

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ  
ИМЕНИ Н. Н. ПЕТРОВА"  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МОРГАДА ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**Деэскалация хирургического лечения у пациентов с диагнозом рак  
молочной железы при полном клиническом ответе опухоли на  
неoadъювантную системную терапию и подтвержденным полным  
патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной  
биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Криворотько Пётр Владимирович**

доктор медицинских наук

**Бусько Екатерина Александровна**

Санкт-Петербург – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>4</b>
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	4
СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ.....	6
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	7
ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	7
НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	8
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.....	8
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	8
ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.....	9
СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	10
ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	12
ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	12
СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ.....	12
ОБЪЁМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ.....	13
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>14</b>
1.1. Эволюция хирургического лечения первичной опухоли при раке молочной железы.....	14
1.2. Эволюция хирургического лечения подмышечной области при раке молочной железы.....	16
1.3. Роль неoadъювантной системной терапии в деэскалации хирургического лечения первичного опухолевого очага.....	17
1.4. Роль неoadъювантной системной терапии в деэскалации хирургического лечения лимфатического коллектора.....	20
1.5. Первые попытки деэскалации хирургического лечения первичной опухоли. ..	21
1.6. Текущие мировые исследования.....	22
1.7. Описание опыта применения вакуум-ассистированной биопсии под ультразвуковой навигацией при новообразованиях молочной железы с неопределённым потенциалом злокачественности в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова.....	31
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	<b>37</b>
1.1. Точность трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadъювантной системной терапии для предсказания полного патоморфологического ответа опухоли.....	37

1.1.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1.2. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....	39
2.2. ДЕЭСКАЛАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РМЖ С ПОЛНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ И ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ПОЛНЫМ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМ ОТВЕТОМ С ПОМОЩЬЮ ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННОЙ БИОПСИИ ..	42
2.2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.2.2. ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ.....	44
3. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	47
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ .....</b>	<b>48</b>
3.1. ТОЧНОСТЬ ТРЕПАН-БИОПСИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО РЕГРЕССА ОПУХОЛИ .....	48
3.2. АЛГОРИТМ УСТАНОВКИ КЛИПС В ТКАНЬ ОПУХОЛИ ПОД ЛУЧЕВЫМ КОНТРОЛЕМ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ НСТ, С ПОСЛЕДУЮЩИМ КОНТРОЛЕМ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ МИГРАЦИИ КЛИПС..	49
3.3. АЛГОРИТМ ВЫПОЛНЕНИЯ ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННОЙ БИОПСИИ ОПУХОЛЕВОГО ЛОЖА ПРИ ПОЛНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ В ЦЕЛЯХ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА .....	50
3.4. ТЕКУЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ДОСТИГШИХ ПОЛНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОТВЕТ (CCR) НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ СИСТЕМНУЮ ТЕРАПИЮ И ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ПОЛНЫЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ (PCR) С ПОМОЩЬЮ ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННОЙ БИОПСИИ И БИОПСИЕЙ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ.....	52
3.5. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	56
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>61</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>68</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>69</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>70</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>71</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>73</b>
<b>СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ.....</b>	<b>86</b>

## ВВЕДЕНИЕ.

### **Актуальность темы исследования.**

За последние десятилетия лечение рака молочной железы значительно эволюционировало в сторону менее агрессивных локальных методов воздействия и более индивидуализированных схем системного лечения. Огромный вклад в эволюции хирургического лечения молочной железы внесли клинические испытания под руководством National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) и Milan Groups, определившие роль органосохраняющей хирургии [21,80].

Междисциплинарная работа, достижения в области лучевой терапии и системном лечении, применение современных схем химиотерапии, добавление таргетной терапии в рамках неоадьювантного лечения сыграли ключевую роль в успешном проведении хирургической деэскалации. Изначально, неоадьювантная системная терапия (НСТ) применялась при местно-распространенных стадиях заболевания для «преобразования» неоперабельного рака в операбельный. Дальнейшие исследования были направлены на сокращение объема хирургического вмешательства. Ранние рандомизированные исследования, сравнивающие 4 цикла химиотерапии на основе антрациклинов, проводимых до или после операции, показали, что 23–27% пациентов, которым требовалась мастэктомия (МЭ) при первичном обращении, получили возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) после НСТ, причем наибольшие преимущества наблюдались у пациентов с более крупными опухолями [19, 32].

В более поздних исследованиях Cancer and Leukemia Group B (CALGB), а также в исследованиях института онкологии им.Н.Н.Петрова, НСТ у пациентов HER2-положительным и трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), в 43% и 42%, соответственно, позволила выполнить ОСО вместо мастэктомий [29, 30, 68].

Наблюдаемое увеличение частоты использования НСТ было наибольшим у пациентов с трижды негативным (ТН) и HER2-зависимым раком молочной железы[52]. В этих подгруппах НСТ в настоящее время считается стандартом лечения даже при ранних стадиях заболевания, поскольку может не только создать условия для сокращения объема хирургического вмешательства, но и предоставить важную прогностическую информацию, позволяющую принять решение об индивидуализации адъювантного лечения[48, 50]. Кроме того, значительная часть пациентов с биологически агрессивными подтипами рака молочной железы может получить ответ опухоли на НСТ, вплоть до полного устранения опухоли т.е. достижения полного патоморфологического регресса (pCR). Недавние исследования комбинации химиотерапии с двойной таргетной блокадой экспрессии HER2 (трастузумаб+пертузумаб) и режимов химиотерапии (антрациклины + таксаны) с использованием карбоплатина при ТНРМЖ показали, что pCR достигается в 68% и 80% случаев, соответственно[58, 64]. Благодаря проведенным исследованиям, было определено, что разные варианты патоморфологического полного ответа ( $pCR = ypT0\ ypN0$  или  $ypT0/isypN0$ , остаточная опухолевая нагрузка (RCB) = 0, 1) после НСТ связаны с более благоприятным прогнозом[14, 74].

Основываясь на этих данных, пациенты с ТН и HER2-положительным раком молочной железы, достигшие полный патоморфологический ответ на НСТ, вероятно, идеальные кандидаты для уменьшения объема хирургического лечения. Биопсия сигнальных лимфоузлов у пациентов с достигнутым  $usN0$  уже стала стандартом оказания медицинской помощи МЗ РФ[2]. Условием сокращения объема вмешательства на первичной опухоли у этих пациентов, является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии.

Существующие сегодня инструментальные методы диагностики не позволяют со 100% достоверностью выявить больных с pCR первичной опухоли. Каждый случай клинического полного патоморфологического регресса требует

гистологического изучения удалённого ложа опухоли. По этой причине возникает необходимость изучения малоинвазивных вмешательств, способных подтвердить pCR без выполнения агрессивных, а иногда и калечащих операций.

### **Степень разработанности темы.**

В 2020 г. Tasoulis и соавт.[76] опубликовали исследование, в котором анализировались многоцентровые данные о 166 пациентах с РМЖ, которые получали НСТ с последующей биопсией под УЗ-контролем перед операцией. Средний (диапазон) размер опухоли до и после лечения составлял 33,5 (12–100) мм и 10 (0–100) мм соответственно. Общая частота полного патоморфологического ответа составила 51,2% (n=85) для HR+/HER2-отрицательных опухолей; 44,7% (21 из 47) для HR+/HER2 – положительных; 69% (20 из 29) для HR-/HER2-положительных; и 66,1% (39 из 59) для ТНРМЖ. Большинству (86,1%) пациентов была выполнена вакуумная биопсия под визуальным контролем, а у 23 пациентов — трепан-биопсия. Средний (диапазон) калибр иглы составлял 10 (7-14), а среднее (диапазон) количество образцов составляло 6 (2-18). Когда биопсия под визуальным контролем (ВАБ и трепанбиопсия) была репрезентативной (159, или 95,8%), частота ложноотрицательных результатов по всей когорте составляла 18,7% (95% ДИ, 10,6–29,3%). Анализ подгрупп пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 ВАБ (76, или 45,8%) продемонстрировал ложноотрицательный результат в 3,2% (95% ДИ, 0,1% — 16,7%), отрицательную прогностическую ценность — 97,4% (95% ДИ, 86,5–99,9%) и общую точность — 89,5% (95% ДИ, 80,3–95,3%). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий вакуум-ассистированную биопсию с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше, с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание.

### **Цель исследования.**

Разработка малоинвазивных хирургических/диагностических методик, определяющих степень клинического и патоморфологического ответа на проведенное неоадьювантное системное лечение у больных с биологически-агрессивными подтипами РМЖ.

### **Задачи исследования.**

1. Определить диагностическую точность метода трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадьювантной системной терапии в рамках предсказания полного патоморфологического регресса опухоли.
2. Разработать алгоритм установки клипс в ткань опухоли под лучевым контролем перед проведением НСТ, с последующим контролем для исключения миграции клипса, а также оптимизировать методику предоперационной локализации клипс у пациентов с полным клиническим ответом (сCR) при помощи УЗИ.
3. Разработать алгоритм ВАБ под УЗ-контролем ложа опухоли у пациентов с РМЖ при полном клиническом ответе (сCR) на неоадьювантную системную терапию.
4. Оценить точное положительное значение мультимодального диагностического подхода в определении достижения полного патоморфологического ответа (pCR) у пациентов с РМЖ после НСТ.
5. С помощью вакуум-ассистированной биопсии оценить эффективность НСТ у больных с биологически-агрессивными подтипами (ТН и HER2-позитивный) РМЖ включенных в исследование по деэскалации хирургического лечения.

### **Научная новизна исследования.**

1. Впервые будет оценена диагностическая точность метода трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после НСТ в рамках прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли
2. Будут предложены алгоритмы установки клипс в ткань опухоли, перед началом проведения НСТ
3. Описан алгоритм забора ткани методом вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли у пациентов с полным клиническим регрессом опухоли после проведения НСТ. (Патент на стадии согласования)

### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Уменьшение объема органосохраняющих операций от стандартного хирургического вмешательства до вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли у пациентов с полным клиническим регрессом опухоли после проведения НСТ позволит получить информацию о дальнейшей тактике лечения, улучшить качество жизни, уменьшить степень хирургической агрессии, а также сократить риск возможной инвалидизации.

### **Методология и методы исследования.**

Методологической основой для настоящего исследования послужили клинические данные. В работе использован последовательный принцип применения методов. После определения цели и задач, составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. Диссертационная работа выполнена в дизайне ретро- и проспективного исследования. В ходе проведения исследования были систематизированы и статистически обработаны результаты, обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Материалом первой части исследования стал ретроспективный анализ данных обследования и лечения 61 пациента, получавших неoadъювантное системное



лечение с последующим оперативным вмешательством. Перед проведением хирургического этапа лечения всем пациентам выполнялась трепан-биопсия опухоли или ложа опухоли в зависимости от степени ответа злокачественного новообразования на проведенное лечение. Полученные данные прошли статистическую обработку, по результатам которой сделаны выводы. В проспективной части исследования материалом стали данные обследования, лечения и динамического наблюдения 31 пациента с диагнозом рак молочной железы, имевших трижды-негативный или HER2-положительный биологический подтип опухоли согласно результатам иммуногистохимического исследования. Все пациенты получили неоадьювантную системную терапию, соответствующую подтипу опухоли. После проведения системного лечения всем пациентам была выполнена вакуум-ассистированная биопсия для подтверждения полного патоморфологического регресса. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы выводы и практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Метод трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадьювантной системной терапии в целях прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли обладает высокой диагностической точностью.
2. Биологически агрессивные подтипы рака молочной железы (трижды негативный и HER2-зависимый) после проведенного современного системного лечения в неоадьювантном режиме достигают полного патоморфологического ответа в 60-90% случаев.
3. Вакуум-ассистированная биопсия - малоинвазивное вмешательство, обеспечивающее определение полного патоморфологического регресса у пациентов с диагнозом рак молочной железы HER2-положительного или трижды негативного подтипа после неоадьювантного системного лечения.

## Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки (61 пациент в первой части исследования; 27 пациентов во второй части), соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием SPSS версии 23.0.

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2021 и 2022 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Доклад «Деэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы при биологически агрессивных подтипах РМЖ» на XIII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Нур-Султан, Казахстан 2022);
2. Доклад «Уменьшение частоты реконструкций за счет более обдуманых действий» на I съезде Российского альянса по онкопластической и реконструктивной хирургии молочной железы, Академической школы онкопластической хирургии молочной железы (Москва, 2022);
3. Доклад «Деэскалация хирургического лечения у пациентов с РМЖ с полным клиническим ответом после неoadьювантной системной терапии и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов» на III Национальном междисциплинарном конгрессе «Времена года: Женское здоровье - от юного до серебряного и золотого возраста» (Москва, 2022);
4. Доклад «Place of VAB in de-escalation of breast cancer surgery» на Annual International Conference of Asian Society of Mastology - ASOMACON 2022 (Индия, Джайпур 2022);

5. Доклад «Place of VAB in de-escalation of breast cancer surgery» на международной конференции «Yerevan Breast Meeting 2022» (Армения, Ереван, 2022);
6. на международном онкологическом конгрессе «San-Antonio Breast Cancer Symposium» в декабре 2021 (Сан-Антонио, США, 2021) были представлены тезисы «Refusal of breast surgery in breast cancer patients with clinical complete response (cCR) after neoadjuvant systemic therapy and vacuum-assisted biopsy (VAB) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) confirmed pathological complete response (pCR). A first report of the prospective non-randomized trial results». NCT04293796;
7. на международном онкологическом конгрессе ESMO Breast Cancer 2022 были представлены тезисы «De-escalation of breast cancer surgery after neoadjuvant systemic therapy in cCR/pCR patients confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) and SLNB. A first report of the prospective non-randomized trial results»;
8. на международной конференции «Yerevan Breast Meeting 2022» (Армения, Ереван, 2022) были представлен тезис на тему «Refusal of Breast Surgery in Breast Cancer Patients with cCR After Neoadjuvant Systemic Therapy and Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and SLNB Confirmed pCR. An interim report of the prospective non-randomized trial»;
9. на международном онкологическом конгрессе «San-Antonio Breast Cancer Symposium» запланированного на декабрь 2022 (Сан-Антонио, США, 2022) представлены тезисы «Refusal of Breast Surgery in Breast Cancer Patients With cCR After Neoadjuvant Systemic Therapy and Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and SLNB Confirmed pCR. An interim report of the prospective non-randomized trial. NCT04293796»

По материалам исследования опубликовано 5 работ, из них 3 в рецензируемых научных изданиях. Подготовлен 1 патент, находящийся на стадии согласования.

## **Внедрение результатов**

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения опухолей молочной железы и лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 22.10.2022).

### **Личное участие автора в получении результатов.**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. На этапе планирования автор принимала участие в определении темы исследования, ее целей, задач, разработке дизайна исследования. Следующим этапом, проведенным соискателем лично, стал анализ отечественной и зарубежной научной литературы для изучения актуальности проводимого исследования. Автор диссертационной работы принимала участие в проведении вакуум-ассистированной биопсии больных со злокачественными новообразованиями молочной железы, осуществляла послеоперационное ведение и наблюдение за больными. Личный вклад автора также заключается в обобщении и интерпретации полученных данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на всероссийских научно-практических мероприятиях. Также автор лично сформировала обсуждение результатов исследования, сформулировала обоснованные выводы и предложила практические рекомендации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специализации.**

Диссертационная работа «Дезэскалация хирургического лечения у пациентов с РМЖ с полным клиническим ответом после неоадьювантной системной терапии и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов», ее Научные положения, результаты и выводы соответствуют п.4 паспорта специальности

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, и п.5 специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 84 страницах, включает в себя 7 таблиц и 13 рисунков. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Обсуждение результатов и заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации». Список литературы состоит из 81 источника, в том числе 13 отечественного и 68 иностранных.

## ГЛАВА I. Обзор литературы.

### 1.1. Эволюция хирургического лечения первичной опухоли при раке молочной железы.

Во второй половине XIX века, Уильям Стюарт Холстед (1852–1922) утвердил методику, основанную на теории Вирхова о этапном распространении РМЖ, ранее изученную и продвигаемую рядом других хирургов, которая заключалась в резекции единым блоком молочной железы, грудных мышц и ипсилатеральных подмышечных узлов.

В первой половине 20 века радикальная мастэктомия по Холстеду постепенно стала объектом пристального внимания международного сообщества. В частности, ее регулярное использование было подвергнуто сомнению английским хирургом Дэвидом Х. Пейти (1899–1977), первым изменившим подход Холстеда, не удаляя большую грудную мышцу[54].

В эти же годы в России (Санкт-Петербург), США, Италии разрабатывается и широко применяется еще более объемная (сверхрадикальная) операция, названная в честь основных «разработчиков» расширенная (подмышечно-грудинная) мастэктомия по Урбану-Холдину. С.А. Холдин внес основополагающий вклад в разработку хирургического лечения основных форм профилактики регионарных (местных) рецидивов в парастеральной области (особенно при центральной локализации опухоли) он обосновал методику расширенной (подмышечно-грудинной) мастэктомии, названной позже операцией по Урбану-Холдину. В то время, когда преобладали чисто хирургические методики и не применялись системные виды терапии, альтернативы массивным хирургическим вмешательствам не существовало.

Модифицированная радикальная мастэктомия предложенная Джоном Мэдденом (1912–1999) с сохранением обеих грудных мышц, представляла собой менее калечащую процедуру с низким уровнем послеоперационных осложнений[47]. Постепенно такая методика стал использоваться все чаще и, в последствии, стала

стандартом лечения больных раком молочной железы[63]. Растущее значение ранней диагностики и постепенное внедрение маммографии в качестве ее основного инструмента, наряду с гипотезой о том, что рак молочной железы имеет системный биологический характер, вдохновили шесть широко известных крупных исследований, которые пришли к одному и тому же решающему выводу: у женщин с раком молочной железы I и II стадии возможно выполнение органосохраняющих операций (ОСО) с последующей послеоперационной лучевой терапией (ЛТ) без ухудшения общей выживаемости, несмотря на большую частоту местных рецидивов. Речь идет об исследованиях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Милане, Института онкологии им.Н.Н.Петрова в России, Института Густава-Русси (IGR-Париж), Национальном проекте хирургического и адъювантного лечения рака молочной железы и кишечника (NSABP-06), Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC 10801), Дании и США[10, 17, 18, 45, 69, 78]. В 1990 году National Institutes of Health в США (NIH) провел конференцию, на которой были рассмотрены результаты этих рандомизированных проспективных исследований и заявлено, что «операции с сохранением молочной железы является подходящим методом первичной терапии для большинства женщин с I и II стадией, поскольку обеспечивают выживаемость, эквивалентную мастэктомии»[5, 16, 22, 56, 65, 79]. Результаты долгосрочного наблюдения за этими ключевыми исследованиями подтвердили, что у пациентов после ОСО с послеоперационной лучевой терапией наблюдаются такие же показатели общей выживаемости, как и после мастэктомии, при повышенном риске локорегионального рецидива.

Следующим шагом популяризации органосохраняющего лечения ранних стадий РМЖ стало определение «чистоты» хирургических краев и риске местных рецидивов при позитивном крае при ОСО[3, 39].

После исследований NSABP B18 и B27 на 16-ой Международной конференции St.Gallen в 2019 году, проходившей в Вене, было рекомендовано считать, что

отсутствие инвазивных клеток опухоли в окрашенном крае препарата является оптимальной разделительной границей в большинстве случаев инвазивного рака молочной железы, включая пациентов с мультицентричным и мультифокальным РМЖ, или обширными внутрипротоковыми компонентами (EIC), а также после резекции резидуальной опухоли после неoadъювантной системной терапии[13].

## **1.2. Эволюция хирургического лечения подмышечной области при раке молочной железы.**

Долгое время единственным видом операции на подмышечной области у пациентов с диагнозом РМЖ оставалась аксиллярная лимфодиссекция (АЛД). Техника биопсии сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) впервые была описана в 1994 году, ее целью являлась минимизация травматичности классической аксиллярной лимфодиссекции[26].

Исследование Z0011, проведенное American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), было впервые опубликовано в 2011 году с медианой наблюдения 6 лет. Это испытание не показало статистически значимой разницы в частоте локальных рецидивов, безрецидивной (disease-free survival –DFS) и общей выживаемости (ОВ, overall survival- OS) среди пациентов с диагнозом рак молочной железы cT1-2N0M0, подвергшихся ОСО и рандомизированных для выполнения БСЛУ или АЛД даже при наличии метастазов в 1 или 2 сторожевых лимфоузлах[27]. В то время, опасения по поводу исследования включали продолжительность наблюдения, которая считалась недостаточной для формирования окончательных выводов; преобладающее количество гормон-положительного подтипа РМЖ было расценено критиками как тщательный отбор пациентов, высказывались предположения о возможной неприменимости данного метода в общей популяции больных с РМЖ. Кроме того, некоторые авторы считали, что результаты не следует применять к пациентам «высокого риска», молодым женщинам и пациентам с ER-отрицательными или HER2-положительными опухолями, поскольку относительно небольшое количество этих пациентов были включены в исследование. Но все разрешило время,



прошедшее с момента первоначальной публикации исследования, так 10-летние результаты исследования ACOSOGZ0011 продолжили демонстрировать отсутствие различий в риске локо-регионального рецидива между группами лечения. Регионарный рецидив наблюдался у 1,1% группы БСЛУ и 0,5% группы АД (p=0,45) со средним периодом наблюдения 9,25 лет[28]. Имеющиеся данные продемонстрировали онкологическую безопасность БСЛУ в независимости от возраста и ИГХ-подтипа РМЖ. Отказ от АД у пациентов, отвечающих критериям отбора ACOSOG Z0011, стал важным шагом в рамках деэскалации хирургического вмешательства.

### **1.3. Роль неоадьювантной системной терапии в деэскалации хирургического лечения первичного опухолевого очага.**

НСТ была впервые использована в 1970-х годах для лечения местно-распространенного рака молочной железы[62].

Толчком к исследованиям НСТ при операбельном раке молочной железы послужили предположения о том, что раннее лечение субклинических микрометастазов улучшит выживаемость по сравнению с традиционной адьювантной терапией. В 1980-х и 1990-х годах 2 крупных рандомизированных контролируемых исследования (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 и B-27 не продемонстрировали разницы в выживаемости между неоадьювантной и адьювантной химиотерапией[59], но при использовании НСТ наблюдалось значительное снижение опухолевой нагрузки в молочной железе и подмышечных лимфоузлах[12, 20]. Результатом стали испытания, изучающие использование НСТ в целях сокращения объема оперативных вмешательств от мастэктомий до органосберегающих операций и уменьшения объема подмышечной лимфодиссекции.

В ранних рандомизированных исследованиях, сравнивающих 4 цикла химиотерапии на основе антрациклинов, проводимых до или после операции, сообщалось, что 23–27% пациентов, которым требовалась мастэктомия при первичном обращении, получили возможность выполнения ОСО после НСТ,

причем наибольшие преимущества наблюдались у пациентов с более крупными опухолями[19, 32].

В более поздних исследованиях Cancer and Leukemia Group B (CALGB), а также в исследованиях института онкологии им.Н.Н.Петрова, у пациентов с HER2-положительным и ТНРМЖ, после проведения НСТ в 43% и 42%, случаев соответственно, было предложено изменить объем оперативного вмешательства с мастэктомии на ОСО[29, 30, 68].

Парадоксально, но по мере того, как частота достижения pCR увеличилась, параллельного увеличения частоты ОСО не происходило. Это было отмечено в исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B27, в котором добавление таксана к доксорубину и циклофосфамиду (схема AC) удвоило частоту pCR с 13,7% до 26,1%, однако показатели ОСО составили 62% после AC и 64% в группе доксорубина, циклофосфамида и таксана[15]. Кроме того, метаанализ 16 рандомизированных исследований ОСО и НСТ не выявил связи между показателями pCR и ОСО[6]. Хотя pCR не является обязательным условием для проведения ОСО, лучший ответ опухоли на проводимое лечение, теоретически, должен увеличить частоту выполнения ОСО. Сообщаемое отсутствие связи может быть ошибочным в данном метаанализе, поскольку многим женщинам, участвовавшим в исследованиях, уже предполагалась ОСО после проведения НСТ, поэтому различия в частоте достижения pCR не повлияли на количество ОСО. С другой стороны, причиной может быть неспособность точно оценить размер жизнеспособной опухоли после НСТ. Остаточные подозрительные кальцификаты в молочной железе представляют собой особую проблему, ограничивающую использование ОСО после НСТ, поскольку они редко разрешаются, даже когда нет жизнеспособной остаточной опухоли.

Со временем, использование НСТ прошло путь от лечения местно-распространенного рака молочной железы для снижения объема опухоли и возможности проведения органосохраняющих операций до тестирования

лекарственной чувствительности *in vivo*. Было определено, что разные варианты патоморфологического полного ответа (pCR = ypT0 ypN0 или ypT0 / isypN0, остаточная опухолевая нагрузка (RCB) = 0, 1 и т. д.) после НСТ связаны с благоприятным прогнозом[14, 74]. Полный патоморфологический ответ (pCR) достигается примерно у 20%-60% всех пациентов после НСТ, но частота pCR в значительной степени зависит от конкретного вида системной терапии[67] в зависимости от биологического подтипа опухоли[33], стадии рака молочной железы[31], и терапии.

Известно, что 40%-60% женщин с HER2-позитивным заболеванием достигают pCR после системного лечения, у пациентов с трижды негативным подтипом рака молочной железы pCR превышает 30-40%, а среди гормонзависимых (ER+)/HER2-негативных подтипов не превышает 3-5% [14, 33]. Недавние исследования комбинации химиотерапии с двойной таргетной блокадой экспрессии HER2 (трастузумаб+пертузумаб) и режимов с использованием карбоплатина при ТНРМЖ показали, что pCR достигается в 68% и 80% случаев соответственно[58, 64].

Более поздние исследования показывают, что степень ответа на НСТ является предиктором локального контроля. В ретроспективном исследовании 751 пациента, группа исследователей обнаружила, что уровень локорегионального контроля превышает 93% у пациентов, достигших pCR, и, в отличие от первичного хирургического вмешательства, выживаемость без местного рецидива не различалась в зависимости от гормонального и HER-2 статуса опухоли. Недостижение полного патоморфологического регресса (pCR), т.е. наличие резидуального заболевания, было связано со значимым уменьшением выживаемости без локорегионального рецидива у гормон-отрицательных пациентов, но не гормон-положительных пациентов, при этом такая же специфическая для подтипа взаимосвязь наблюдалась между pCR и общей выживаемостью (ОВ)[33]. В метаанализе 9 исследований НСТ, 10-летняя частота локорегионального рецидива составила 6,5%, при этом статистически значимыми

прогностическими факторами были эстроген-рецептор-положительные (ER+) опухоли, клиническое поражение лимфатических узлов, отсутствием pCR в подмышечных лимфоузлах и стадией pN2-3[31].

Эти исследования и послужили отправной точкой в изучении деэскалации терапии при pCR или, наоборот, назначения усиленной адъювантной терапии для улучшения локорегионального контроля у пациентов, которые не достигают pCR при HER2-положительных или ТНРМЖ, которые традиционно считались опухолями высокого риска рецидива.

#### **1.4. Роль неоадъювантной системной терапии в деэскалации хирургического лечения лимфатического коллектора.**

В трех проспективных исследованиях: ACOSOGZ1071, SENTINA и SN-FNAC – рассматривалась возможность выполнения БСЛУ после неоадъювантной терапии у пациентов категории cN+ перешедших в категорию ycN0 после проведения НСТ. Частота ложноотрицательных заключений(FNR) БСЛУ в данных испытаниях достигала 12,6%, 14,2% и 13,3% соответственно, а частота идентификации сигнальных лимфатических узлов составила 93%, 80% и 87,6%. Частота ложноотрицательных заключений, выше 10%, продемонстрированная в этих исследованиях, затрудняет безопасное выполнение БСЛУ у всех пациентов категории cN+, перешедших в категорию ycN0. Но, подгрупповой анализ данных исследований, продемонстрировал, что FNR значительно снижается при использовании методики двойной маркировки сигнальных лимфатических узлов (радиоизотоп в сочетании с красителем), при обнаружении трех или более сигнальных лимфатических узлов, в также при маркировке изначально метастатического лимфатического узла, верифицированного до начала лечения, и его последующее удаление во время хирургического этапа лечения[11, 37]. Маркировка метастатических лимфатических узлов до начала неоадъювантной терапии и последующая таргетная аксиллярная лимфодиссекция исследовалась в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова. Частота ложноотрицательных заключений таргетной аксиллярной лимфодиссекции в комбинации с БСЛУ составила 5.3%

(1 из 19) (95% ДИ, от 0.0 до 26.0). Среди 45 пациентов, которым до начала лечения был установлен микроисточник с радиоизотопом йода-125 частота идентификации маркированного узла составила 100%. Таким образом, таргетная аксиллярная диссекция и биопсия сигнальных лимфатических узлов, при условии удаления 3 СЛУ, являются надежными методами идентификации пациентов, у которых системная терапия гарантированно привела к достижению полного регресса регионарных лимфатических узлов (ypN0), тем самым избавляя больных от необходимости в выполнении калечащей полной аксиллярной лимфодиссекции[1].

### **1.5. Первые попытки деэскалации хирургического лечения первичной опухоли.**

Идея деэскалации хирургического вмешательства у пациентов, получавших НСТ, не нова. Согласно мировой литературе, исследования по отказу от хирургического лечения проводились, но показывали высокую частоту локорегионарных рецидивов (ЛРР)[43]. Однако эти данные были получены более 20 лет назад, в эпоху, когда междисциплинарное лечение рака молочной железы не было так развито. Кроме того, риск ЛРР, в этих исследованиях, как для пациентов, прошедших хирургическое лечение, так и для тех, кто прошел только лучевую терапию, в современном мире считается высоким. Также важно отметить, что в описанных исследованиях клиническое обследование было единственным методом, используемым для оценки ответа на НСТ, а отбор пациентов и лечение не основывались на подтипе рака молочной железы.

Существуют и другие исследования, демонстрирующие, что отказ от операции может не приводить к ухудшению онкологических результатов. В раннем исследовании Ringetal [61], пациенты, у которых был достигнут полный клинический ответ на НСТ, не подвергались хирургическому вмешательству и сразу получали лучевую терапию. В этой группе была статистически не значимая более высокая частота ЛРР по сравнению с пациентами, пролеченными хирургическим путем, но не было различий в безрецидивной и общей

выживаемости. В более позднем исследовании данных из National Cancer Database, не было выявлено различий в общей выживаемости между пациентами с полным клиническим ответом опухоли на проведенную НСТ, которым не было проведено хирургическое вмешательство, и теми, кто перенес операцию с подтвержденным pCR. В том же исследовании не наблюдалось различий в ОВ у пациентов, получавших лучевую терапию, но не подвергавшихся хирургическому вмешательству, а также у пациентов, подвергавшихся как хирургическому вмешательству, так и лучевой терапии[53]. Другое ретроспективное исследование показало, что отсутствие хирургического вмешательства у пациентов с полным клиническим ответом на НСТ не было связано с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости[4]. Эти данные показывают, что деэскалация хирургического лечения может быть осуществима, особенно у пациенток, которые хорошо реагируют на НСТ.

Основываясь на этих наблюдениях, пациенты с ТН и HER2-положительным раком молочной железы, демонстрирующие отличный ответ на НСТ, стали идеальными кандидатами для деэскалации хирургии в лечение РМЖ. Условием сокращения объема оперативного вмешательства у этих пациентов, является достоверное определение полного патоморфологического регресса при помощи инструментальных методов визуализации и биопсии[51].

### **1.6. Текущие мировые исследования**

Диагностическими методами визуализации молочных желез для оценки ответа на проводимое лечение, используемыми в настоящее время, являются УЗИ молочных желез, маммография, магнитно-резонансная томография, маммосцинтиграфия. Shin et al., сообщили, что точность предсказания pCR в случаях с cCR после НСТ составила 38% для маммографии, 13% для УЗИ и 75% для МРТ[70]. По другим данным наибольшую эффективность в оценке клинического ответа опухоли показала сцинтиграфия молочной железы (СМЖ). Основные показатели диагностической точности — чувствительность и

специфичность планарной маммосцинтиграфии– достигли 94 и 97% соответственно[57].

Чрескожная трепан и вакуум-ассистированная биопсии молочной железы под визуальным контролем продемонстрировали многообещающую точность выявления резидуальной опухоли молочной железы. Несколько международных групп исследовали методы биопсии под визуальным контролем как инструмент для отбора исключительных респондентов. Однако сообщаемые результаты противоречивы (Таб.1,2)[36, 77].

Таб. 1 Завершенные и продолжающиеся испытания по изучению точности биопсии, определяющей патологический полный ответ молочной железы.

Исследования/ Исследователи Study/Trial	Дата начала Start date	Подтип опухоли Tumour subtype	Оценка ответа Response evaluation	Метод биопсии Biopsy method	Кол- во пациентов No. of patients	Результаты Results/ outcome	Дата окончания End dat
<b>German Breast group</b> Heil et al.	12.2009 Ретроспективное	Все	cCR по ФО или ММГ/УЗ/ MPT cCR at PE or MG/US/MRI	9–11ГВАБили 14Гтрепан 9–11G VAB or 14G CC	164	FNR 49.3% (35/71)	12.2013
<b>NOSTRA PRELIM</b> Rea-Francis et al	10.2014	HER2+ &TH	Не описано None	2–6хтрепан под УЗИ навигацией 2–6хUSG CC	20	FNR 22% (4/18)	04.2016
<b>University of Heidelberg</b> Heil et al. NCT02575612	07.2014	Все	rPRилигCRподанным ММГ/УЗИ/ MPT rPR or rCR on MG or US/ MRI	6–12х УЗИ навигация 9G ВАБ 6–12хUSG 9G VAB	50	FNR 25.9% (7/27)	02.2015
<b>RESPONDER</b> Heil et al. NCT02948764	03.2015	Все	rPRилигCRподанным ММГ/УЗИ/ MPT rPR or rCR on MG or US/MRI	7х УЗИ/стереотаксический контроль 7-10G ВАБ 7х USG/ STX 7-10G VAB	398	FNR 18% (37/208)	06.2019 Остановлено
<b>MD Anderson Cancer Centre.</b> Kuerer et al. NCT02455791	06.2015	HER2+; TH	<5cm	12х УЗИ/стереотаксический контроль 9G ВАБ and ТАБ 12х USG/STX 9G VAB and FNA	40	FNR 5% (1/21)	12.2016
<b>MICRA trial</b> Netherlands Cancer Institute NTR6120	04.2016	Все	rPRилигCRподанным MPT; ≤2 cm rPR or rCR on MRI; ≤2 cm	8х УЗИ навигация 14G трепан-биопсия 8х USG 14G CC	167	FNR 37% (29/49)	06.2019 Остановлено
<b>Seoul National University Hospital</b> NCT03273426	09.2016	Все	rCR/почти- rCRподанным MPT rCR/near-rCR on MRI	≥ 5 УЗИ навигация 14G трепан или 10G ВАБ ≥ 5 USG 14G CC or 10G VAB	40	FNR 30.8% (4/13)	12.2017
<b>MD Anderson Cancer Centre.</b> Kuerer et al. NCT02945579	01.2017	HER2+; TH	<5 см, после НСТ < 2 см <5 cm and final size < 2 cm	12х УЗИ/стереотаксический контроль 9G ВАБ 12х USG/STX	50	5y LRR < 7%	Продолжается

				9G VAB			
<b>NRG Oncology BR005</b> NCT03188393	04.2017	Все	rCR/почти-rCRпо данным ММГ/УЗИ/ MPT rCR/near-rCR on MG or US/ MRI	6х стереотаксический контроль 8-11G ВАБ 6хSTX 8-11G VAB	98	FNR 50% (18/36)	12.2019 Остановлено
<b>Memorial Sloan Kettering Cancer centre</b> NCT03289195	09.2017	Все	rCRпо данным MPT rCRonMRI	Биопсия под MPT- наведением MRI-guidedbiopsy	25	NPV	Продолжается
<b>The Royal Marsden NHS Foundation</b> Tasoulis et al.	01.2013 Ретроспективное	Все	rPRилигCR rPR or rCR	УЗИ/стереотаксический контроль ВАБ USG/ STX VAB	53	FNR 19% (6/31)	01.2018
<b>The Royal Marsden NHS Foundation</b> Teoh et al.	02.2018	HER2+ ;TH	rPRилигCR ≤ 2cm rPR or rCR ≤ 2cm	УЗИ/стереотаксическийконт роль ВАБ USG/ STX VAB	28	FNR 9% (1/11)	06.2019
<b>Basavatarakam Indo American Cancer Institute</b> Hyderabad CTRL/2018/01/011122	05.2019	Все	rCR/ почти -rCRпо данным ММГ/УЗИ rCR/near-rCR on MG/US	4х УЗИ навигация 14G трепан 4хUSG 14G CC	65	FNR 14.8% (x/38)	11.2019
<b>NeoVAB</b> Centre Georges Francois Leclerc NCT03876951	06.2019	Все	cCRпо ФО или ММГ/УЗ/ MPT cCR at PE or MG/US/MRI	УЗИ/стереотаксический контроль ВАБ USG/STX VAB	66	FNR	Продолжается
<b>Masonic Cancer Centre</b> University of Minnesota NCT03981705	08.2019	HER2+ ;TH	-	-	40	FNR	Продолжается
<p>TH = трижды негативный, cCR = клинический полный регресс, rCR = радиологически полный регресс, rPR = радиологически частичный регресс, ФО = физикальное обследование, ММГ = маммография, УЗ = ультразвук, MPT = магнитно-резонансная томография, ВАБ = вакуум-ассистированная биопсия, FNR = ложно-отрицательный результат, НСТ = неоадьювантная системная терапия</p>							

Таб. 2 Текущие исследования по вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли для подтверждения полного патоморфологического ответа после проведения НСТ.

Авторы/ центр	Критерии включения/ размеры опухоли	Метод биопсии	Кол-во пациентов	Особенности исследования	Первичная конечная точка
MD Anderson Cancer Center/Kuerer et al. [13]	TH или HER2-положительный РМЖ. Начальный размер опухоли 5 см (до лечения) и размер 2 см и/или 90% образца поражения после НСТ; N0 или подтвержденный биопсией N1 с четырьмя или менее аномальными узлами на первоначальном УЗИ	Минимум 12 образцов ткани × 9G ВАБ	50	Отказ от операции на молочной железе	локальный рецидив при постоянном наблюдении и правилах ранней остановки.



Netherlands Cancer Institute/MICRA Trial Vrancken-Peeters et al [14]	пациенты с инвазивным РМЖ с радиологическим частичным или полным ответом на НСТ / без критериев размера поражения	Минимум 14 образцов ткани × 12G ВАБ	525	Все подтипы рака молочной железы	специфичность 92%. Кроме того, будет рассчитываться FNR.
University of Heidelberg/RESPO NDER Trial Heil et al [15]	Инвазивный рак молочной железы после НСТ; клинический частичный или полный ответ; целевое поражение, видимое на УЗИ или маммографии/нет критериев размера поражения	Критерии не прописаны	600	Подтверждающий анализ для идентификации и pCR с использованием ВАБ	<10% FNR Стандартизация гистопатологической оценки образцов после НСТ.
University of Birmingham/Rea/NOSTRA feasibility	ER-отрицательный или HER2-положительный инвазивный рак молочной железы, проведение НСТ / размер поражения должен быть > 1 см на УЗИ или положительный узел	минимум шесть образцов ткани	150	Микрокальцитаны не подлежат оценке; нет верхнего предела критериев размера опухоли	FNR <10%
NRG/Basik and De Los Santos	Оперативный фокальный или мультифокальный [T1–T3, стадия II и IIIA инвазивная протоковая карцинома без критериев размера (все фенотипы рецепторов)], завершенная НСТ с клиническим полным ответом (при клиническом обследовании); у пациентов должен быть достигнут полный или почти полный радиологический ответ опухоли при визуализации молочной железы с помощью маммографии, УЗИ и МРТ; пациенты должны проходить органосохраняющую терапию; пациенты должны иметь биопсийный маркер, помещенный в ложе опухоли, с визуальным подтверждением (предпочтительно маммография, но допустимы УЗИ или МРТ)	6 образцов ткани × 8–11G ВАБ, стереотаксическая	175	Требуется многоцентровое совместное групповое исследование с трехмодальной визуализацией.	NPV = 90% и FNR = 10%

Изучение информативных методов минимально-инвазивной биопсии определения pCR в молочной железе после НСТ было проведено в Гейдельбергском университете J. Heil и соавт. в 2014–2015 гг.[34]. В этот многоцентровой проспективный анализ были включены 164 пациента с полным

клиническим ответом (сCR). Перед операцией им выполнялась трепани вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) после проведения НСТ. Патоморфологический полный ответ диагностирован в 93 случаях (56,7%) от всей когорты. NPV ВАБ-диагностики pCR составил 71,3% [95% доверительный интервал (ДИ): (63,3% 79,3%)]. FNR равнялся 49,3% [95% ДИ: (40,4% 58,2%)]. Наличие маркерной клипсы улучшало NPV [отношение шансов 1,98; 95% ДИ: (0,81; 4,85)]. Ни одна из ВАБ под контролем маммографии (n=16) не дала ложноотрицательных заключений (FNR 0%, NPV 100%). Получение нескольких образцов при биопсии (более трех образцов, взятых в одном или разных положениях) не увеличивало вероятность получения истинно отрицательного результата [OR 0,67; 95% ДИ: (0,20; 2,26), p=0,516] при логистическом регрессионном анализе.

Авторы пришли к следующим выводам: 1) общая точность ВАБ-подтверждения pCR была недостаточной, чтобы предлагать изменение клинической практики; 2) анализ подгрупп (ВАБ под маммографическим контролем) свидетельствует о потенциальной способности ВАБ точно подтверждать полный регресс (pCR) после НСТ; 3) репрезентативность вакуум-ассистированной биопсии может стать решающим методом, на котором следует сосредоточить внимание при дальнейших исследованиях.

В свою очередь, Henry M. Kuerer отметил ряд особенностей этого исследования, которые, скорее всего, способствовали высокой частоте ложноотрицательных заключений, а именно: включение всех подтипов РМЖ; отсутствие четких критериев размера опухоли/визуализации для включения; неадекватный отбор образцов ткани ложа опухоли (размер и количество использованных биопсий (только 30% имели ВАБ); у 37% пациентов клипса не была помещена в ложе опухоли до НСТ, что затрудняет стереотаксическую биопсию под визуальным контролем в 10% случаев.

Следующее проспективное одноцентровое исследование для оценки точности тонкоигольной биопсии под визуальным контролем (FNA) и ВАБ опухоли молочной железы для подтверждения pCR после НСТ достигло своей основной

конечной точки и включило 40 женщин с ранней стадией (стадии I — III) HER2-позитивным (n=14) или ТНРМЖ (n=26)[42]. Все пациенты получали НСТ. Перед операцией им выполнялась тонкоигольная аспирационная биопсия под визуальным контролем и вакуум-ассистированная биопсия под контролем УЗИ и (или) маммографии. В исследовании измерялась точность и частота ложноотрицательных результатов, а прогностическая ценность отрицательных результатов рассчитывалась для тонкоигольной биопсии, для вакуум-аспираторной биопсии, а также для сочетания тонкоигольной аспирации и вакуум-аспираторной биопсии. Полный патоморфологический ответ опухоли молочной железы определялся как отсутствие остаточного заболевания во время операции.

Медиана начального размера опухоли равнялась 3 см, у 40% пациентов определялись метастазы в лимфоузлах на момент первичного диагноза. После НСТ медиана размера остаточной опухоли снизилась примерно в 3 раза (1,1 см), при этом у 94,1% пациентов не было пальпируемых изменений. После завершения НСТ вакуум-аспираторная биопсия в сочетании с тонкоигольной аспирацией достигла точности в 98%, частоты ложноотрицательных результатов всего 5% и прогностическую ценность 95% для определения остаточной опухоли. Связанные с биопсией осложнения 1 степени произошли у 6 пациентов (20,4%) и включали кровотечение или гематомы.

Относительно данного исследования, возникли критические комментарии [35].

1. Отсутствие использования гистопатологической оценки репрезентативности.
2. Отсутствие анализа различий стереотаксического или ультразвукового контроля. По этой причине возник вопрос: достигла ли минимально инвазивная биопсия под стереотаксическим или ультразвуковым контролем более высокой диагностической точности в этом исследовании, поскольку в предыдущем ретроспективном анализе ВАБ с помощью маммографического контроля

достигли более точных результатов, чем с помощью ультразвукового контроля [34].

3. Исключение пациентов с HR+/ HER2- подтипа РМЖ из исследования Henry M. Kuerer могло бы помочь улучшить результаты, поскольку диагностическая точность метода ВАБ для этого подтипа опухоли оказалась наименее корректной в этом исследовании. Кроме того, pCR реже достигался для HR+/HER2-. Известно, что корреляция долгосрочного результата и достижения pCR при гормонозависимом HER2-негативном подтипе не очевидна, как для подтипов ТНPMЖ и HER2-3+.

4. Авторы хотели бы подчеркнуть сравнение тонкоигольной аспирации (FNA) с системами ВАБ. Исследование Henry M. Kuerer и соавт. доказывает, что системы FNA не приносят какой-либо значимой дополнительной диагностической ценности по сравнению с одним ВАБ. Это подтверждает ограниченную диагностическую полезность метода FNA, от которого в Европе, в основном, отказались для диагностики злокачественных новообразований молочной железы.

Также критики ставят под сомнение реализацию нерандомизированного клинического исследования, запущенного онкологическим центром М.Д. Андерсон, посвященного отсутствию хирургического лечения у пациентов с pCR в группе HER2-3+ и ТНPMЖ и проведению только ЛТ, основанного на результатах проведенного исследования, поскольку до сих пор надежность диагностики pCR после НСТ с помощью ВАБ была доказана только в экспериментальных моноцентровых исследованиях. Возможно, результаты должны быть подтверждены в более крупных многоцентровых исследованиях (например, RESPONDER Trial <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948764>).

В 2018 г. в Гейдельбергском университете профессором J. Neil и соавт. было инициировано исследование RESPONDER, основанное на предыдущем исследовании от 2015 г., основной целью которого является оценка точности

ВАБ для диагностики pCR после НСТ. Исследование разработано, чтобы доказать, что уровень ложноотрицательных результатов ВАБ ниже 10% (чувствительность 90% или выше). Это исследование разработано как многоцентровое подтверждающее открытое диагностическое исследование с индивидуальным контролем. В этом дизайне исследования контроль (операция на молочной железе=эталонный тест) и компаратор (ВАБ=индексный тест) будут выполняться для каждой пациентки. Нулевая гипотеза, подлежащая оценке в рамках подтверждающего анализа, утверждает, что частота пациентов с необнаруженной остаточной опухолью  $p \geq 0,1$ . В то время как альтернативная гипотеза, для которой обосновано это исследование, утверждает, что  $p$  не превышает 0,05. Таким образом, тестовые гипотезы представлены в виде  $H_0: p \geq 0,1$  по сравнению с  $H_1: p < 0,05$ , которые проверяются с помощью одностороннего биномиального теста с односторонним уровнем значимости  $\alpha=0,025$ .

Многие другие клинические испытания также продолжают исследовать концепцию деэскалации хирургии молочной железы. К этим испытаниям относится и NRG Oncology BR005 исследование фазы II, оценивающее точность биопсии ложа опухоли в прогнозировании патологического ответа у пациентов с клиническим/ радиологическим полным ответом (CR) после НСТ, запущенное в 2018 г. Результаты этого исследования были представлены на симпозиуме в Сан-Антонио[8]. В этом многоцентровом проспективном исследовании приняли участие 452 женщины с РМЖ начальной стадии 1–3 всех биологических подтипов. в полный анализ были включены 398 пациентов. Все участники имели подтвержденный визуализацией частичный или полный ответ на НСТ и прошли ВАБ под визуальным контролем перед операцией на молочной железе в соответствии с рекомендациями. Первичной конечной точкой была частота ложноотрицательных результатов (FNR) ВАБ-подтвержденного pCR-B (в опухоли молочной железы).

Результаты показали, что ВАБ под визуальным контролем не выявила при патоморфологическом исследовании хирургического препарата остаточной опухоли у 37 из 208 женщин [FNR, 17,8%; 95% доверительный интервал 12,8–23,7%]. Из этих 37 женщин у 12 (32,4%) выявлена только остаточная DCIS, 20 (54,1%) минимальная резидуальная инвазивная опухоль (<5 мм), а 19 из 25 (76,0%) демонстрировали клеточность инвазивного рака  $\leq 10\%$ . Фактически 19 из 37 случаев (51,4%) ложноотрицательных заключений можно было избежать. Исследовательский анализ показал, что выполнение ВАБ с помощью самой большой иглы по объему (калибр 7) не дало ложноотрицательных результатов и что объединение визуализации и визуально-управляемой ВАБ в одном диагностическом тесте снизило FNR до 6,2% (95% ДИ, 3,4–10,5%).

Авторы пришли к выводу о том, что ВАБ под визуальным контролем чаще, чем ожидалось, пропускала остаточную болезнь. Стало ясным, что перед тем как отказаться от операции на молочной железе, необходимо внести коррективы в диагностические процедуры и отбор пациентов.

В 2020 г. получен промежуточный анализ многоцентрового обсервационного когортного исследования MICRA[46], целью которого являлось изучение диагностической точности биопсий опухоли под ультразвуковым наведением для определения pPR и pCR у пациентов с радиодиагностическим полным или частичным ответом по МРТ. Исследование MICRA показало, что при биопсии молочной железы иглой 14G под ультразвуковым контролем не удалось обнаружить остаточную опухоль примерно у одной трети пациентов с радиодиагностическим полным или частичным ответом на НСТ по результатам МРТ.

В 2020 г. Tasoulis и соавт.[76] опубликовали исследование, в котором анализировались многоцентровые данные о 166 пациентах с РМЖ, которые получали НСТ с последующей биопсией под УЗ-контролем перед операцией. Средний (диапазон) размер опухоли до и после лечения составлял 33,5 (12–100) мм и 10 (0–100) мм соответственно. Общая частота полного

патоморфологического ответа составила 51,2% (n=85) для HR+/HER2-отрицательных опухолей; 44,7% (21 из 47) для HR+/HER2 – положительных; 69% (20 из 29) для HR-/HER2-положительных; и 66,1% (39 из 59) для ТНРМЖ. Большинству (86,1%) пациентов была выполнена вакуумная биопсия под визуальным контролем, а у 23 пациентов — трепан-биопсия. Средний (диапазон) калибр иглы составлял 10 (7-14), а среднее (диапазон) количество образцов составляло 6 (2-18). Когда биопсия под визуальным контролем (ВАБ и трепанбиопсия) была репрезентативной (159, или 95,8%), частота ложноотрицательных результатов по всей когорте составляла 18,7% (95% ДИ, 10,6–29,3%). Анализ подгрупп пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 ВАБ (76, или 45,8%) продемонстрировал ложноотрицательный результат в 3,2% (95% ДИ, 0,1% — 16,7%), отрицательную прогностическую ценность — 97,4% (95% ДИ, 86,5–99,9%) и общую точность — 89,5% (95% ДИ, 80,3–95,3%). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий вакуум-ассистированную биопсию с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше, с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание.

### **1.7. Описание опыта применения вакуум-ассистированной биопсии под ультразвуковой навигацией при новообразованиях молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова**

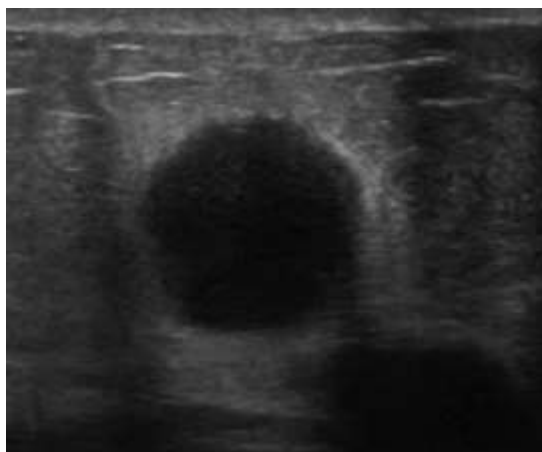
Тактика ведения пациентов с новообразованиями неопределенного злокачественного потенциала (категории В3), обнаруженными при трепан-биопсии в скрининговых популяциях, долгое время вызывала споры. «Золотым стандартом» для постановки окончательного диагноза традиционно была диагностическая эксцизионная биопсия. Однако, с учетом общего низкого

уровня ассоциации злокачественных новообразований, это, вероятно, свидетельствовало о чрезмерно агрессивном лечении. Таким образом, вакуум-ассистированную биопсию, забирающую большой объем ткани, стали предлагать, как альтернативу хирургическому иссечению новообразований с неопределенным потенциалом злокачественности[9, 72, 73].

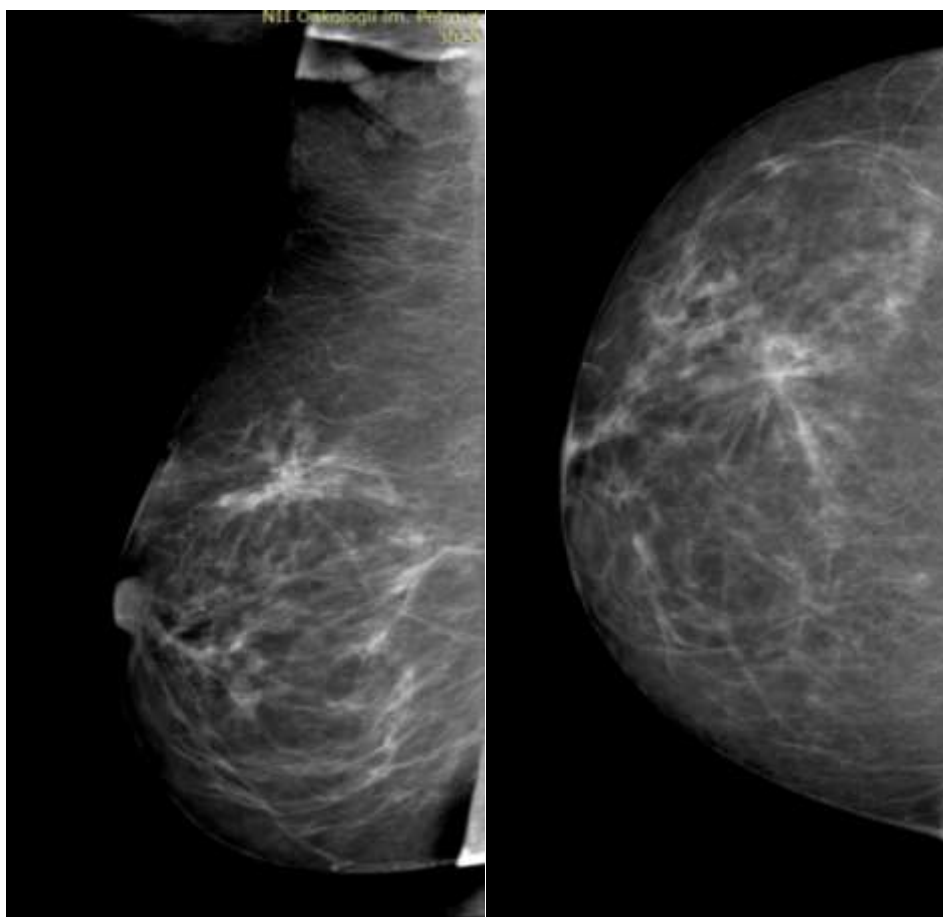
ВАБ доброкачественных поражений был одобрен National Institute for Health and Care Excellence (NICE). S.E. Pinder и соавт. в своих рекомендациях по лечению поражений В3 пояснили, что диагностическая хирургия не предполагает полного удаления поражения, а цель вакуум-ассистированной биопсии должна состоять в заборе достаточного количества образцов ткани, чтобы гарантировать отсутствие злокачественности. Руководящие принципы по ВАБ рекомендуют удаление не менее 12 фрагментов иглой калибра 7 G (приблизительно 4 г ткани), при наличии зоны интереса размером более 30 мм необходимо провести биопсию двух участков, взяв наиболее подозрительный участок. На дооперационной диагностике злокачественных новообразований важно точно определить оптимальное лечение, и репрезентативная выборка является главной составляющей[55]. Преимущества ВАБ заключаются в отсутствии рисков, связанных с оперативным лечением, экономической эффективности, высоком уровне удовлетворенности пациентов и хороших косметических результатах.

Ретроспективный анализ был проведен на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Информированное согласие получено от каждой пациентки. В период с июня 2019 г. по июнь 2022 г было выполнено 163 ВАБ. В группу исследования вошли пациентки с новообразованиями молочных желез категорий 2–4 по шкале BI-RADS. Решение о выполнении ВАБ принималось онкологом в каждом конкретном случае на основании анамнестических, клинических данных и результатов гистологического исследования трепан-биоптатов: образования категории В3 или В2 при дискордантной лучевой картине (рис. 1, 2).

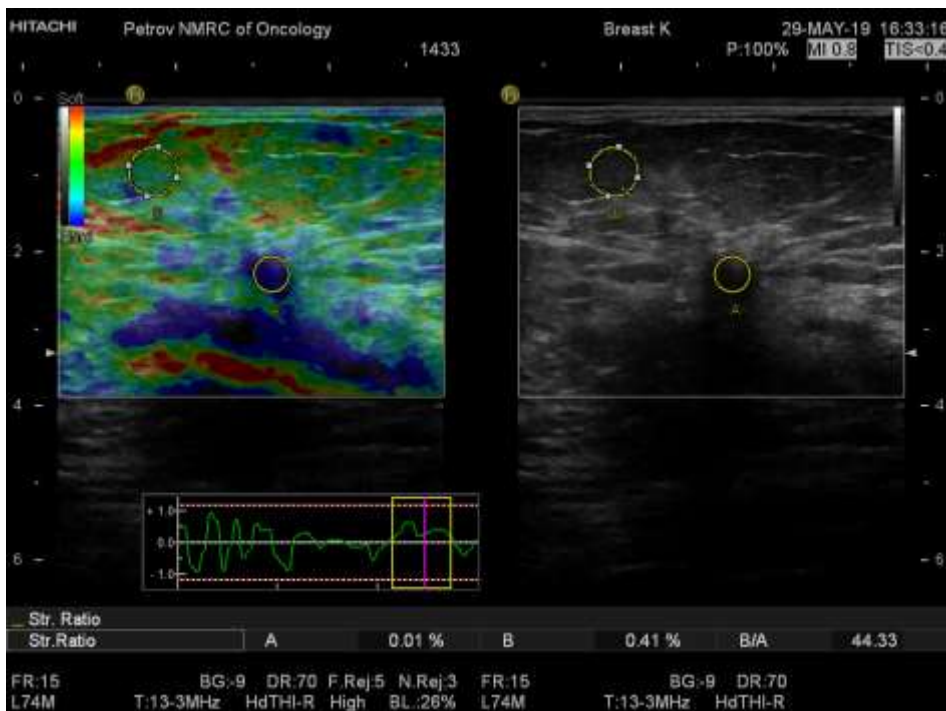




**Рис. 1** Эхограмма гипоехогенного образования округлой формы (гистологическое заключение: инвазивный неспецифицированный рак молочной железы, трижды негативный молекулярный подтип)



*a*



б

**Рис. 2** Показание к ВАБ — дискордантные данные медицинской визуализации, подозрительные на злокачественное образование или радиальный рубец — BI-RADS 4b и гистологического заключения трепан-биоптатов: фрагменты ткани молочной железы с очаговой простой гиперплазией эпителия протоков: а — маммография правой молочной железы в двух проекциях. Участок нарушения архитектоники в верхненаружном квадранте BI-RADS 4b; б — эхограмма гипоехогенного образования, неправильной формы, с нечеткими, неровными контурами. В режиме ЦДК и ЭК в структуре регистрируется гиповаскулярный кровоток. При проведении компрессионной эластографии определяется 4 эластотип. Strain Ratio = 44,33 (пороговое значение 4,0). Категория BI-RADS 4b

С целью контроля выполнения данной процедуры мы использовали ультразвуковую навигацию с использованием стандартного В-режима — аппаратом Hitachi — Hi Vision Ascendus, с линейным датчиком и частотой 6-12 МГц. Датчик ультразвукового аппарата устанавливали в продольной проекции с позиционированием зоны интереса в наибольшем измерении по методу «свободной руки». ВАБ проводили с помощью аппарата En Cor Enspire с использованием зонда 10-7 G.

Все новообразования удаляли под местной анестезией, до полного исчезновения визуализации его на экране УЗ-сканера. Далее производили установку внутритканевой клипсы по показаниям.

После проведения процедуры накладывали асептическую повязку, лед и осуществляли тугое бинтование сроком на 48 часов.

В данном анализе мы получили следующие результаты: в 5 (3,1%) случаях у пациенток после проведенной процедуры имелся болевой симптом, а в 37 (22,7%) случаях проведение процедуры сопровождалось появлением гематомы. Пациентки с признаками обширных гематом осмотрены повторно, данных о продолжающемся кровотечении получено не было. Других осложнений, связанных с выполнением манипуляции, зарегистрировано не было.

У 5 (3,1%) пациенток была выявлена остаточная опухолевая ткань в зоне удаленных новообразований.

В 155 (95,0%) случаях удаленные новообразования имели доброкачественный характер, инвазивный рак выявлен лишь в 2 (1,2%) случаях, протоковый рак *in situ* — в 6 случаях (3,8%). Результаты гистологического исследования представлены в таблице 3.

Таб. 3 Результаты гистологического исследования материалов, полученных после вакуум-ассистированной биопсии

Окончательное гистологическое заключение	Количество	Соотношение, %
Фиброаденома	88	53,60
Аденоз	28	17
Папиллома	12	7,30
Аденома	9	5,50
Фиброз	7	4,30
DCIS	6	3,70
Простая гиперплазия эпителия протоков	5	3
NST	2	1,20
Доброкачественная филоидная опухоль	2	1,20
Нелактационный мастит	2	1,20
Радиальный рубец	1	0,60
Олеогранулема	1	0,60

Кроме того, важной особенностью метода вакуум-ассистированной биопсии при поражениях категории В3 является установка клипсы-маркера во время биопсии для облегчения идентификации поражения как для дальнейшей контрольной маммографии, так и для хирургической идентификации. Еще одним показанием к установке клипсы-маркера является обнаружение инвазивного рака (в нашем анализе в 2 (1,2%) случаях) и протокового рака *in situ* (в нашем анализе в 6 случаях — 3,7%).

Наш опыт показал, что при выполнении вакуум-ассистированной биопсии происходит забор большего объема ткани, что позволяет более эффективно выполнять гистологическое исследование и проводить адекватное лечение.

Учитывая опыт зарубежных коллег и результаты проведенных исследований, в институте онкологии им.Н.Н.Петрова оценка точности трепан и разработка методики вакуум-ассистированной биопсии под визуальным контролем после НСТ для выявления резидуального рака в молочной железе является актуальным направлением в рамках деэскалации хирургического лечения.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках поставленной главной цели – онкологическая безопасность деэскалации хирургического этапа лечения женщин с HER2-позитивным и трижды-негативным РМЖ в исследовании предусмотрено два этапа: 1) Изучение точности трепан-биопсии с ультразвуковой навигацией после НСТ для предсказания полного патоморфологического ответа, определяемого в удаленном хирургическом препарате (61 пациент); 2) деэскалация хирургического этапа лечения у пациентов с полным клиническим ответом, подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии (27 пациентов).

### **1.1. Точность трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадьювантной системной терапии для предсказания полного патоморфологического ответа опухоли**

#### **1.1.1. Дизайн исследования**

Критериями включения пациентов в это одноцентровое ретроспективное исследование стали:

1. Морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы I-IIIВ стадии
2. Трижды негативный подтип [ER-, PR-, HER2-], определяемый с помощью ИГХ-исследования или HER2-положительный подтип, подтвержденный биопсией под визуальным контролем (3+ балла по иммуногистохимическому анализу или амплификации HER2 при флуоресцентной гибридизации in situ)
3. Проведение неоадьювантной системной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли
4. Полный либо частичный клинический ответ опухоли после НСТ, определяемый с помощью УЗИ, маммографии, маммосцинтиграфии.
5. Оценка ECOG 0-1.

6. Отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству
7. Подписанное информированное согласие.

Критериями не включения пациентов в данное исследование являлись:

1. Морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы III-IV стадии
2. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания или острые заболевания

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Раннее прекращение неоадьювантной системной терапии из-за токсичности лечения или других причин
2. Недостаточный ответ на проводимую НСТ («стабилизация» по данным методов визуализации)

Первичная конечная точка: частота ложноотрицательных результатов (FNR). FNR определяли, как отсутствие резидуального рака в материале, полученного путем трепан-биопсии под визуальным контролем (индексный тест = отрицательный), но наличие резидуального рака, при окончательном патоморфологическом исследовании послеоперационного хирургического препарата (эталонный тест = положительный).

Вторичные конечные точки: Диагностическая точность метода, чувствительность, специфичность, отрицательное и положительное прогностическое значение (NPV и PPV).

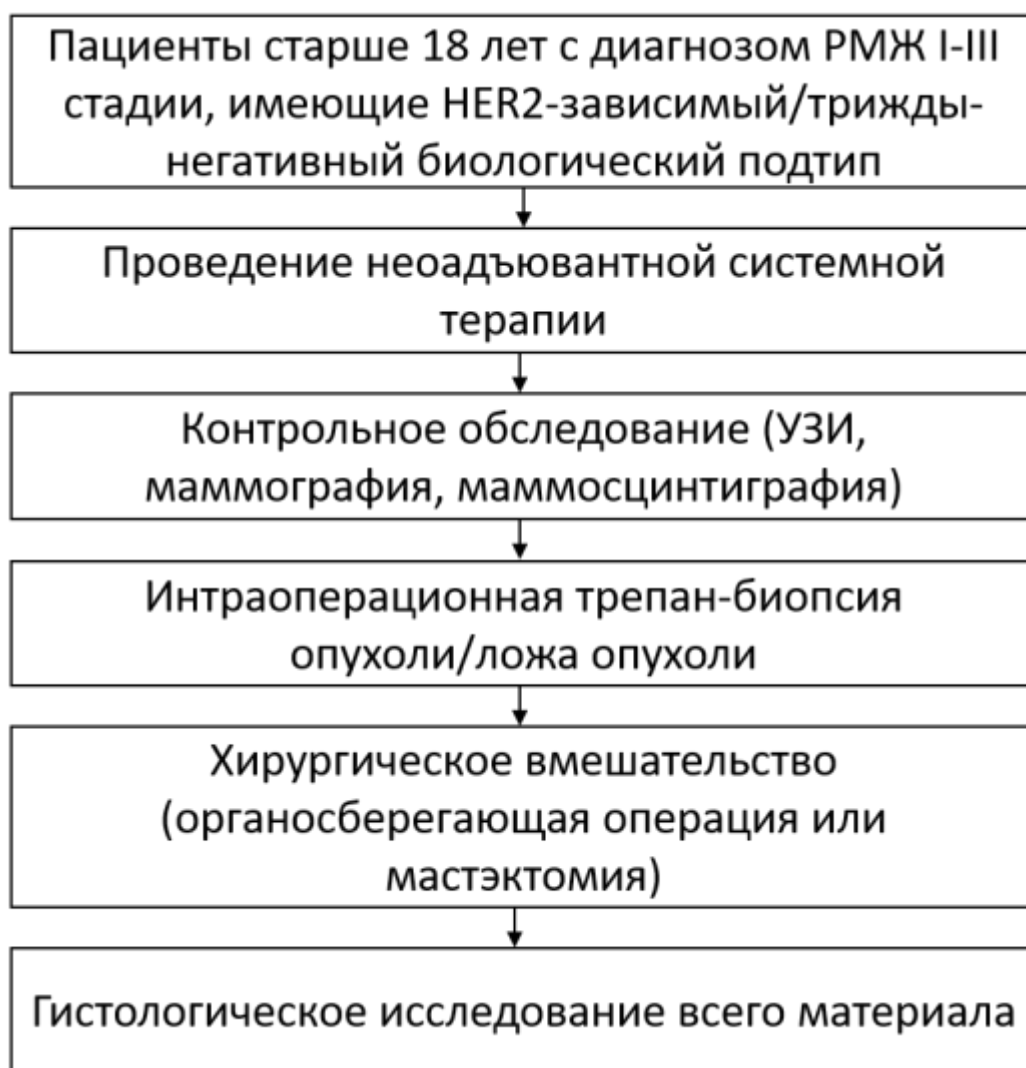


Рис. 3 Дизайн 1 этапа (ретроспективного) исследования

### 2.1.2. Общая клиническая характеристика пациентов.

В данный этап исследования была включена 61 пациентка, получавшая лечение в отделении опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Петрова в период с 2017 по 2019 года. Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены в Таблице 4. Всем пациентам перед началом проведения системного лечения выполнялись инструментальные исследования, включавшие: УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию.

Группа с ТНРМЖ получала 4 цикла неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAP (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин – 50,0 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин AUC5) 1 раз в 21 день. После выполнялось контрольное инструментальное

исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе, пациентам выполнялась трепан-биопсия опухолевого ложа с последующим запланированным хирургическим вмешательством (оргносберегающая операция или мастэктомия) согласно существующим клиническим рекомендациям.

У пациентов проводилась стандартная лучевая терапия по показаниям. Пациентки получали адъювантное системное лечение согласно существующим рекомендациям.

Группа HER2+ получала 4 цикла неoadъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 21 день, затем доцетаксел 75-100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день, 1 раз в 21 день. По окончании системной терапии выполнялось контрольное инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном или частичном клиническом ответе, пациентам выполнялась трепан-биопсия опухолевого ложа с последующим запланированным оперативным вмешательством.

У пациентов с достигнутым pCR проводились стандартная лучевая терапия и адъювантная таргетная терапия препаратом трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) на срок до одного года и гормональная терапия антиэстрогенами (тамоксифен) или ингибиторами ароматазы при ER+/HER2+ опухолях. Пациентки с резидуальной опухолью проходили стандартное лучевое и адъювантное лечение.

Резидуальный рак рассматривали как наличие остаточных инвазивных или *in situ* опухолевых клеток в образце молочной железы (ypT1 или *in situ*), тогда как pCR рассматривали как отсутствие резидуальных инвазивных и *in situ* опухолевых клеток в молочной железе (ypT0).

Трепан-биопсию после НСТ выполняли под УЗ-навигацией, использовалась игла калибра 14G. Удалялось минимум двенадцать образцов ткани. Чтобы свести к



минимуму дискомфорт пациента, все биопсии были выполнены в операционной под общей анестезией. Сразу же после этого проводилась хирургическая процедура.

Хирургическое вмешательство планировалось исходя из стандартных рекомендаций. Послеоперационный материал и ткань, полученная методом трепан-биопсии, подлежали патоморфологической и иммуно-гистохимической (РЭ, РП, HER2, Ki-67) оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

Таб. 4 Клинико-демографические характеристики пациентов.

Параметры		Количество	%
Возраст, медиана (диапазон), лет		49,5 (32-72)	
Исходный наибольший медианный размер опухоли, (диапазон), мм		26 (8-61)	
Степень дифференцировки (G)	1	1	1,6%
	2	18	29,5%
	3	42	68,9%
Подтип опухоли	HER2 3+	30	49,2%
	ТНPMЖ	31	50,8%
Клиническая Стадия до НСТ	1	1	1,6%
	2	42	68,9%
	3	18	29,5%
Патоморфологическая Стадия	0	38	62,3%
	1	11	18,0%
	2	9	14,8%
	3	3	4,9%
Схема неоадьювантной системной терапии	CAРх6	30	49,2%
	АСх4+DNх4	31	50,8%
Клинический эффект	cPR	47	77,0%
	cCR	14	23,0%
Вид операции на молочной железе	Мастэктомия	37	60,7%
	Органособерегающая	24	39,3%
	БСЛУ	49	80,3%

Вид операции на лимфатических узлах	ЛАЭ	12	19,7%
Гистологическое заключение после трепан-биопсии	pCR	46	75,4%
	Non-pCR	15	24,6%
Гистологическое заключение операционного материала	pCR	37	60,7%
	Non-pCR	24	39,3%
Оценка операционного материала по системе Miller-Payne	1	1	1,9%
	2	2	3,8%
	3	7	13,2%
	4	7	13,2%
	5	36	67,9%
Оценка операционного материала по системе RCB	0	37	61,7%
	1	5	8,3%
	2	15	25,0%
	3	3	5,0%
Адьювант системная терапия	Не проводилась	24	39,3%
	Проводилась	37	60,7%
Адьювантная лучевая терапия	Не проводилась	24	39,3%
	Проводилась	37	60,7%
Прогрессирование	0	53	86,9%
	1	8	13,1%

## **2.2. Дезэскалация хирургического лечения у пациентов с РМЖ с полным клиническим ответом после неoadьювантной системной терапии и подтвержденным полным патоморфологическим ответом с помощью вакуум-ассистированной биопсии**

### **2.2.1. Дизайн исследования**

Основываясь на результатах нашего исследования, а также данных предыдущих мировых исследований по дезэскалации хирургического лечения, спланированно

проспективное исследование по отказу от хирургических вмешательств на молочной железе после НСТ с использованием вакуум-ассистированной биопсии под УЗ-навигацией в институте онкологии им.Н.Н.Петрова. Первичной конечной точкой стала оценка безрецидивной выживаемости (DFS). Вторичные конечные точки включают в себя: оценку общей выживаемости (OS), оценку качества жизни пациентов и общие расходы, связанные со здравоохранением (время операции, койко/день).

Критериями включения пациентов в это одноцентровое проспективное исследование стали:

1. Морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы I-IIВ стадии;
2. Трижды негативный или HER2-положительный РМЖ, подтвержденный биопсией под визуальным контролем (3+ балла по иммуногистохимическому анализу или усиление HER2 при флуоресцентной гибридизации *in situ*);
3. Проведение неоадьювантной системной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли;
4. Полный клинический ответ опухоли на НСТ;
5. Оценка ECOG 0-1;
6. Отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству;
7. Отсутствие противопоказаний для проведения лучевой терапии после операции;
8. Подписанное информированное согласие.

Критериями не включения пациентов в данное исследование являлись:

1. Проведение ранее любой системной терапии рака молочной железы;
2. Морфологически подтвержденный диагноз рака молочной железы IIIA-IV стадии;
3. Носительство мутаций гена BRCA1/2;
4. Мультифокальность и мультицентричность первичной опухоли;
5. Тяжелые неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания или острые заболевания.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Прерывание неoadъювантной системной терапии в виду токсичности лечения;
2. Недостаточный ответ на проводимую НСТ (частичный клинический ответ по данным методов визуализации).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (№393/298 от 21.10.2021). Все участники дали письменное информированное согласие. Исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov с идентификатором NCT04293796.

### **2.2.2. Общая клиническая характеристика пациентов.**

Группа пациентов с ТНРМЖ в неoadъювантном режиме получила 4 цикла неoadъювантной полихимиотерапии по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 21 день, затем 12 циклов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме паклитаксел 60-100 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + карбоплатин АUC 2 1 р в 7 дней.

Пациенты с ER+/- HER2+ получили 6 циклов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме ТСНР (Доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup>+Карбоплатин АUC6 + Трастузумаб 6мг/кг (нагрузочная 8мг/кг) + Пертузумаб 420мг (нагрузочная 840мг)) 1 раз в 21 день. Всем пациентам после проведенного неoadъювантного системного лечения, выполнялось контрольное инструментальное исследование, включавшее УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию. При подтвержденном полном клиническом ответе, пациентам выполнялась ВАБ и БСЛУ. В спорных случаях оценки ответа при инструментальных исследованиях, определяющее значение имела маммосцинтиграфия, как наиболее чувствительный метод, при этом результат НСТ обозначался как «частичный клинический регресс».

Пациентки с резидуальной опухолью проходили хирургическое (органосберегающая операция), лучевое и адъювантное лечение.

Резидуальный рак рассматривали как наличие остаточных инвазивных или *in situ* опухолевых клеток в образце молочной железы (ypT1 или *in situ*), тогда как pCR рассматривали как отсутствие резидуальных инвазивных и *in situ* опухолевых клеток в молочной железе (ypT0).

Всем пациентам до начала неоадьювантного системного лечения устанавливалась метка в центр опухоли при помощи трепан-иглы калибра 14G.

ВАБ после НСТ выполняли под сонографическим контролем для обнаружения клип-маркера, использовалась игла калибра 7G. Удалялось минимум шесть образцов ткани (три по внешнему контуру и 3 по наружному), затем образцы были оценены интраоперационно при помощи цифровой двухпозиционной спектрографии (Faxitron Bio Vision) с целью обнаружения метки в удаленных тканях, что являлось гарантией забора ложа опухоли. После удаленные образцы подлежали гистопатологической и иммуногистохимической оценке в соответствии со стандартными рекомендациями.

В период с 2020 по 2022 год в исследование было включено 30 пациентов, 27 из которых соответствовали критериям отбора, 3 пациента не достигли полного или частичного клинического регресса по данным инструментальных методов исследований (УЗИ, маммографии, маммосцинтиграфии) и были исключены из исследования. Демографические данные пациентов и характеристики опухоли при постановке диагноза представлены в Таблице 5.



Рис. 4 Дизайн 2 этапа исследования

Таб. 5 Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметры	Количество	%	
Возраст, медиана (диапазон), лет	47,5 (32-68)		
Исходный наибольший медианный размер опухоли, (диапазон), мм	20,5 (7-35)		
Степень дифференцировки (G)	2	13	48,1%
	3	14	51,9%
Подтип опухоли	HER2 3+	15	55,6%
	ТНРМЖ	12	44,4%
Клиническая стадия	1	7	25,9%
	2	19	70,3%
	3	1	3,8%
Статус лимфоузлов	N0	20	72,1%
	N+	7	25,9%
Патоморфологическая стадия	0	21	77,8%
	1	6	22,2%

Клинический эффект	Частичный	1	3,7%
	Полный	26	96,3%
Гистологическое заключение после ВАБ	pCR	21	77,8%
	Non-pCR	6	22,2%
Статус Nпосле БСЛУ	N+	1	3,7%
	N0	26	96,3%
Гистологическое заключение после ОСО (у пациентов с резидуальной опухолью по данным ВАБ)	pCR	3	50,0%
	Non-pCR	3	50,0%
Местный рецидив за период наблюдения	Нет	26	96,3%
	Да	1	3,2%

### 3. Статистический анализ.

Использовалась простая описательная статистика. Частота ложноотрицательных результатов, чувствительность, специфичность, отрицательная прогностическая ценность и общая точность рассчитывались с 95% доверительным интервалом с использованием точного биномиального метода. Статистическую значимость сравнения между группами определяли как  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием SPSS версии 23.0

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Точность трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неoadьювантной системной терапии для предсказания полного патоморфологического регресса опухоли

В исследование была включена 61 пациентка, получавшая лечение в отделении опухолей молочной железы ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Петрова в период с 2017 по 2019 года.

Средний возраст больных составил 49,5 лет. Средний начальный клинический размер опухоли составлял 26мм (диапазон 8-61мм) на основании объективного осмотра и результатов инструментальных методов исследований молочной железы. У 1 (1,6%) пациентки диагностирована I стадия заболевания, у 42 (68,9%) II и у 18 (29,5%) III стадия. 31 пациентка (50,8%) имела трижды негативный подтип рака молочной железы, у 30 (49,2%) — HER2-позитивное заболевание.

После проведенной неoadьювантной системной терапии частичный клинический регресс (cPR) был диагностирован у 47 (77%) пациентов, полный клинический регресс (cCR) у 14 (23%). Полный патоморфологический ответ pCR в трепан-ткани опухолевого ложа и операционного материала был достигнут у 46 (75,4%) и 37 (60,7%) соответственно.

Соотношение результатов гистологического исследования трепан-биоптатов и послеоперационного материала представлены в таблице 6.

Исходя из полученных данных была рассчитана диагностическая точность метода: Чувствительность 100% (95% ДИ: 90,51% - 100%), Специфичность 62,5% (95% ДИ: 40,59%-81,20%), Ложноотрицательный результат (FNR) составил 0%, положительно прогностическое значение (PPV) 75,00% (95% ДИ: 59.46% - 85.99%), отрицательное прогностическое значение (NPV) 100.00%.



Таб. 6 Соотношение результатов гистологического исследования трепан-биоптатов и послеоперационного материала

		Гистологическое заключение после оперативного вмешательства	
		pCR	NONpCR
		Количество	Количество
Гистологическое заключение после трепан- биопсии	pCR	37	9
	NONpCR	0	15

**3.2. Алгоритм установки клипс в ткань опухоли под лучевым контролем перед проведением НСТ, с последующим контролем для исключения миграции клипс**

Пациентам с опухолью до 30мм, имеющим HER2-зависимый или трижды негативный биологический подтип рака молочной железы устанавливается УЗ-контрастная метка (нитилоновое кольцо), а также 5 металлических клипс через коаксиальную иглу, для облегчения УЗ визуализации. Все маркеры устанавливаются в центр имеющейся опухоли либо перед началом проведения химиотерапии, либо после первого цикла лечения, пока опухоль имеет четкие границы. Если опухоль имеет HER2-зависимый биологический подтип после проведения 3 и 6 цикла неoadъюватной системной терапии по схеме ТСНР проводится оценка не только ответа опухоли на проводимое лечение, но и локализация установленных маркеров. При опухоли трижды-негативного подтипа первый контроль ответа опухоли и положения метки оценивается после 2 цикла химиотерапии по схеме АС, второй контроль после 6 цикла химиотерапии Паклитаксел+Карбоплатин, третий контроль после 12 цикла химиотерапии Паклитаксел+Карбоплатин. (Рисунок 5)

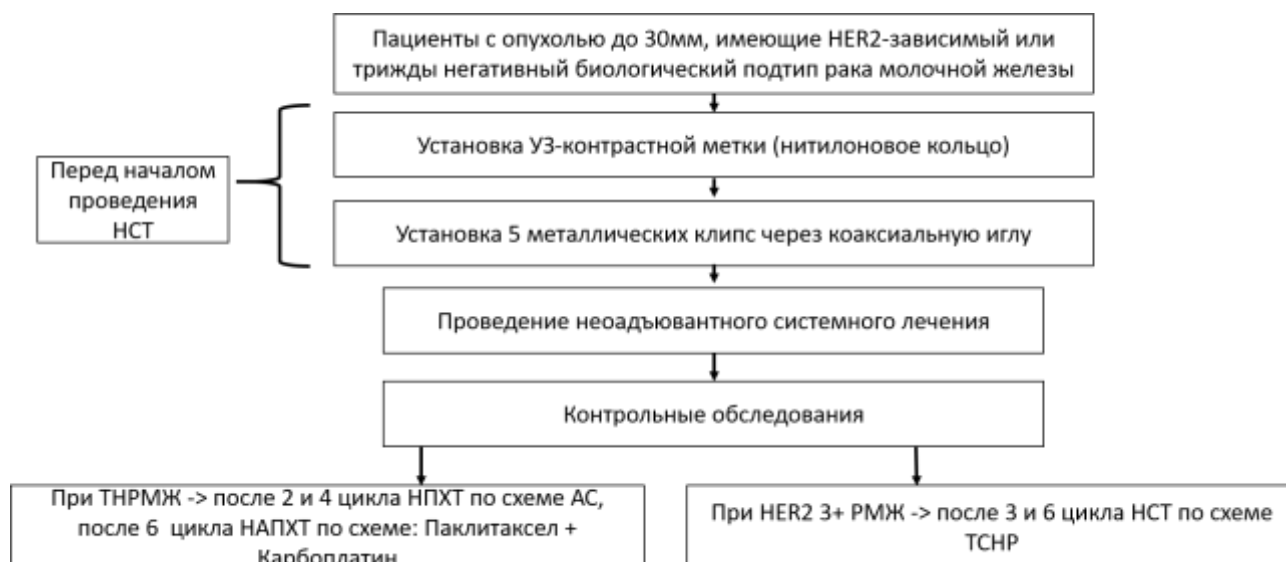


Рис. 5 Алгоритм установки клипс в ткань опухоли под лучевым контролем перед проведением НСТ, с последующим контролем для исключения миграции клипс

### **3.3.Алгоритм выполнения вакуум-ассистированной биопсии опухолевого ложа при полном клиническом ответе после неоадьювантной системной терапии в целях подтверждения полного патоморфологического ответа**

1.В условиях операционной, под эндотрахеальным наркозом, в положении пациента на спине происходит визуализация меток, установленных до начала системного лечения, при помощи УЗ сканера.

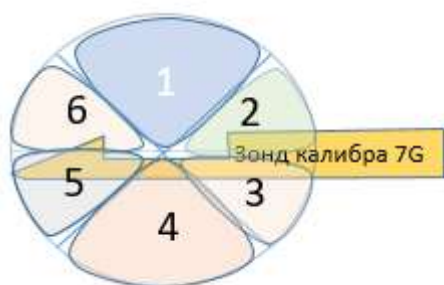
2. Затем происходит визуализация установленных до начала системного лечения меток при помощи УЗ сканера. Под визуализируемые метки подводится зонд для вакуум-аспирации калибром 7G.

3.1 При расположении меток, и, соответственно, ложа опухоли на расстоянии  $\leq$  1см от большой грудной мышцы выполняется последовательный забор ткани радиусом в  $180^\circ$  (Рис.6). Количество забираемых образцов = 12.



**Рис. 6** Зонд калибра 7G подводится под визуализируемые метки, затем последовательно удаляются зоны: зона 1, зона 2, зона 3.

3.2 При расположении меток, и, соответственно, ложа опухоли на расстоянии >1см от большой грудной мышцы выполняется последовательный забор ткани радиусом в 360° (Рис.7). Количество забираемых образцов = 12.



**Рис. 7** Зонд калибра 7G подводится под визуализируемые метки, затем последовательно по часовой стрелке удаляются зоны: зона 1, зона 2, зона 3, зона 4, зона 5, зона 6.

4. Материал, полученный после первого забора ткани, маркируется как «внутренний контур» и в целях контроля точного забора ложа опухоли выполняется снимок удаленных тканей при помощи рентгенологической установки для обнаружения установленных меток. (Рис.8)



**Рис. 8** Снимок при помощи рентгенологической установки. В центре – установленная до неоадьювантной системной терапии клипса (обведена).

5. При обнаружении меток, установленных до проведения неоадьювантной системой терапии, выполняется повторный забор ткани при помощи вакуум-ассистированной биопсии (от 6 до 12 образцов в зависимости от расположения ложа опухоли), полученный материал после второго забора ткани маркируется как «внешний» контур.

6. Весь материал отправляется на плановое гистологическое исследование

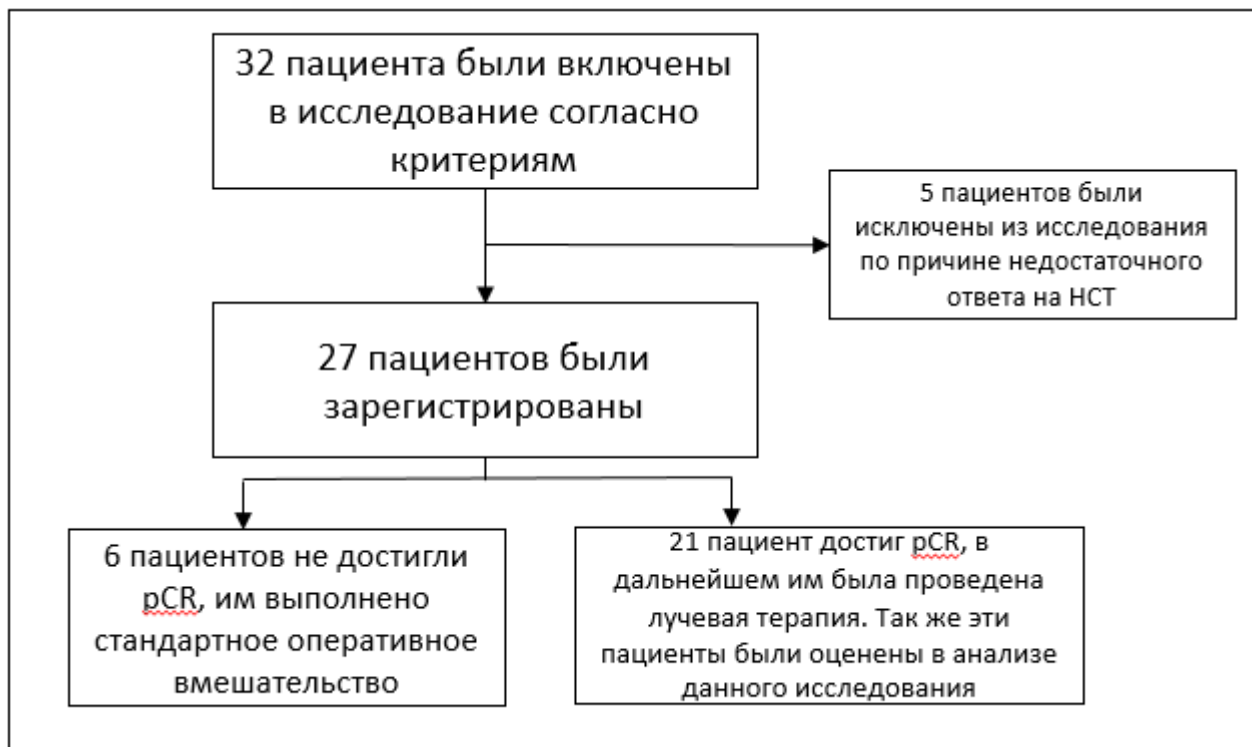
7. Устанавливается клипса в ложе опухоли с целью последующего рентгенологического контроля и ориентира для проведения лучевой терапии

8. Проводится инфильтрация разведенным раствором адреналина для профилактики послеоперационного кровотечения.

На данный алгоритм оформляется патент «Способ выполнения органосохраняющей операции путем вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли молочной железы после проведенной неоадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы HER2-зависимого или трижды негативного подтипа», находящийся на стадии согласования.

**3.4. Текущие результаты исследования пациентов, достигших полный клинический ответ (сCR) на неоадьювантную системную терапию и подтвержденный полный патоморфологический ответ (pCR) с помощью вакуум-ассистированной биопсии и биопсией сигнальных лимфоузлов.**

В период с 2020 по 2022 год в исследование было включено 32 пациента, 27 из которых соответствовали критериям отбора, 5 пациентов не достигли полного или частичного клинического ответа по данным инструментальных методов исследований и были исключены из исследования (Рис.9)



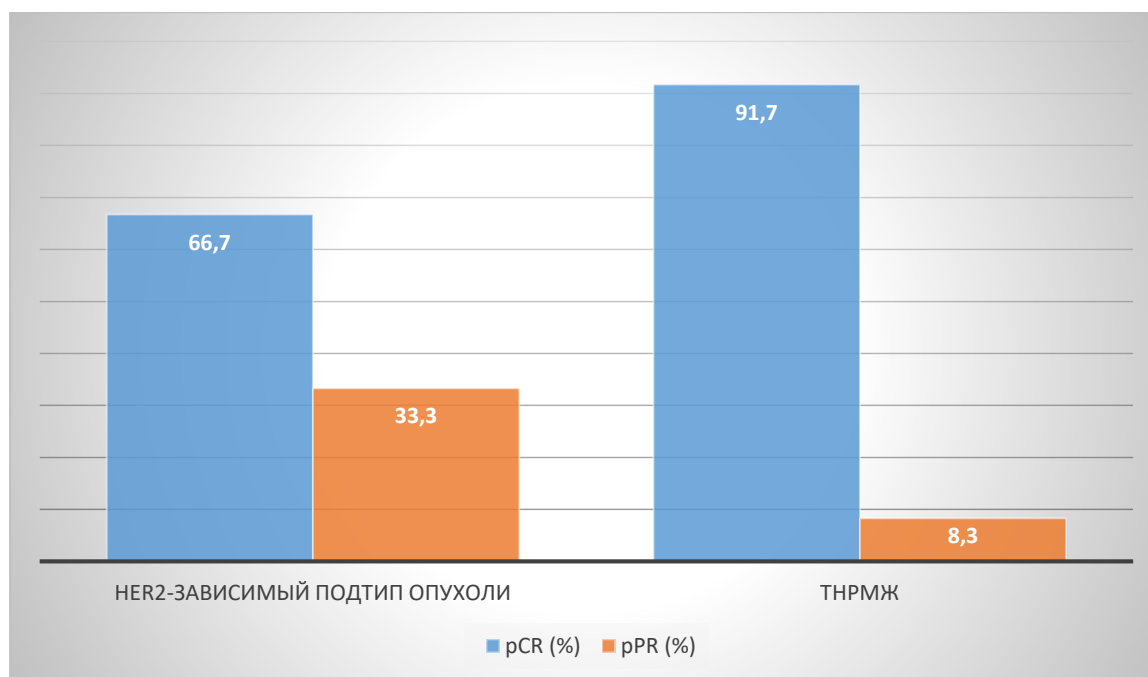
**Рис. 9** Профиль исследования

Оценены промежуточные результаты исследования.

Средний возраст больных составил 47,5 лет. Средний начальный клинический размер опухоли составлял 20,5мм (диапазон 7-35мм) на основании осмотра и результатов лучевых методов исследований молочной железы. У 7 (25,9%) пациентов диагностирована I стадия заболевания, 19 (70,3%) - II и у 1 (3,7%) пациентки III стадия. У семи пациентов (25,9%) были выявлены метастазы в подмышечных лимфатических узлах, подтвержденные пункционной/трепан-биопсией. У 12 пациентов (44,4%) выявлен трижды негативный рак молочной железы, а у 15 (55,6%) — HER2-позитивный РМЖ. Предварительный анализ результатов, показал 96% безрецидивную выживаемость на ипсилатеральной молочной железе.

Всем пациентам после проведения НСТ было выполнено контрольное обследование, включавшее: УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока, маммографию и маммосцинтиграфию. У одной (3,7%) пациентки диагностирован частичный клинический ответ по данным УЗИ и полный клинический регресс по данным маммографического исследования и маммосцинтиграфии, 26 (96,3%) имели полный клинический регресс по данным трех методов после проведенного системного лечения. У 21 (77,8%) пациента достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR), 6 (22,2%) имели резидуальную опухоль по результатам гистологического исследования материала, полученного методом ВАБ, причем у 3 (50%) из них не было подтверждено наличие резидуальной опухоли в хирургическом препарате.

Рисунок 10 отражает достижение полного патоморфологического ответа опухоли на проводимую неоадьювантную системную терапию в зависимости от ИГХ-подтипа опухоли.



**Рис. 10** Достижение полного патоморфологического ответа опухоли на проводимую неоадьювантную системную терапию в зависимости от ИГХ-подтипа опухоли

При ТНРМЖ, после проведенной НСТ достижение pCR и pPR составили 91,7% и 8,3% соответственно. При HER2-позитивном РМЖ после проведенного НСТ достижение pCR и pPR составили 66,7% и 33,3% соответственно.

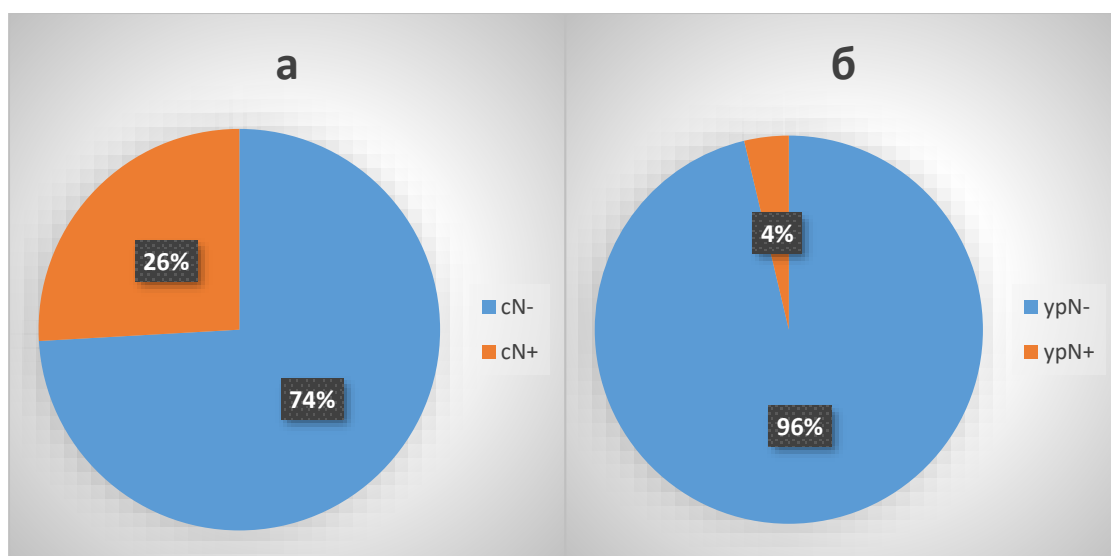
В Таблице 7 отражено соотношение выявления резидуальной опухоли при помощи инструментальных методов и ВАБ.

Таб. 7 Соотношение выявления резидуальной опухоли (Non-pCR) при помощи инструментальных методов и ВАБ

		Гистологическое заключение материала после ВАБ	
		pCR	Non-pCR
		Количество	Количество
Клинический эффект	cPR	0	1
	cCR	21	5

Как видно из таб.7 лучевые методы диагностики показали полный клинический ответ у 26 (96,2%) из 27 пациентов, завершивших неoadъювантное системное лечение. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) подтвердила отсутствие резидуальной опухоли у 21 пациента. Наличие резидуальной опухоли выявленных ВАБ наблюдалось у 6 (22,2%) пациентов. Таким образом, точное положительное значение мультидисциплинарного подхода в определении полного патоморфологического регресса опухоли после проведения НСТ равно 77,8%.

Из 7 пациентов cN+, перешедшие в категорию N0, после проведенной НСТ, метастазы в сигнальных лимфоузлах были обнаружены лишь у 1 пациентки (Рис.11)



**Рис. 11** N-статус до (а) и после (б) проведенной неoadьювантной системной терапии

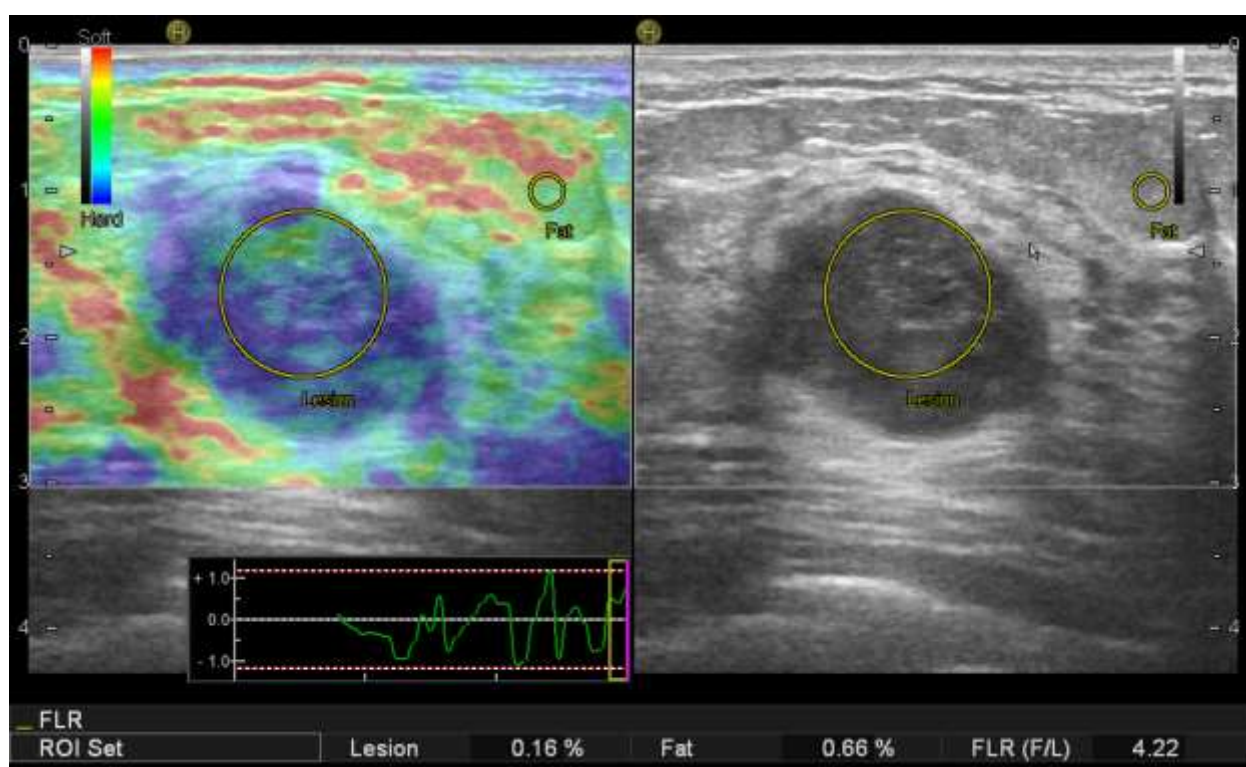
### 3.5. Клиническое наблюдение

Женщина 49 лет без отягощенного онкологического анамнеза самостоятельно обнаружила плотное образование в левой молочной железе. В поликлинике по месту жительства выполнено УЗИ молочных желез по данным которого в левой молочной железе на 13 часах выявлено гипоэхогенное образование с нечеткими контурами размером 16x17 мм. С подозрением на РМЖ пациентка была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для дообследования.

По данным УЗИ, выполненного в НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова: В левой молочной железе на 2 часах, в средней зоне, определяется образование овальной формы, горизонтальной ориентации, с нечеткими контурами, неоднородной гипоэхогенной эхоструктуры за счет кистозных включений, с последующим акустическим усилением, размерами –20x17x20 мм. В режиме ЦДК и ЭК в структуре регистрируется гипervasкулярный, интранодулярный кровоток. При проведении компрессионной эластографии определяется 4 эластотип. Strain Ratio = 4,22 (Пороговое значение 4,0). Регионарные лимфоузлы: Аксиллярные лимфоузлы – единичный ЛУ с нарушением кортико-медуллярной дифференцировки. Размеры составляют 7x6 мм. Кровоток асимметричный, отдельными локусами. При СЭГ определяется 4 эластотип. Strain Ratio=4,30



Подключичные лимфоузлы не изменены. Надключичные лимфоузлы не изменены. Парастернальные лимфоузлы не визуализируются. В правой молочной железе на фоне проявлений диффузного фиброаденоматоза узловые и очаговые образования не выявлены. Главные и сегментарные протоки не расширены, патологических образований в просвете не определяется. Правые аксиллярные, над и подключичные лимфоузлы не изменены. Парастернальные лимфоузлы не визуализируются. Заключение: Левая молочная железа: Са (2 часа). Вторичные изменения левых аксиллярных лимфоузлов. Категория BI-RADS 5. Правая молочная железа: Очаговые образования не определяются. Категория BI-RADS 1 (рис.12).



**Рис. 12** Левая молочная железа: Са (2 часа). Категория BI-RADS 5.

Заключение маммографического исследования: при контрастном усилении (Омнипак 350, 85 мл) на маммограммах обеих молочных желез, выполненных в краниокаудальной и медиолатеральной проекциях, определяется хорошо развитый фиброгландулярный комплекс с минимальным фоновым накоплением контрастного препарата (С тип плотности МЖ по АСР). На этом фоне узловых и гипervasкулярных образований в правой железе не выявлено. В

верхненаружном квадранте левой молочной железы определяется узловое образование с нечеткими неровными контурами, размером 25x23x21 мм, с выраженным неоднородно-кольцевидным типом накопления контрастного препарата, связанное с подкожно-жировой клетчаткой. В подмышечной клетчатке обеих молочных желез определяются лимфатические узлы в крае р- снимков. Заключение Са левой молочной железы. Категория 5 левой молочной железы, 1 правой молочной железы по BI-RADS.

При маммосцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ на границе верхних квадрантов левой молочной железы выявлено узловое образование с нечетким неровным контуром без отграничения от окружающих тканей, размерами 23x16мм, с выраженной патологической фиксацией РФП. В подмышечной клетчатке слева, в том числе субпекторально, определяются не увеличенные лимфатические узлы, сохранной структуры, кортикальный слой до 4мм и умеренной фиксацией РФП. Технетрил- позитивных очагов, в пределах разрешающей способности метода (5-8мм), в правой молочной железе не выявляется. Подмышечные справа, надключичные и подключичные, парастернальные лимфатические узлы не увеличены, с фоновой фиксацией РФП.

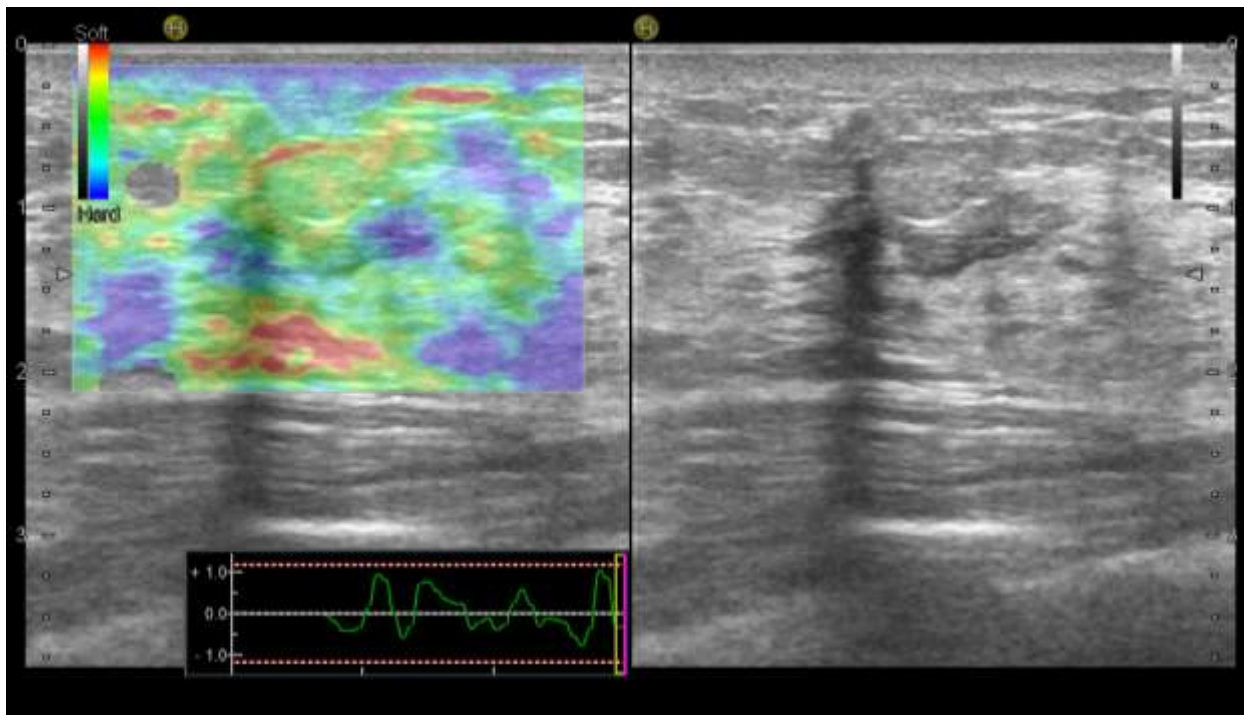
По результатам гистологического исследования трепанбиоптата верифицирована инвазивная неспецифицированная (NST) карцинома G3 (3+3+2). Внутрипротоковый компонент (DCIS) и лимфоваскулярная инвазия не выявлены. ICD-O code 8500/3 ИГХ: HER2 -0 баллы; Оценка сверхэкспрессии HER2: Негативная Рецепторы эстрогенов, %: 0; (0 + 0) = 0; Рецепторы прогестерона, %: 0; (0 + 0) = 0; KI67: 40%.

Цитологического исследование материала, полученного путем пункционной биопсии подмышечного лимфоузла подтвердило отсутствие опухолевых клеток.

Назначено проведение неoadьювантной системной терапии по схеме: 4 цикла по схеме AC (Доксорубицин 60мг/м<sup>2</sup>, Циклофосфамид 600мг/м<sup>2</sup>) с последующим переходом на Паклитаксел 80мг/м<sup>2</sup> в комбинации с Карбоплатином AUC2.

Перед проведением системного лечения пациентке установлены клипсы-маркеры в ткань опухоли.

По данным контрольных обследований (УЗИ (рис.13), Маммография, Маммосцинтиграфия) после проведенного неoadьювантного системного лечения диагностирован полный клинический регресс опухоли.



**Рис. 13** Левая молочная железа: Ca (2 часов)-полный регресс. Категория BI-RADS 6.

Пациентке выполнена вакуум-ассистированная биопсия ложа опухоли с биопсией сигнальных лимфоузлов.

Результат послеоперационного гистологического исследования:

Макроописание №1 Внешний контур-Множество мелких фрагментов фиброзно-жировой ткани, маркированных как внешний контур (со слов хирурга). Окрашен-зеленым. №2 Множество мелких фрагментов фиброзно-жировой ткани, маркированных как внутренний контур. Отдельно два фрагмента аксиллярной жировой клетчатки в салфетке

Гистологическое заключение Вакуум-аспирационные биоптаты ткани левой молочной железы: фрагменты ткани молочной железы (с маркировкой "внешний

контур" и "внутренний контур") с полями бесклеточного фиброза и слабой очаговой лимфоидной инфильтрацией (вероятно, опухолевое ложе). Опухолевые клетки не обнаружены. Степень лечебного патоморфоза по Miller&Payne 5. 2 исследованных аксиллярных (сигнальных) лимфоузла без метастазов. урT0N0

Затем пациентке проведено 7 сеансов высокодозной внутритканевой лучевой терапии на ложе опухоли левой молочной железы на аппарате microSelectron РОД 2 Гр, СОД 14 Гр.

На данный момент пациентка находится на динамическом наблюдении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из наиболее значимых направлений в лечении злокачественных новообразований является поиск подходов к индивидуализации лечения.

В мировой практике ранее применялись попытки деэскалации хирургических методов лечения рака молочной железы, которые стали возможны благодаря успехам в области неoadъювантного системного лечения и усовершенствования методов лучевой диагностики. Исторически, НСТ служила инструментом «перевода» из неоперабельных в операбельные стадии РМЖ. В последующем, благодаря «снижению» стадии заболевания (уменьшению размера опухоли и региональных метастазов), появилась возможность проведения органосохраняющего хирургического вмешательства. Использование современных схем системного лечения сочетающих химио-, иммунно и таргетную терапию, позволяют не только уменьшить опухоль, но и привести к полному «исчезновению» опухолевой ткани в молочной железе и регионарных лимфоузлах, подразумевающее полный патоморфологический регресс (pCR).

Недавние исследования комбинации химиотерапии с двойной таргетной блокадой HER2 (трастузумаб+пертузумаб) и режимов с использованием карбоплатина при ТНРМЖ показали, что pCR достигается в 68% и 80% случаев соответственно[58, 64].

В исследуемой группе пациентов с ТН биологическом подтипом РМЖ, после проведенной НСТ, достижение pCR и pPR составили 91,7% и 8,3% соответственно. При HER2-зависимом РМЖ достижение pCR и pPR составили 66,7% и 33,3% соответственно.

Предыдущие исследования продемонстрировали, что удаление остаточной опухоли, а не всего исходного размера опухоли, не повышает частоту рецидивов у пациенток, проходящих органосохраняющее лечение после НСТ[32, 71]. А в случаях достижения полного патоморфологического ответа, роль хирургии ограничивается гистопатологическим подтверждением pCR для определенной

когорты пациентов. Это вызвало интерес к поиску минимально-травматичных методов подтверждения полного патоморфологического регресса (pCR), поскольку инструментальная оценка опухоли после НСТ показывала высокую частоту ложноотрицательных заключений.

## **Смена парадигмы обязательного хирургического лечения рака молочной после НСТ: современные доказательства и будущие проблемы**

Достижение pCR является прогностическим фактором улучшения безрецидивной и общей выживаемости и используется в качестве суррогатной клинической конечной точки для долгосрочного результата [49].

Определенная диагностическая точность может быть достигнута при прогнозировании pCR до операции с помощью ИГХ оценки молекулярного подтипа, применяемого режима НСТ и результатов лучевых диагностических исследований молочной железы [66].

J. Neil и соавт. определили 4 основных вопроса, определяющих решение об объеме хирургического вмешательства с поправкой на ответ после НСТ [36]:

1. Как оценить диагностический инструмент, который можно использовать для исключения остаточной болезни, то есть для достоверной диагностики pCR?

Чувствительность. Чтобы количественно оценить ошибку выборки для исключения остаточной болезни (т. е. предсказать pCR) авторы предлагают показатель ложноотрицательного заключения (FNR) в качестве меры первичной оценки диагностического аппарата [41]. В идеале диагностический инструмент, используемый для выявления остаточного заболевания после НСТ РМЖ, должен быть на 100% чувствительным (0% FNR), что означает, что остаточная опухоль не будет пропущена. Эта идеальная цель пока нереалистична в клинической практике даже после операции на молочной железе. Однако, возможно нет необходимости быть на 100% уверенным в том, что остаточное заболевание отсутствует (сCR и pCR), особенно если будет проведено адъювантное лучевое лечение и (или) дальнейшее системное лечение. Поскольку авторы не знали

максимальную ошибку выборки, не влияющую на частоту местного контроля, они допустили минимальную чувствительность в 90% (maximum FNR 10%) исходя из результатов биопсии сигнальных лимфоузлов: FNR 10% действительно не привело к ухудшению общей выживаемости в этих исследования [40].

Специфичность. Специфичность применяемого метода и диагностической техники также важна при рассмотрении отказа от хирургического лечения: диагностический инструмент должен достоверно идентифицировать как можно больше пациентов с cCR совпадающим с достижением pCR. Выявление пациентов с cCR явно превышающим число pCR свидетельствует о низкой специфичности диагностического теста.

2. Какие диагностические подходы и методы могут точно подтвердить или исключить остаточное заболевание молочной железы после НСТ с наименьшими осложнениями?

Многочисленные небольшие проспективные и ретроспективные исследования дали разные, но в целом посредственные результаты в отношении диагностической точности МРТ и ПЭТ/ КТ для выявления остаточной болезни или ее отсутствия (cCR) после НСТ [24, 44, 60]. Точность метода также может зависеть от биологии опухоли [6, 66]. Также существуют инвазивные диагностические методы, показавшие многообещающие возможности.

3. Какие онкологические последствия можно ожидать, если будет пропущена минимальная остаточная опухоль после НСТ и возможна ли безопасная стратегия наблюдения для пациентов с РМЖ с полным клиническим ответом после НСТ?

Существуют противоречивые сведения о влиянии отсутствия минимальной остаточной опухоли после НСТ, но опасения очевидны — больше рецидивов и худшая выживаемость, если остаточное заболевание пропущено [6]. Последствия могут зависеть от наличия опухоли *in situ* или минимального (<1см)

инвазивного заболевания и лимфоваскулярной инвазии. Некоторые авторы полагают, что пропущенную минимальную остаточную опухоль можно в достаточной степени контролировать без операции с помощью лучевой терапии и (или) адъювантного лечения (продолжающаяся анти-HER2 или антигормональная терапия), что является текущим стандартным подходом даже для пациентов с pCR. Недавние исследования показали, что постнеоадъювантное лечение капецитабином при ТНРМЖ и Т-DM1 (Кадсила) для HER2- позитивных РМЖ после операции улучшает общую выживаемость и снижает риск рецидива заболевания [50].

Как наблюдать за пациентами, достигшими cCR и не подвергающихся хирургическому лечению? Как лечить местный рецидив?

Поскольку ранняя диагностика любого местного рецидива может быть особенно актуальной для пациентов с нехирургическим подходом после НСТ, авторы предлагают рутинную лучевую визуализацию в соответствии с локальными стандартами с добавлением ежегодного МРТ молочной железы в течение как минимум 5 (лучше 10) лет. Выполнение контрольных изображений с более короткими интервалами, чем ежегодно, также может рассматриваться в начальных «нехирургических» исследованиях.

4. Как разработать и провести клинические исследования, чтобы изменить клиническую практику?

Чтобы ответить на этот вопрос необходимо провести исследование, сравнивающее две стратегии после НСТ: I — стандартная терапия (операция плюс лучевая терапия), II — без операции на молочной железе, но со стандартной лучевой терапией. Первичной конечной точкой должны быть местные или региональные рецидивы РМЖ и далее безметастатическая и общая выживаемость. Вторичные конечные точки должны включать экономические аспекты: частота дополнительных посещений, МРТ и биопсии выявленной



патологии из-за пропущенного хирургического вмешательства (как обсуждалось выше).

Современные методы визуализации показывают высокую частоту ложноотрицательных заключений, что было продемонстрировано в нашем исследовании и соотносится с данными мировой литературы. Точное положительное значение комбинации современных методов инструментальных исследований, включающих: УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию, в нашем исследовании составило 77,8%, что доказывает необходимость подтверждения pCR минимально-инвазивными методами.

Одним из первых минимально-инвазивных методов диагностики pCR стала трепанобиопсия опухолевого ложа под визуальным контролем. Согласно мировым исследованиям, частота ложноотрицательных заключений данного метода варьировала от 18,7% до 50%. Учитывая опыт зарубежных коллег и подгрупповые анализы проведенных испытаний. Мы ретроспективно оценили диагностическую точность метода трепано-биопсии под ультразвуковой навигацией в предсказании полного патоморфологического ответа опухоли пациентов с диагнозом рак молочной железы, получивших неоадьювантное системное лечение, частота ложноотрицательных результатов (FNR) составила 0%. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что можно точно идентифицировать пациентов, которые достигают полного патоморфологического регресса после проведения НСТ, с помощью биопсии под визуальным контролем и отказаться от последующего хирургического вмешательства.

Следующим методом диагностики, который изучали в целях прогнозирования pCR стала вакуум-ассистированная биопсия. Результаты проведенных исследований также были противоречивы от 18,7% до 43,8%. Подгрупповой анализ исследования Tasoulis с соавторами продемонстрировал, что при остаточной опухоли размером 2 см или меньше, при использовании не менее 6 образцов ткани, полученной путем ВАБ, ложноотрицательный результат

составляет 3,2% (95% ДИ, 0,1% - 16,7%), отрицательная прогностическая ценность - 97,4% (95% ДИ, 86,5–99,9%) и общую точность - 89,5% (95% ДИ, 80,3–95,3%). Этот крупный многоцентровой анализ предполагает, что стандартизированный протокол вакуум-ассистированной биопсии под навигацией позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание у определенной когорты пациентов.

Наше исследование продемонстрировало сильную корреляцию между патоморфологическим ответом опухоли в молочной железе и патоморфологическим статусом подмышечных лимфатических узлов. Было замечено, что у пациентов с pCR опухоли в молочной железе, вероятность наличия опухолевых клеток в лимфатических узлах колеблется от 0% до 14,3% пациентов с клинически отрицательными и метастатическими лимфоузлами соответственно. Это дополнительно подтверждается данными зарубежных исследований, доказывающими сильную корреляционную связь между pCR первичной опухоли со статусом лимфоузлов после НСТ, особенно у пациентов с трижды-негативным и HER2 –зависимым РМЖ[7, 75].

Хирургическая деэскалация занимает центральное место в междисциплинарном лечении рака молочной железы в направлении индивидуального, менее агрессивного лечения. Улучшение понимания точности определения биологического подтипа опухоли и дальнейшее улучшение эффективности НСТ в сочетании с достижениями лучевой терапии, открыли новые захватывающие возможности для дальнейшей деэскалации и даже отказа от хирургического лечения первичной опухоли молочной железы и подмышечной хирургии у пациентов с ТН и HER2-позитивным раком молочной железы. Междисциплинарные исследования в этой области указывают на то, что в будущем пациентам с полным патоморфологическим регрессом опухоли может потребоваться еще меньше хирургических вмешательств или не потребуются вообще.

Отказ от операции на молочной железе и подмышечной области у пациентов без резидуального рака после НСТ может помочь снизить нагрузку на пациентов и систему здравоохранения. Даже после органосохраняющих операций некоторые пациенты сообщают о значительном снижении качества жизни [23], и около 50% пациентов после органосохраняющей операции и биопсии сигнальных лимфатических узлов испытывают постоянную боль [25]. Таким образом полученные в исследовании результаты могут коренным образом изменить и улучшить клиническую практику примерно у значительной части женщин с раком молочной железы, что совпадает с последними изменениями международных рекомендаций хирургии рака молочной железы [27, 38].

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с полным клиническим ответом (cCR) на неоадьювантную системную терапию диагностическая точность метода трепан-биопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией предсказания полного патоморфологического регресса опухоли составила: чувствительность 100% (95% ДИ: 90,51% - 100%), специфичность 62,5% (95% ДИ: 40,59%-81,20%), Ложноотрицательный результат (FNR) составил 0%, положительное прогностическое значение (PPV) 75,00% (95% ДИ: 59,46% - 85,99%), отрицательное прогностическое значение (NPV) 100,00%.
2. Разработанный оригинальный алгоритм установки 5-ти металлических клипс-маркеров в ткань опухоли перед началом проведения НСТ позволил в 100% случаев точно идентифицировать ложе опухоли с помощью УЗ-визуализации.
3. В исследовании разработан алгоритм удаления ложа опухоли с помощью вакуум-ассистированной биопсии в рамках деэскалации хирургического лечения пациентов с диагнозом РМЖ при полном клиническом ответе после неоадьювантной системной терапии в целях подтверждения полного патоморфологического ответа.
4. Точное положительное значение комбинации современных методов лучевой диагностики, включающих: УЗИ молочных желез, маммографию, маммосцинтиграфию - в проведенном проспективном испытании составила 77,8%.
5. Во всей изученной группе пациентов, достижение pCR и pPR при ТНРМЖ, составили 91,7% и 8,3%. При HER2-позитивном РМЖ после проведенного НСТ достижение pCR и pPR составили 66,7% и 33,3%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендована установка УЗ-контрастной метки (нитилонового кольца), а также 5 металлических клипс через коаксиальную иглу в ткань опухоли до начала проведения неoadьювантной системной терапии.
2. Учитывая низкое точное положительное значение мультидисциплинарного подхода в определении pCR после проведенной НСТ, минимально-инвазивные методы подтверждения полного патоморфологического регресса имеют определяющее значение.
3. Результаты этого исследования могут быть реализованы только в специализированных центрах и в настоящее время только в контексте клинических испытаний на надлежащим образом определенных и отобранных пациентах.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Очевидна необходимость дальнейшего исследования вакуум-ассистированной биопсии в целях подтверждения полного патоморфологического регресса у больных с диагнозом рак молочной железы после проведенного неoadьювантного системного лечения. Текущие результаты проводимого исследования показывают многообещающие перспективы данного метода. Необходимо оценить безрецидивную и общую выживаемость больных в исследуемой группе пациентов, разработать алгоритм патоморфологического исследования материала, полученного методом ВАБ для более широкого внедрения данной методики. Перспективными могут стать многоцентровые исследования для более всестороннего и достоверного изучения данной проблемы.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACOSOG - American College of Surgeons Oncology Group

CALGB - Cancer and Leukemia Group B

cCR – полный клинический регресс

DCIS - ductal carcinoma in situ

DFS - disease-free survival

EIC - extensive intraductal component

ER – estrogen receptor

FNA - Fine-needle aspiration

FNR – false negative rate (ложноотрицательное заключение)

HER2 - human epidermal growth factor receptor 2

HR - Hormone Receptor

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NIH - National Institutes of Health

NPV - negative predictive value

NSABP - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OR - objective rate

OS - overall survival

pCR - полный патоморфологический регресс

PPV – positive predictive value

RCB – residual cancer burden (остаточная опухолевая нагрузка)

АЛД – аксиллярная лимфодиссекция

БСЛУ - биопсия сигнальных лимфоузлов

ВАБ – вакуум-ассистированная биопсия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуно-гистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛРР - локорегионарный рецидив

МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭ - мастэктомия

НСТ- неoadьювантная системная терапия

ОВ – общая выживаемость

ОСО –органосохраняющая операция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РМЖ – рак молочной железы

СМЖ - сцинтиграфия молочной железы

ТАД – таргетная аксиллярная лимфодиссекция

ТН – трижды негативный

ТНРМЖ- трижды негативный рак молочной железы

УЗ - ультразвуковое

УЗИ– ультразвуковое исследование



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Емельянов, А., Криворотько, П., Жильцова, Е., Комяхов, А., Бусько, Е., Крживицкий, П., Артемьева А., Черная А., Новиков С., Гиголаева Л., Табагуа Т., Николаев К., Песоцкий Р., Мортада В., Амиров Н., Чаннов В., Ерещенко С., Донских Р., Зернов К., Семиглазов В. Хирургическое стадирование аксиллярной области у больных раком молочной железы категории cN+ перешедших в категорию усN0 после неoadьювантной терапии // *Problems in oncology*. 2022. № 3 (68). С. 322–332.
2. Каприн А. Д., Зикиряходжаев А.Д., Босиева А.Р., Самсонов Ю.В., Костин А.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком молочной железы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Сибирский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 21. – №. 1. – С. 99-106.  
<https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-99-106>
3. Семиглазов В. В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Палтуев Р.М. Международные рекомендации по лечению рака молочной железы: руководство для врачей // Под ред. ВФ Семиглазова. М.: МК. – 2020. – 232с. – ISBN 978-5-91894-084-6.
4. Apte A., Marsh S., Chandrasekharan S., Chakravorty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes // *Annals of Medicine and Surgery*. 2021. (66). С. 102380.
5. Arriagada R. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. // *Journal of Clinical Oncology*. 1996. № 5 (14). С. 1558–1564.
6. Asselain B., Barlow W., Bartlett J. [и др.]. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *The Lancet Oncology*. 2018. № 1 (19). С. 27–39.

7. Barron A. U., Hoskin T. L., Day C. N. [и др.]. Association of low nodal positivity rate among patients with ERBB2-positive or triple-negative breast cancer and breast pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy // *JAMA surgery*. – 2018. – Т. 153. – №. 12. – С. 1120-1126.
8. Basik M., Cecchini R. S., Santos, J. F. D. L. [и др.]. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery // *Cancer Research*. 2020. № 4\_Supplement (80). C. GS5-05-GS5-05.
9. Belyaev A. M., Prokhorov G. G., Kryvorotko P. V. [и др.]. The technology of punctional cryoablation of malignant breast tumors // *Problems in oncology*. 2020. № 4 (66). C. 346–352.
10. Blichert-Toft M., Rose C., Andersen J. A., Overgaard M., Axelsson C. K., Andersen K. W., Mouridsen, H. T. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. // *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 1992. № 11. C. 19–25.
11. Boileau J. F., Poirier B., Basik M., Holloway C. M., Gaboury L., Sideris L., Meterissian S., Arnaout A., Brackstone M., McCready D.R., Karp S. E., Trop I., Lisbona A., Wright F.C., Younan R.J., Provencher L., Patocskai E., Omeroglu A., Robidoux A. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. № 3 (33). C. 258–264.
12. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M., Bartoli C., Coopmans de Yoldi G., Zucali R., Rilke F., Andreola S., Silvestrini R., Di Fronzo G., Valagussa P. Primary Chemotherapy To Avoid Mastectomy in Tumors With

Diameters of Three Centimeters or More // JNCI Journal of the National Cancer Institute. 1990. № 19 (82). C. 1539–1545.

13. Burstein H. J., Curigliano G., Loibl S., Dubsy P., Gnant M., Poortmans P., Colleoni M., Denkert C., Piccart-Gebhart M., Regan M., Senn H. J., Winer E. P., Thurlimann B. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019 // *Annals of Oncology*. 2019. № 10 (30). C. 1541–1557.

14. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J. P., Wolmark N., Bonnefoi H., Cameron D., Gianni L., Valagussa P., Swain S. M., Prowell T., Loibl S., Wickerham D. L., Bogaerts J., Baselga J., Perou C., Blumenthal G., Blohmer J., Mamounas E. P., Bergh J., Semiglazov V., Justice R., Eidtmann H., Paik S., Piccart M., Sridhara R., Fasching P.A., Slaets L., Tang S., Gerber B., Geyer C.E. Jr, Pazdur R., Ditsch N., Rastogi P., Eiermann W., von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *The Lancet*. 2014. № 9938 (384). C. 164–172.

15. Criscitiello C., Golshan M., Barry W.T., Viale G., Wong S., Santangelo M., Curigliano G. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis // *European Journal of Cancer*. 2018. (97). C. 1–6.

16. van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S., Legrand C., Sylvester R.J., Tong D., van der Schueren E., Helle P.A., van Zijl K., Bartelink H. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial // *Journal of the National Cancer Institute*. 2000. № 14 (92). C. 1143–1150.

17. van Dongen J.A., Bartelink H., Fentiman I.S., Lerut T., Mignolet F., Olthuis G., van der Schueren E., Sylvester R., Winter J., van Zijl K. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial // *Natl Cancer Inst Monogr*. 1992. (11). C. 15–8.

18. Fisher B., Redmond C., Poisson R., Margolese R., Wolmark N., Wickerham L., Fisher E., Deutsch M., Caplan R., Pilch Y., Glass A., Shibata H., Lerner H., Terz J., Sidorovich L. Eight-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. 1989. № 13 (320). C. 822–828.
19. Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr, Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. // *Journal of Clinical Oncology*. 1997. № 7 (15). C. 2483–2493.
20. Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr, Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N., DeCillis A., Hoehn J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. // *Journal of Clinical Oncology*. 1997. № 7 (15). C. 2483–2493.
21. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2002. № 16 (347). C. 1233–1241.
22. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wolmark N. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2002. № 16 (347). C. 1233–1241.

23. Flanagan M.R., Zabor E.C., Romanoff A., Fuzesi S., Stempel M., Mehrara B.J., Morrow M., Pusic A.L., Gemignani M.L. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Breast-Conserving Surgery and Mastectomy with Implant Breast Reconstruction // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. № 10 (26). C. 3133–3140.
24. Fowler A. M., Mankoff D. A., Joe B. N. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer // *Radiology*. 2017. № 2 (285). C. 358–375.
25. Gärtner R., Jensen M.B., Nielsen J., Ewertz M., Kroman N., Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery // *Jama*. – 2009. – T. 302. – №. 18. – C. 1985-1992.
26. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer // *Annals of Surgery*. 1994. № 3 (220). C. 391–401.
27. Giuliano A. E., McCall L. M., Beitsch P. D., Whitworth P. W., Morrow M., Blumencranz P. W., Leitch A. M., Saha S., Hunt K., Ballman K. V. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. № 18\_suppl (28). C. CRA506–CRA506.
28. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., Beitsch P.D., Brennan M.B., Kelemen P.R., Ollila D.W., Hansen N.M., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., Leitch A.M., Saha S., Hunt K.K., Morrow M. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial // *Jama*. – 2017. – T. 318. – №. 10. – C. 918-926.
29. Golshan M., Cirrincione C.T., Sikov W.M., Berry D.A., Jasinski S. Weisberg T.F., Somlo G., Hudis C., Winer E., Ollila D.W. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II–III Triple Negative Breast Cancer on Eligibility for Breast-conserving Surgery and Breast Conservation Rates // *Annals of Surgery*. 2015. № 3 (262). C. 434–439.

30. Golshan M., Cirrincione C.T., Sikov W.M., Carey L.A., Berry D.A., Overmoyer B., Henry N.L., Somlo G., Port E., Burstein H.J., Hudis C., Winer E., Ollila D.W. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance) // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016. № 2 (160). C. 297–304.
31. Goorts B., van Nijnatten T.J., de Munck L., Moosdorff M., Heuts E.M., de Boer M., Lobbes M.B., Smidt M.L. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017. № 1 (163). C. 83–91.
32. Hage J.A., Mieog J.S, van de Velde C.J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(2):CD005002. Published 2007 Apr 18.
33. Haque W., Verma V., Hatch S., Suzanne Klimberg V., Brian Butler E., Teh B.S. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. № 3 (170). C. 559–567.
34. Heil J., Kümmel S., Schaefgen B., Paepke S., Thomssen C., Rauch G., Ataseven B., Große R., Dreesmann V., Kühn T., Loibl S., Blohmer J.U., von Minckwitz G. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques // *British Journal of Cancer*. 2015. № 11 (113). C. 1565–1570.
35. Heil J., Richter H., Golatta M., Sinn H.P. Vacuum-Assisted Biopsy to Diagnose a Pathological Complete Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy // *Annals of Surgery*. 2018. № 6 (268). C. e60–e61.
36. Heil J., Kuerer H.M., Pfob A., Rauch G., Sinn H.P., Golatta M., Liefers G.J., Vrancken Peeters M.J. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Annals of Oncology*. 2020. № 1 (31). C. 61–71.

37. Hennesy B.T., Hortobagyi G.N., Rouzier R., Kuerer H., Sneige N., Buzdar A.U., Kau S.W., Fornage B., Sahin A., Broglio K., Singletary S.E., Valero V. Outcome After Pathologic Complete Eradication of Cytologically Proven Breast Cancer Axillary Node Metastases Following Primary Chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. № 36 (23). C. 9304–9311.
38. Hennigs A., Köpke M., Feißt M., Riedel F., Rezai M., Nitz U., Moderow M., Golatta M., Sohn C., Schneeweiss A., Heil J. Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? // *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019. № 2 (173). C. 429–438.
39. Jatoi I., Proschan M. A. Randomized Trials of Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy for Primary Breast Cancer // *American Journal of Clinical Oncology*. 2005. № 3 (28). C. 289–294.
40. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., Brown A.M., Harlow S.P., Costantino J.P., Ashikaga T., Weaver D.L., Mamounas E.P., Jalovec L.M., Frazier T.G., Noyes R.D., Robidoux A., Scarth H.M., Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. 2010. № 10 (11). C. 927–933.
41. Kuerer H.M., Vrancken Peeters M.T.F.D., Rea D.W., Basik M., De Los Santos J., Heil J. Nonoperative Management for Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: Conceptual Basis and Fundamental International Feasibility Clinical Trials // *Annals of Surgical Oncology*. 2017. № 10 (24). C. 2855–2862.
42. Kuerer H.M., Rauch G.M., Krishnamurthy S., Adrada B.E., Caudle A.S., DeSnyder S.M., Black D.M., Santiago L., Hobbs B.P., Lucci A. Jr, Gilcrease M., Hwang R.F., Candelaria R.P., Chavez-MacGregor M., Smith B.D., Arribas E., Moseley T., Teshome M., Miggins M.V., Valero V., Hunt K.K., Yang W.T. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom

Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy // *Annals of Surgery*. 2018. № 5 (267). С. 946–951.

43. la Parra R. F. D. van, Kuerer H. M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials // *Breast Cancer Research*. 2016. № 1 (18). С. 28.

44. Li H., Yao L., Jin P., Hu L., Li X., Guo T., Yang K. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *The Breast*. 2018. (40). С. 106–115.

45. Lichter A.S., Lippman M.E., Danforth D.N. Jr, d'Angelo T., Steinberg S.M., deMoss E., MacDonald H.D., Reichert C.M., Merino M., Swain S.M. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. // *Journal of Clinical Oncology*. 1992. № 6 (10). С. 976–983.

46. Loevezijn A. A. van, Noordaa, M. E. M. van der, Werkhoven, E. D. van. [и др.]. Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study // *Annals of Surgical Oncology*. 2021. № 6 (28). С. 3243–3253.

47. Madden J. L. Modified radical mastectomy. // *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1965. № 6 (121). С. 1221–30.

48. Masuda N., Lee S. J., Ohtani S., [и др.]. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy // *New England Journal of Medicine*. 2017. № 22 (376). С. 2147–2159.

49. Minckwitz G. von, Untch M., Blohmer J. U., Costa S. D., Eidtmann H., Fasching P. A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konecny G. E., Denkert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in



Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. № 15 (30). С. 1796–1804.

50. Minckwitz G. von, Huang C. S., Mano M. S., [и др.]. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *New England Journal of Medicine*. 2019. № 7 (380). С. 617–628.

51. Morrow M., Khan A. J. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy // *Journal of Clinical Oncology*. 2020. № 20 (38). С. 2281–2289.

52. Murphy B.L., Day C.N., Hoskin T.L., Habermann E.B., Boughey J.C. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes // *Annals of Surgical Oncology*. 2018. № 8 (25). С. 2241–2248.

53. Özkurt E., Sakai T., Wong S.M., Tukenmez M., Golshan M. Survival Outcomes for Patients With Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy: Is Omitting Surgery an Option? // *Annals of Surgical Oncology*. 2019. № 10 (26). С. 3260–3268.

54. Patey D. H., Dyson W. H. The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed // *British Journal of Cancer*. 1948. № 1 (2). С. 7–13.

55. Pinder S.E., Shaaban A., Deb R., Desai A., Gandhi A., Lee A.H.S., Pain S., Wilkinson L., Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions) // *Clinical Radiology*. 2018. № 8 (73). С. 682–692.

56. Poggi M.M., Danforth D.N., Sciuto L.C., Smith S.L., Steinberg S.M., Liewehr D.J., Menard C., Lippman M.E., Lichter A.S., Altemus R.M. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy // *Cancer*. 2003. № 4 (98). С. 697–702.

57. P.V. Krivorotko, Novikov S.N., Kanayev S.V., Semiglazov V.F., Kryzhevitsky P.I., Zotova O.V., Zhukova L.A., Semiglazova T.Yu., Bryantseva Zh.V. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом у больных РМЖ // Эффективная фармакотерапия. 2013. (6). С. 24–31.
58. Ramshorst M. S. van, Voort A. van der, Werkhoven E.D. van, [и др.]. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *The Lancet Oncology*. 2018. № 12 (19). С. 1630–1640.
59. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D., Geyer C.E., Kahlenberg M.S., Robidoux A., Margolese R.G., Hoehn J.L., Vogel V.G., Dakhil S.R., Tamkus D., King K.M., Pajon E.R., Wright M.J., Robert J., Paik S., Mamounas E.P., Wolmark N. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. № 5 (26). С. 778–785.
60. Rauch G.M., Adrada B.E., Kuerer H.M., van la Parra R.F., Leung J.W., Yang W.T. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer // *American Journal of Roentgenology*. 2017. № 2 (208). С. 290–299.
61. Ring A., Webb A., Ashley S., Allum W.H., Ebbs S., Gui G., Sacks N.P., Walsh G., Smith I.E. Is Surgery Necessary After Complete Clinical Remission Following Neoadjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer? // *Journal of Clinical Oncology*. 2003. № 24 (21). С. 4540–4545.
62. Rubens R.D., Sexton S., Tong D., Winter P.J., Knight R.K., Hayward J.L. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer // *European Journal of Cancer* (1965). 1980. № 3 (16). С. 351–356.

63. SAKORAFAS G. H., SAFIOLEAS M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century // *European Journal of Cancer Care*. 2010. № 2 (19). С. 145–166.
64. Santonja A., Sánchez-Muñoz A., Lluch A., [и др.]. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy // *Oncotarget*. 2018. № 41 (9). С. 26406–26416.
65. Sarrazin D., Lê M.G., Arriagada R., Contesso G., Fontaine F., Spielmann M., Rochard F., Le Chevalier T., Lacour J. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer // *Radiotherapy and Oncology*. 1989. № 3 (14). С. 177–184.
66. Schaefgen B., Mati M., Sinn H.P., Golatta M., Stieber A., Rauch G., Hennigs A., Richter H., Domschke C., Schuetz F., Sohn C., Schneeweiss A., Heil J. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? // *Annals of Surgical Oncology*. 2016. № 3 (23). С. 789–795.
67. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L., Moiseyenko V.M., Ivanova O.A., Seleznev I.K., Orlov A.A., Barash N.Y., Golubeva O.M., Chepic O.F. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer // *Annals of Oncology*. 1994. № 7 (5). С. 591–595.
68. Semiglazov V. F., Semiglazov V., Ivanov V., Bozhok A., Ziltsova E., Paltuev R., Dashian G., Kletzel A., Topuzov E., Berstein L. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. № 14\_suppl (22). С. 519–519.
69. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Petrenko O.L., Komyakhov A.V., Dashyan G.A., Paltuev R.M., Semiglazova T.Y., Manikhas A.G., Bozhok A.A., Lalak I.A. [BREAST-CONSERVING SURGERY AFTER NEOADJUVANT THERAPY FOR BREAST CANCER]. // *Voprosy onkologii*. 2015. № 3 (61). С. 381–6.

70. Shin H.J., Kim H.H., Ahn J.H., Kim S.B., Jung K.H., Gong G., Son B.H., Ahn S.H. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy // *The British Journal of Radiology*. 2011. № 1003 (84). C. 612–620.
71. Shin H.C., Han W., Moon H.G., Im S.A., Moon W.K., Park I.A., Park S.J., Noh D.Y. Breast-Conserving Surgery After Tumor Downstaging by Neoadjuvant Chemotherapy is Oncologically Safe for Stage III Breast Cancer Patients // *Annals of Surgical Oncology*. 2013. № 8 (20). C. 2582–2589.
72. Skurikhin S. S., Suvorova Yu. v. Vacuum-assisted aspiration biopsy in mammology practice. Analysis of 3-year experience // *Tumors of female reproductive system*. 2020. № 2 (16). C. 19–24.
73. Strachan C., Horgan K., Millican-Slater R.A., Shaaban A.M., Sharma N. Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? // *Journal of Clinical Pathology*. 2016. № 3 (69). C. 248–254.
74. Symmans W. F. [и др.]. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype // *Journal of Clinical Oncology*. 2017. № 10 (35). C. 1049–1060.
75. Symmans W.F., Wei C., Gould R., Yu X., Zhang Y., Liu M., Walls A., Bousamra A., Ramineni M., Sinn B., Hunt K., Buchholz T.A., Valero V., Buzdar A.U., Yang W., Brewster A.M., Moulder S., Pusztai L., Hatzis C., Hortobagyi G.N. Identification of patients with documented pathologic complete response in the breast after neoadjuvant chemotherapy for omission of axillary surgery // *JAMA surgery*. – 2017. – T. 152. – №. 7. – C. 665-670.
76. Tasoulis M.K., Lee H.B., Yang W. [и др.]. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer // *JAMA Surgery*. 2020. № 12 (155). C. e204103.

77. Tasoulis M. K., Heil J., Kuerer H. M. De-escalating Surgery Among Patients with HER2+ and Triple Negative Breast Cancer //Current Breast Cancer Reports. – 2022. – C. 1-7.
78. Veronesi U., Salvadori B., Luini A., Banfi A., Zucali R., Del Vecchio M., Saccozzi R., Beretta E., Boracchi P., Farante G. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. // Annals of surgery. 1990. № 3 (211). C. 250–9.
79. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., Greco M., Saccozzi R., Luini A., Aguilar M., Marubini E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer // New England Journal of Medicine. 2002. № 16 (347). C. 1227–1232.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

<b>Рис. 1</b> Эхограмма гипоехогенного образования округлой формы (гистологическое заключение: инвазивный неспецифицированный рак молочной железы, трижды негативный молекулярный подтип) .....	33
<b>Рис. 2</b> Показание к ВАБ — дискордантные данные медицинской визуализации, подозрительные на злокачественное образование или радиальный рубец — BI-RADS 4b и гистологического заключения трепан-биоптатов: .....	34
<b>Рис. 3</b> Дизайн 1 этапа (ретроспективного исследования) .....	39
<b>Рис. 4</b> Дизайн 2 этапа исследования .....	46
<b>Рис. 5</b> Алгоритм установки клипс в ткань опухоли под лучевым контролем перед проведением НСТ, с последующим контролем для исключения миграции клипс .....	50
<b>Рис. 6</b> Зонд калибра 7G подводится под визуализируемые метки, затем последовательно удаляются зоны: зона 1, зона 2, зона 3 .....	51
<b>Рис. 7</b> Зонд калибра 7G подводится под визуализируемые метки, затем последовательно по часовой стрелке удаляются зоны: зона 1, зона 2, зона 3, зона 4, зона 5, зона 6 .....	51
<b>Рис. 8</b> Снимок при помощи рентгенологической установки. В центре – установленная до неоадьювантной системной терапии клипса (обведена). .....	52
<b>Рис. 9</b> Профиль исследования .....	53
<b>Рис. 10</b> Достижение полного патоморфологического ответа опухоли на проводимую неоадьювантную системную терапию в зависимости от ИГХ-подтипа опухоли .....	54
<b>Рис. 11</b> N-статус до (а) и после (б) проведенной неоадьювантной системной терапии .....	56
<b>Рис. 12</b> Левая молочная железа: Са (2 часах). Категория BI-RADS 5. ....	57
<b>Рис. 13</b> Левая молочная железа: Са (2 часов)-полный регресс. Категория BI-RADS 6. ....	59

<b>Таб. 1</b> Завершенные и продолжающиеся испытания по изучению точности биопсии, определяющей патологический полный ответ молочной железы.....	23
<b>Таб. 2</b> Текущие исследования по вакуум-ассистированной биопсии ложа опухоли для подтверждения полного патоморфологического ответа после проведения НСТ. ....	24
<b>Таб. 3</b> Результаты гистологического исследования материалов, полученных после вакуум-ассистированной биопсии .....	35
<b>Таб. 4</b> Клинико-демографические характеристики пациентов. ....	41
<b>Таб. 5</b> Клинико-демографические характеристики пациентов .....	46
<b>Таб. 6</b> Соотношение результатов гистологического исследования трепан-биоптатов и послеоперационного материала .....	49
<b>Таб. 7</b> Соотношение выявления резидуальной опухоли (Non-pCR) при помощи инструментальных методов и ВАБ .....	55