морфологической оценки ответа на терапию стала разработка классификации B. Chevallier и соавт. – первой многоуровневой патоморфологической системы, нашедшей широкое применение в проспективных исследованиях группы P. Chollet и соавт. (1982–2000-е годы) [2]. Данный подход стал логическим продолжением работы L.D. Feldman и соавт.: дизайн исследования предполагал клиническую оценку ответа (физикальное обследование и маммографию) с последующей мастэктомией и стандартизированным макро- и микроскопическим анализом операционного материала. Исходная когорта включала 45 пациенток с локально-распространенным РМЖ, получавших НАХТ в режиме 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфамид в высоких дозах (high dose 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide, FEC-HD).

В отличие от бинарных систем классификация B. Chevallier и соавт. содержала 4-уровневую шкалу (I–IV классы), основанную на степени регрессии опухоли, статусе ЛУ и характере сопутствующих стромальных изменений.

- Класс I (G1) – полное отсутствие инвазивного рака и карциномы *in situ* (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) в молочной железе и метастазов в аксиллярных ЛУ (pCR).

- Класс II (G2) – наличие только DCIS при отсутствии инвазивной опухоли и метастазов в ЛУ.
- Класс III (G3) – резидуальная инвазивная карцинома с выраженными признаками изменений стромы, индуцированных терапией.
- Класс IV (G4) – отсутствие или минимальные признаки регрессии инвазивной опухоли.

В работе подробно регламентирован протокол забора материала: исследованию подлежали не менее 6 блоков из молочной железы (по 1 из каждого квадранта), а также блоки из соска и подсосковой зоны. Впервые в патоморфологическую оценку системно включены признаки изменений стромы, такие как фиброз, склероз, некроз и скопления пенистых макрофагов [2].

Результаты последующих исследований группы P. Chollet продемонстрировали высокую прогностическую ценность разработанной системы. Пациенты с минимальной резидуальной опухолью (I и II классы) имели достоверно лучшую ОВ и БРВ по сравнению с пациентами с выраженной резидуальной инвазивной карциномой (III и IV классы) (p = 0,002 (I +II) и p = 0,004 (III + IV)) [6]. Долгосрочные результаты (15-летнее наблюдение) подтвердили клиническую значимость многоуровневой оценки: показана статистически значимая стратификация БРВ между объединенными группами (I и II классы и III и IV классы) (p = 0,0053), а также преимущество ОВ у пациенток с pCR (I класс) по сравнению с остальными группами (p = 0,0047) [7].

Вместе с тем в дальнейшем выявлены методологические ограничения системы B. Chevallier и соавт.: отсутствие учета статуса ЛУ, субъективность интерпретации стромальных изменений. Статус регионарных ЛУ формально учитывается при определении только I и II классов, тогда как для других этот параметр отсутствует, что затрудняет воспроизводимость и сравнение результатов в различных клинических исследованиях.

ИНТЕГРАЦИЯ ОЦЕНКИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Осознание критической прогностической роли состояния аксиллярных ЛУ при РМЖ привело к разработке патоморфологической классификации D.M. Sataloff и соавт. (1995), впервые предложившей раздельную (2-компонентную) оценку ответа на НАХТ: для первичной опухоли в молочной железе (компонент T) и для регионарных ЛУ (компонент N). Для каждого из компонентов предусмотрена 4-уровневая градация (A–D), отражающая степень терапевтического эффекта от полного или почти полного морфологического ответа (A) до отсутствия значимых изменений (D) (табл. 1) [3].

В последующих валидационных исследованиях классификация D.M. Sataloff и соавт. продемонстрировала хорошую дискриминационную способность в отношении БРВ: пациенты с pCR или почти полным ответом в первичном очаге (категория TA) имели

Таблица 1. *Система оценки ответа на неоадъювантную химиотерапию в лимфатических узлах и в первичном очаге при раке молочной железы, предложенная D.M. Sataloff и соавт. [3]*

Table 1. *System for evaluating response in lymph nodes and the primary tumor after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer proposed by D.M. Sataloff et al. [3]*

Компонент и категория опухоли Tumor component and category	Пояснение Definition
T (опухоль): T (tumor):	
TA	Полный или почти полный терапевтический эффект (отсутствие или изолированные опухолевые клетки) Complete or near-complete therapeutic effect (absence of tumor cells or presence of isolated tumor cells)
TB	Терапевтический эффект в виде уменьшения >50 % опухоли, но менее чем полный или почти полный ответ Therapeutic effect with >50 % tumor reduction, but less than a complete or near-complete response
TC	Умеренный терапевтический эффект, уменьшение опухоли <50 % Moderate therapeutic effect with <50 % tumor reduction
TD	Нет терапевтического эффекта No therapeutic effect
N (лимфатические узлы): N (lymph nodes):	
NA	Присутствие признаков терапевтического эффекта, без метастазов Presence of therapeutic effect-related changes, without metastases
NB	Без признаков терапевтического эффекта, без метастазов No evidence of therapeutic effect, without metastases
NC	Присутствие признаков терапевтического эффекта, присутствие метастазов Presence of therapeutic effect-related changes, with metastases
ND	Без признаков терапевтического эффекта, присутствие метастазов No evidence of therapeutic effect, with metastases

достоверно лучший прогноз по сравнению с группами ТВ и ТС ($p \leq 0{,}005$). Наибольшая прогностическая значимость системы отмечена при трижды негативном и HR+/HER2+ РМЖ ($p < 0{,}001$ для обоих заболеваний), тогда как для подтипов HR+/HER2– и HR–/HER2+ различия в выживаемости в зависимости от категории Т не достигли статистической значимости ($p = 0{,}190$ и 0,104 соответственно) [8, 9].

Широкое внедрение системы D.M. Sataloff и соавт. ограничивают выраженная субъективность оценки терапевтического эффекта и отсутствие количественных параметров. Кроме того, 2-компонентная структура затрудняет интеграцию прогностической информации в единый индекс.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗАКРЕПЛЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА: ИССЛЕДОВАНИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА ПО АДЪЮВАНТНОЙ ХИРУРГИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КИШЕЧНИКА, ПРОТОКОЛ B-18

Исследование Национального проекта по адъювантной хирургии рака молочной железы и кишечника, протокол B-18 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, protocol B-18, NSABP B-18), стало одним из первых крупных рандомизированных испытаний, в рамках которого сравнивали 4 курса комбинации доксорубицина и циклофосфамида (adriamycin, cyclophosphamide, AC), проводимых в неоадъювантном режиме, с аналогичной схемой, применяемой после хирургического вмешательства.

Оценка клинического ответа включала следующие категории:

- cCR (complete clinical response, полный клинический ответ) – отсутствие клинических признаков опухоли при физикальном обследовании;
- cPR (partial clinical response, частичный клинический ответ) – уменьшение на ≥50 % произведения двух наибольших перпендикулярных диаметров опухоли;
- cP (clinical progression, клиническая прогрессия) – увеличение размеров опухоли на ≥50 %;
- cS (clinical stable disease, клинически стабильное заболевание) – отсутствие признаков как выраженного ответа, так и прогрессирования [10, 11].

Для анализа группы cS и cP объединяли в категорию cNR (no clinical response, отсутствие клинического ответа). У пациенток, достигших cCR, оценивали гистологический материал для определения pCR. Хотя частота достижения pCR в исследовании оказалась относительно невысокой (≈13 %), этот показатель продемонстрировал значимую связь с БРВ (отношение рисков 0,47; $p < 0{,}0001$) и ОВ (отношение рисков 0,32; $p < 0{,}0001$). Авторы подчеркнули, что pCR – сильный независимый прогностический фактор, отражающий эффективность неоадъювантного лечения [12].

Таблица 2. *Система классификации ответа опухоли молочной железы на неоадъювантную химиотерапию Miller–Payne [4]*

Table 2. *Classification system for tumor of the breast response to neoadjuvant chemotherapy proposed by R. Miller and Sh. Payne (Miller–Payne system) [4]*

Группа Group	Степень снижения клеточности Cellularity reduction	Пояснение Definition
1	Отсутствие изменений или минимальные изменения No change or minimal change	Нет снижения общей клеточности No reduction in overall cellularity
2	Снижение клеточности на <30 % Reduction in cellularity <30 %	Незначительное снижение количества опухолевых клеток, общая клеточность остается высокой Slight decrease in the number of tumor cells, overall cellularity remains high
3	Снижение клеточности на 30–90 % Reduction in cellularity 30–90 %	Значительное снижение клеточности Significant loss of tumor cells
4	Снижение клеточности на >90 % Reduction in cellularity >90 %	Выраженное снижение клеточности, при котором сохраняются лишь небольшие кластеры или рассеянные отдельные опухолевые клетки Marked reduction in cellularity, with only small clusters or scattered individual tumor cells remaining
5	Полное (100 %) снижение клеточности (отсутствие инвазивных опухолевых клеток), возможно присутствие карциномы *in situ* 100 % reduction in cellularity (absence of invasive tumor cells), with possible presence of ductal carcinoma *in situ*	Полный патоморфологический ответ, инвазивные опухолевые клетки не выявляются; определяется васкуляризированная фиброэластическая строма, часто содержащая пенистые макрофаги Pathological complete response, no invasive tumor cells are detected; vascularized fibroelastic stroma is present, often containing foamy macrophages

ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОСТИ – СИСТЕМА MILLER–PAYNE

В 2003 г. K. Ogston и соавт. предложили принципиально новый морфологический подход к оценке эффекта НАХТ, разработав систему Miller–Payne. В ее основе лежит полуколичественное сравнение уровня клеточности опухоли в биопсийном материале, полученном до лечения, и в операционном материале после завершения терапии. В отличие от ранее применявшихся субъективных морфологических критериев система Miller–Payne впервые сфокусировала оценку на количественных изменениях опухолевой клеточной массы. Эта система предусматривает 5-уровневую шкалу с заданными пороговыми значениями клеточности для определения прогностической группы (табл. 2) [4].

Степень ответа по системе Miller–Payne наряду с отрицательным гормональным статусом и ЛУ без метастазов продемонстрировали независимую прогностическую значимость в многофакторном анализе и четкую стратификацию выживаемости в зависимости от группы. Статистически значимой оказалась разница в ОВ и БРВ между группами (p <0,05), а 5-летняя ОВ для 5-й группы (pCR) составила 100 % (рис. 1 и 2) [4].

Система получила широкое распространение в клинических исследованиях и до настоящего времени используется в научных и образовательных целях. Тем не менее ее ключевыми ограничениями остаются отсутствие учета ответа ЛУ и зависимость от субъективной оценки процентной клеточности. Кроме того, сами авторы шкалы указывают на высокую вероятность гетерогенности внутриопухолевой клеточности, в связи с чем регламентируют количество биопсийного материала (минимум 3 фрагмента по умолчанию и не менее 5 фрагментов для крупных опухолей) [4].

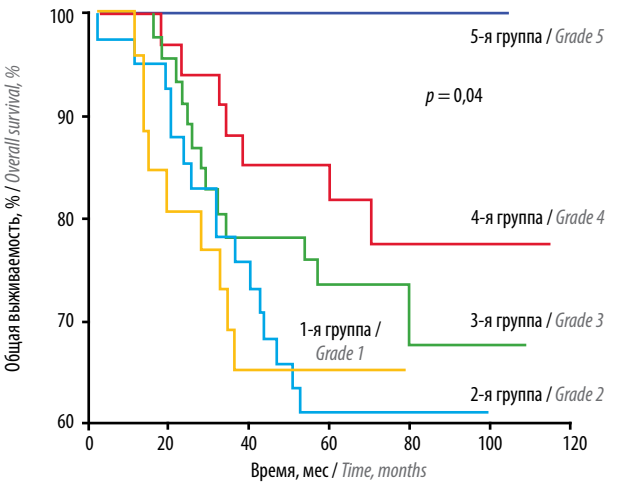


Рис. 1. *Общая выживаемость, сопоставленная с классом патоморфологического ответа [4]*

Fig. 1. *Overall survival according to the class of pathological response [4]*

ОБЪЕДИНЕНИЕ КЛЕТОЧНОСТИ И СТАТУСА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ – СИСТЕМА S.E. PINDER И СОАВТ.

В 2007 г. S.E. Pinder и соавт. предложили усовершенствованную морфологическую систему для оценки патоморфологического ответа РМЖ на НАХТ,

Таблица 3. *Система оценки ответа опухоли молочной железы на неоадъювантную химиотерапию, предложенная S.E. Pinder и соавт. [13]*

Table 3. *System for evaluating tumor of the breast response to neoadjuvant chemotherapy proposed by S.E. Pinder et al. [13]*

Группа Group	Подгруппа Subgroup	Пояснение Definition
1 (полный патоморфологический ответ) 1 (complete pathologic response)	I	Отсутствие инвазивной карциномы и карциномы *in situ* Absence of invasive carcinoma and ductal carcinoma *in situ*
	II	Отсутствие инвазивной карциномы, наличие карциномы *in situ* Absence of invasive carcinoma, presence of ductal carcinoma *in situ*
2 (частичный патоморфологический ответ) 2 (partial pathologic response)	I	Минимальная остаточная опухоль/почти полный эффект (<10 % клеточности опухоли сохраняется) Minimal residual tumor/near-complete response (<10 % tumor cellularity remains)
	II	Признаки ответа на терапию (10–50 % клеточности опухоли сохраняется) Evidence of treatment response (10–50 % tumor cellularity remains)
	III	Признаки ответа на терапию, сохранение >50 % опухолевой клеточности по сравнению с трепанобиоптатом до лечения Evidence of treatment response, but >50 % tumor cellularity persists compared with the pretreatment core biopsy
3 (отсутствие признаков ответа на терапию) 3 (no response to therapy)	–	–

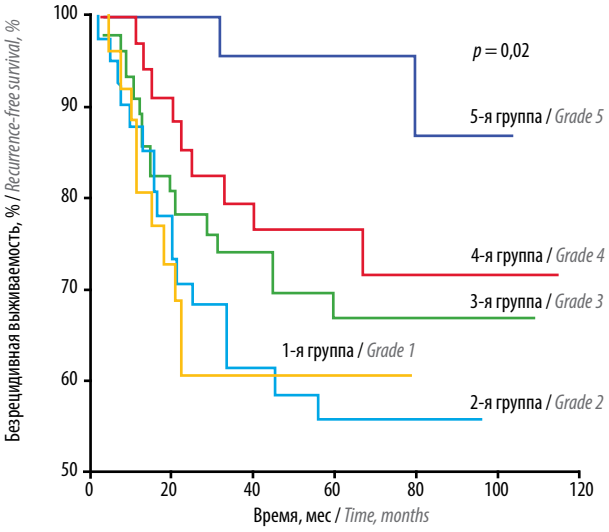


Рис. 2. *Безрецидивная выживаемость, сопоставленная с классом патоморфологического ответа [4]*

Fig. 2. *Recurrence-free survival according to the class of pathological response [4]*

разработанную на принципах шкалы Miller–Payne с рядом существенных модификаций [13]. Авторы уточнили пороговые значения снижения клеточности для отдельных градаций и детализировали понятие pCR, разделив его на 2 подкатегории: 1i – полное отсутствие как инвазивной карциномы, так и DCIS, 1ii – отсутствие инвазивного компонента при сохранении очагов DCIS.

Данная классификация, как и система Miller–Payne, предполагает оценку клеточности в образце предоперационной трепанобиопсии до начала терапии и в операционном материале после терапии, однако предполагает разделение пациенток на 3 клинические группы (табл. 3).

Позднее систему скоррелировали с лучевыми методами исследований: пациенты с полным радиологическим ответом имели pCR с вероятностью 83 % [14].

Помимо оценки ответа на терапию в зоне первичного очага предложена шкала для определения статуса ЛУ, разделяющая их на 4 группы:

1. Метастазы отсутствуют, признаки изменений отсутствуют.
2. Метастазы не выявляются, но имеются признаки ответа (например, фиброз).
3. Метастазы сохраняются, но присутствуют признаки ответа (например, узловой фиброз).
4. Метастатическое поражение сохраняется, признаки ответа на терапию отсутствуют [13].

АДАПТАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ: СИСТЕМА ОСТАТОЧНЫХ ОЧАГОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Параллельно с развитием специализированных морфологических шкал предпринимались попытки адаптировать классические прогностические модели, такие как Ноттингемский прогностический индекс (Nottingham Prognostic Index, NPI). На основе модифицированного NPI, учитывающего остаточный размер первичной опухоли (ypT), посттерапевтический статус ЛУ (ypN) и гистологическую степень злокачественности, разработана интегральная система остаточных очагов заболевания в молочной железе и ЛУ (Residual Disease in Breast and Nodes, RDBN) [15]. Значение индекса RDBN рассчитывают по количественной формуле, объединяющей ключевые патоморфологические параметры в единый прогностический индекс:

$$RDBN = (0{,}2 \times ypT) + ypN + SBR\ grade,$$

где 0,2 – коэффициент, нивелирующий вклад размера опухоли относительно других компонентов (по аналогии с исходным NPI); ypT – максимальный линейный размер остаточного инвазивного компонента в молочной железе в см; ypN – балльная оценка статуса ЛУ после терапии (N0 (отсутствие метастазов) – 1 балл, N1 (1–3 пораженных узла) – 2 балла, N2 (4–9 пораженных узлов) – 3 балла, N3 (≥10 пораженных узлов) – 4 балла); SBR grade (1–3) – гистологическая степень злокачественности резидуальной опухоли, определяемая по системе Scarff–Bloom–Richardson после завершения лечения.

На основании рассчитанного значения индекса пациентки стратифицируются на 4 прогностические группы:

1. Минимальная остаточная болезнь (RDBN ≤3,0).
2. Группа низкого риска (RDBN 3,1–4,5).
3. Группа умеренного риска (RDBN 4,6–6,0).
4. Группа высокого риска (RDBN >6,0).

Валидация системы продемонстрировала выраженную дискриминационную способность в отношении долгосрочных исходов: 15-летняя ОВ составила 87,7; 69,5; 44,0 и 36,9 % – для 1–4-й групп соответственно, а БРВ – 80,0; 54,5; 39,5 и 23,1 %. Различия между группами как по ОВ, так и по БРВ достигли высокой статистической значимости (p <0,001) [15].

Несмотря на доказанную прогностическую ценность, система RDBN не получила широкого распространения в рутинной клинической практике. Ее основные ограничения – относительная сложность расчетов и сохранение субъективного компонента гистологической степени злокачественности [15].

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

Концепция оценки остаточной опухолевой нагрузки (Residual Cancer Burden, RCB) впервые предложена и валидирована в работе W.F. Symmans и соавт. в 2007 г. В исследование включили 382 пациенток с РМЖ, получавших НАХТ в рамках 2 независимых лечебных

когорт. Первая когорта (n = 241) получала терапию в режиме FAC + паклитаксел, тогда как 2-я (n = 141), для внешней валидации модели, – только FAC. Основной конечной точкой исследования служила БРВ [16].

Авторы провели детальный пересмотр гистологических препаратов, количественно оценив 6 ключевых параметров: линейные размеры ложа опухоли, клеточность инвазивного компонента, долю внутрипротоковой карциномы (DCIS), количество пораженных ЛУ и размер наибольшего метастаза в ЛУ. С использованием регрессионного анализа Кокса выделены независимые прогностические компоненты, на основе которых сформирована итоговая формула расчета индекса RCB. Его значение оказалось статистически значимым независимым предиктором БРВ, демонстрируя удовлетворительную дискриминирующую способность (C-индекс 0,7). Валидация во 2-й когорте подтвердила воспроизводимость и обобщаемость метода. На основании эмпирически определенных пороговых значений предложены 4 категории RCB – от RCB-0, эквивалентной pCR, до RCB-III, отражающей выраженную резидуальную (остаточную) опухоль:

1. RCB-0: pCR (ypT0/Tis ypN0), значение индекса RCB 0.
2. RCB-I: минимальная резидуальная болезнь, индекс RCB 0–1,36.
3. RCB-II: умеренная резидуальная болезнь, индекс RCB 1,37–3,28.
4. RCB-III: значительная резидуальная болезнь, индекс RCB >3,28 [16].

Воспроизводимость RCB специально изучена в многоцентровой работе F. Peintinger и соавт., где оценивали межнаблюдательскую согласованность определения RCB между 5 патоморфологами, оценившими 100 случаев. Показано, что индекс RCB характеризуется высокой воспроизводимостью (коэффициент корреляции согласованности 0,931), тогда как согласие по отдельным компонентам, таким как клеточность остаточной опухоли и протяженность ложа, было умеренным, но клинически приемлемым. Несмотря на это, прогностическая значимость получаемого индекса RCB сохранялась у всех патоморфологов как для БРВ, так и для ОВ [17].

Крупнейшая на сегодняшний день многоцентровая валидация RCB представлена в 2022 г. в исследовании C. Yau и соавт. В анализ включили данные 5161 пациентки из 12 независимых когорт, представляющих различные страны, схемы лечения и биологические подтипы РМЖ. Продемонстрирована связь увеличения значения RCB с достоверным ухудшением бессобытийной выживаемости и БРВ во всех биологических подтипах РМЖ, включая гормоноположительный, HER2-положительный и трижды-негативный. В многофакторном анализе RCB сохранял независимую прогностическую значимость после поправки на возраст, степень злокачественности, исходную категорию T и статус ЛУ [18].

Действующие протоколы и рекомендации по оценке регресса (включая документы Международного сотрудничества по представлению онкологических данных (International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR) и Коллегии американских патологов (College of American Pathologists, CAP)) подчеркивают, что RCB разработан и валидирован преимущественно в когортах, получавших неоадъювантную *химиотерапию*, а не *эндокринотерапию*. В связи с отсутствием достаточных валидационных данных и принципиально иным характером морфологического ответа на гормональную терапию по сравнению с цитотоксической использование системы RCB для оценки материала пациенток, получавших исключительно неоадъювантную эндокринотерапию, в настоящее время не рекомендуется.

Таблица 4. *Система подсчета предоперационного эндокринного прогностического индекса (Preoperative Endocrine Prognostic Index, PEPI) для безрецидивной и канцерспецифичной выживаемости [20]*

Table 4. *Scoring system for the Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI) for relapse-free and breast cancer-specific survival [20]*

Параметр, баллы Parameter, points	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival	Канцерспецифичная выживаемость Cancer specific survival
Размер резидуальной опухоли: Residual tumor size:		
ypT1/2	0	0
ypT3/4	3	3
Статус лимфатических узлов: Lymph node status:		
отрицательный negative	0	0
положительный positive	3	3
Уровень Ki-67 в резидуальной опухоли, %: Residual Ki-67 level, %:		
0–2,7	0	0
2,8–7,3	1	1
7,4–19,7	1	2
19,8–53,1	2	3
>53,1	3	3
Оценка по шкале Allred для рецепторов эстрогена в резидуальной опухоли: Allred score for estrogen receptors in residual tumor:		
0–2	3	3
3–8	0	0

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЮ: ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ ЭНДОКРИННЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

Для оценки терапевтического эффекта при неоадъювантной эндокринотерапии ICCR рекомендует использовать предоперационный эндокринный прогностический индекс (Preoperative Endocrine Prognostic Index, PEPI), хотя и не включает его в обязательные элементы патологоанатомического заключения [19].

Индекс PEPI формируется на основании комплексной патоморфологической оценки операционного материала и интегрирует 4 ключевых прогностических параметра, каждый из которых оценивается в определенное количество баллов в соответствии с коэффициентом риска (hazard ratio, HR) (табл. 4).

Суммарное значение индекса позволяет стратифицировать пациенток по риску рецидива и определить целесообразность адъювантной химиотерапии:

- PEPI = 0: крайне низкий риск рецидива, данная группа может рассматриваться как кандидат для отказа от адъювантной химиотерапии в пользу продолжения эндокринотерапии;
- PEPI = 1–3: промежуточный риск, решение о назначении химиотерапии принимается индивидуально с учетом дополнительных клинико-биологических факторов;
- PEPI ≥4: высокий риск рецидива, рекомендуется эскалация адъювантного лечения, включая рассмотрение вопроса о назначении химиотерапии.

Таким образом, PEPI отражает интегральный биологический ответ опухоли на эндокринное воздействие и служит инструментом для персонализации адъювантной тактики, дополняя морфологическую оценку динамики заболевания в условиях неоадъювантной гормонотерапии [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в постнеоадъювантной оценке патоморфологического регресса опухоли от простой бинарной классификации (R0/R1) до разделения шкал в зависимости от применяемых методов неоадъювантной терапии: индекса RCB для химиотаргетной дооперационной терапии и индекса PEPI для гормональной предоперационной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. М.: Методические рекомендации, 1979. 13 с.
Lavnikova G.A. Histological method for quantitative assessment of therapeutic tumor damage. Moscow: Metodicheskie rekomendatsii = Methodical recommendations, 1979. 13 p. (In Russ.).
2. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer: pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 1993;3(16):223–8. PMID: 8338056.
3. Sataloff D.M., Mason B.A., Prestipino A.J. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg 1995;3(180):297–306. PMID: 7874340.
4. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. Breast 2003;5(12):320–7. DOI: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1
5. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Buzdar A.U. et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res 1986;5(46):2578–81. PMID: 3697997.
6. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I. et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. Hum Pathol 2008;8(39):1221–8. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.11.019
7. Chollet P., Amat S., Cure H. et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br J Cancer 2002;86(7):1041–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600210
8. Lee H.J., Park I.A., Song I.H. et al. Comparison of pathologic response evaluation systems after anthracycline with/without taxane-based neoadjuvant chemotherapy among different subtypes of breast cancers. PLoS One 2015;9(10):e0137885. DOI: 10.1371/journal.pone.0137885
9. Sejben A., Kószó R., Kahán Z. et al. Examination of tumor regression grading systems in breast cancer patients who received neoadjuvant therapy. Pathol Oncol Res 2020;4(26):2747–54. DOI: 10.1007/s12253-020-00867-3
10. 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;30:96–102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469
11. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26(5):778–85. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0235
12. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1997;15(8):2483–93. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672
13. Pinder S.E., Provenzano E., Earl H., Ellis I.O. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Histopathology 2007;4(50):409–17. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x
14. Goorts B., Dreuning K.M.A., Houwers J.B. et al. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. Breast Cancer Res 2018;20(1):34. DOI: 10.1186/s13058-018-0950-x

15. Chollet P., Abrial C., Durando X. et al. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). Cancer J 2008;2(14):128–32. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31816bdea2
16. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis Ch. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007;28(25):4414–22. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823
17. Peintinger F., Sinn B., Hatzis Ch. et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod Pathol 2015;7(28):913–20. DOI: 10.1038/modpathol.2015.53
18. Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M. et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol 2022;1(23):149–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00589-1
19. Invasive carcinoma of the breast in the setting of neoadjuvant therapy. ICCR: 2025 Available at: https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/breast/breast-neoadjuvant-therapy
20. Ellis M.J., Tao Y., Luo J. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst 2008;100(19):1380–8. DOI: 10.1093/jnci/djn309

Вклад авторов
Михаськова Н. С.: обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
Кудайбергенова А. Г.: разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование статьи.
Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части исследования.
Authors' contributions
Mikhas'kova N. S.: literature review on the article subject, data analysis and interpretation, article writing;
Kudaybergenova A. G.: study concept and design, article writing and editing.
The authors approved the final version of the article and agreed to bear responsibility for all aspects of the work involving proper consideration and handling of questions about the accuracy or integrity of any part of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors
Михаськова Н. С. / Mikhas'kova N. S.: https://orcid.org/0009-0000-7635-2502
Кудайбергенова А. Г. / Kudaybergenova A. G.: https://orcid.org/0000-0001-7797-088X

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.12.2025. **Принята к публикации:** 13.03.2026. **Опубликована онлайн:** 07.04.2026.
Article submitted: 15.12.2025. **Accepted for publication:** 13.03.2026. **Published online:** 07.04.2026.