

*В.В. Мортада<sup>1</sup>, П.В. Криворотько<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, Р.С. Песоцкий<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>,  
М.М. Мортада<sup>2</sup>, Н. Амиров<sup>1</sup>, В.С. Чаннов<sup>1</sup>, Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>, Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>,  
С.С. Ерещенко<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, К.Ю. Зернов<sup>1</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>,  
А.А. Бессонов<sup>3</sup>, Я.И. Бондарчук<sup>1</sup>, Д.А. Еналдиева<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1</sup>, Е.А. Бусько<sup>1</sup>,  
С.Н. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Канаев<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1</sup>*

## Рак молочной железы. Дезэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

<sup>3</sup> ГБУЗ «Ленинградский Областной Клинический Онкологический Диспансер», Санкт-Петербург

Высокие показатели достижения полного патоморфологического ответа (pCR), наблюдаемые у пациентов с HER2-позитивным и трижды негативным раком молочной железы, получавших современную системную терапию, стимулировали интерес к сокращению объема хирургического вмешательства с возможным последующим полным отказом от операции на молочной железе у этих пациентов, при условии, что pCR может быть точно определен с помощью лучевых диагностических методов визуализации, вакуум-ассистированной трепан-биопсии и корректной гистопатологической оценки трепан-ткани. В этой обзорной статье собраны имеющиеся данные, касающиеся способов подтверждения полного патоморфологического ответа при помощи трепан- и вакуум-аспирационной биопсии после проведения неоадьювантной системной терапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадьювантная системная терапия, УЗИ-ассистированная биопсия, отказ от хирургического лечения

### Введение

Современное лечение пациентов раком молочной железы (РМЖ) включает не только хирургическое вмешательство, но нередко дополняется лучевой терапией, системным лечением и реабилитацией заболевших. Выбор конкретного вида лечения или комбинации различных методов определяется основными характеристиками заболевания (стадия, патоморфология, биология) и организма (возраст, менопаузальный статус, сопутствующая патология) [1].

Несмотря на успехи маммографического скрининга еще нередки случаи выявления местно-распространенных форм РМЖ, когда лечение начинается с неоадьювантной терапии с целью

«перевода» неоперабельной опухоли в операбельную или даже органосохраняющую хирургию.

Сегодня неоадьювантная системная терапия (НСТ) используется у 17–40% пациентов с ранним (операбельным) раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа [2]. Со временем использование НСТ прошло путь от лечения местно-распространенного РМЖ 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/is ypN0, остаточная опухолевая нагрузка (RCB)=0, 1 и т. д.) после НСТ связаны с благоприятным прогнозом [3, 4]. Полный патоморфологический ответ (pCR) достигается примерно у 20–60% всех пациентов после НСТ, но частота pCR в значительной степени зависит от конкретного выбора вида системной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли [5], стадии РМЖ [6] и терапии [7].

Известно, что 40–60% женщин с HER2-позитивным заболеванием достигают pCR после НСТ, у пациентов с трижды негативным подтипом рака молочной железы (ТНРМЖ) pCR превышает 30–40%, а среди гормонозависимых (ER+)/HER2-негативных подтипов не превышает 3–5% [5, 8]. 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, что демонстрирует дальнейшие перспективы использования НСТ [9, 10]. Первичная опухоль молочной железы и метастазы в подмышечных лимфатических узлах часто, но не всегда отвечают одинаково в отношении степени клинического и патоморфологического ответа [11–13].

Высокие показатели достижения pCR, наблюдаемые у пациентов с HER2-позитивным и ТНPMЖ, получавших современную системную терапию, стимулировали интерес к сокращению объема хирургического вмешательства с возможным последующим полным отказом от операции на молочной железе у этих пациентов при условии, что pCR может быть точно определен с помощью лучевых диагностических методов визуализации, вакуум-ассистированной трепан-биопсии и корректной гистопатологической оценки трепан-ткани [14]. Пока нет достоверных доказательств онкологической безопасности такого лечебного подхода, и он остается важной целью в проведении высококачественных проспективных клинических исследований.

### Эволюция хирургического лечения рака молочной железы

Во второй половине XIX в., 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 XX в. 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, предложившим не удалять большую грудную мышцу [14]. В эти же годы в России (Санкт-Петербург), США, Италии разрабатывается и широко применяется еще более объемная (сверхрадикальная) операция, названная в честь основных «работчиков» расширенной (подмышечно-грудинной) мастэктомией 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.

В каком направлении сейчас движется клиника опухолей молочной железы Института онкологии им. Н.Н. Петрова? Опираясь на заметное улучшение раннего выявления заболева-

ния и на опыт мировой онкологии, взят курс на органосохраняющее лечение. Под ним подразумеваются не только ограниченные сегментарные резекции части молочной железы, но и сохранное отношение к подмышечной зоне с помощью радиоизотопной биопсии сигнальных лимфатических узлов. Даже в тех случаях, когда изначально из-за размеров опухоли показана радикальная мастэктомия, благодаря успешному неoadъювантному системному лечению удастся выполнить органосохраняющие операции почти у 30% пациентов. Если органосохраняющее лечение невыполнимо, широко используются реконструктивно-пластические операции, особенно у молодых пациентов.

Модифицированная радикальная мастэктомия, предложенная Джоном Мэдденом (1912–1999) с сохранением обеих грудных мышц, представляла собой менее калечащую процедуру с низким уровнем послеоперационных осложнений [16]. Постепенно такая методика стала использоваться все чаще и впоследствии стала стандартом лечения больных РМЖ [17]. Растущее значение ранней диагностики и постепенное внедрение маммографии в качестве ее основного инструмента наряду с гипотезой о том, что РМЖ имеет системный биологический характер, вдохновили шесть широко известных крупных исследований, которые пришли к одному и тому же решающему выводу: у женщин с РМЖ 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 РМЖ и кишечника (NSABP-06), Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC 10801), Дании и США [18–24]. В 1990 г. Национальный институт здоровья США (НИИ) провел конференцию, на которой были рассмотрены результаты этих рандомизированных проспективных исследований и заявлено, что «операции с сохранением молочной железы являются подходящим методом первичной терапии для большинства женщин с I и II стадией, поскольку обеспечивают выживаемость эквивалентную мастэктомии» [25–30]. Результаты долгосрочного наблюдения за этими ключевыми исследованиями подтвердили, что у пациентов после ОСО с послеоперационной ЛТ 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 [31]. После исследований NSABP B18 и B27 на 16-й Международной конференции St.Galle в 2019 г., проходившей в Вене, было рекомендовано считать, что отсутствие инвазивных клеток опухоли в окрашенном крае препарата является оптимальной разделительной границей в большинстве случаев инвазивного РМЖ, включая пациентов с мультицентричным и мультифокальным РМЖ или обширными интрапротоковыми компонентами (EIC), а также после резекции резидуальной опухоли после НСТ [32].

### Роль НСТ в деэскалации хирургического лечения первичного опухолевого очага

НСТ была впервые использована в 1970-х годах для лечения местнораспространенного РМЖ [33]. Толчком к исследованиям НСТ при операбельном РМЖ послужило предположение 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 (Национальный проект хирургического адьюванта молочной железы и кишечника [NSABP] B-18 и B-27) не продемонстрировали разницы в выживаемости между неoadьювантной и адьювантной химиотерапией [34], но при использовании НСТ наблюдалось значительное снижение опухолевой нагрузки в молочной железе и подмышечных лимфатических узлах [35, 36]. Результатом стали исследования, изучающие использование НСТ для избегания мастэктомии 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 ОСО после НСТ, причем наибольшие преимущества наблюдались у пациентов с более крупными опухолями [36, 37]. В более поздних исследованиях рака и лейкемии группы В (CALGB), а также в исследованиях института онкологии им. Н.Н. Петрова, НСТ у пациентов HER2-положительным и ТНРМЖ, 43 и 42% соответственно, которым первоначально предполагалась мастэктомия, были кандидатами на ОСО после НСТ [38–40].

Парадоксально, но по мере того как частота pCR увеличилась, параллельного увеличения частоты ОСО не произошло. Это было отме-

чено в исследовании National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B27, в котором добавление таксана к доксорубину и циклофосфамиду (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 [41]. Кроме того, мета-анализ 16 рандомизированных исследований ОСО и НСТ не выявил связи между показателями pCR и ОСО [42]. Хотя pCR не является обязательным условием для проведения ОСО, лучший ответ опухоли на проводимое лечение должен увеличить вероятность успешного ОСО. Сообщаемое отсутствие связи может быть вторичным по отношению к тому факту, что многим женщинам, участвовавшим в исследованиях НСТ, уже предполагалась ОСО, поэтому различия в частоте 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, потому что они редко разрешаются, даже когда нет жизнеспособной остаточной опухоли.

Проблемы, касающиеся онкологической безопасности ОСО после НСТ, были подняты и изучены в Оксфордском мета-анализе Trialists Collaborative Group Early Breast Cancer (EBCTCG) с включением 4756 женщин из 10 рандомизированных исследований НСТ в сравнении с адьювантной терапией, проведенных в период с 1983 по 2002 г. [43]. Несмотря на то, что не было обнаружено никаких различий в показателях выживаемости, в группе НСТ наблюдалось статистически значимое увеличение уровня местных рецидивов — на 5,5%. Возможно это связано с включением в группу НСТ воспалительных форм РМЖ. Когда исследования без хирургического вмешательства были исключены, этот показатель снизился до 3,2% (95% ДИ, от 0,6 до 5,8%;  $p=0,01$ ).

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 HR и HER-2 и статуса опухоли. Недостижение полной регрессии (pCR), т. е. наличие резидуального заболевания, было связано со значимым уменьшением выживаемости без локорегионального рецидива у HR-отрицательных пациентов, но

не HR-положительных пациентов [44], при этом такая же специфическая для подтипа взаимосвязь наблюдалась между pCR и общей выживаемостью (OS) [45]. В мета-анализе 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, отсутствие pCR в подмышечных лимфоузлах и стадия pN2-3 [46].

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 ТНPMЖ, которые традиционно считались опухолями высокого риска рецидива.

### **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 [47].

Умеренная диагностическая точность может быть достигнута при прогнозировании pCR до операции за счет учета биологии опухоли, её ИГХ или молекулярного подтипа, применяемого режима НСТ и результатов лучевых диагностических исследований молочной железы [48].

Для оценки клинического ответа опухоли может использоваться физикальное обследование, УЗИ молочных желез, маммография и МРТ, при этом МРТ молочных желез оказалась наиболее точным методом для оценки ответа опухоли на НСТ. Однако определение и оценка полного клинического ответа (сCR) существенно различаются при разных методах визуализации, даже если процедуры были основаны на рекомендациях ВОЗ (Миллер и соавт., 1981) или EORTC/RECIST (Eisenhauer и соавт., 2009). Например, Schott и соавт. определили, что чувствительность физикального обследования (осмотр, пальпация), маммографии, ультразвука и МРТ для подтверждения сCR в этой ситуации составляет 50, 50, 25 и 25% соответственно (Schott и соавт., 2005); Shin и соавт. сообщили, что точность пропорционального соответствия сCR и pCR (т. е. чувствительности теста) после НСТ равнялась 38% для маммографии, всего 13% для УЗИ и 75% для МРТ (Shin и соавт., 2011) [49]. По

другим данным наибольшую эффективность в оценке клинического ответа опухоли показала сцинтиграфия молочной железы (СМЖ). Основные показатели диагностической точности — чувствительность и специфичность планарной СМЖ достигли 94 и 97% соответственно [50]. Из-за этой диагностической неопределенности операция после НСТ считается обязательной всегда, как у достигших, так и не достигших сCR, и самое главное для подтверждения достижения pCR [51, 52]. В принципе, операция показана всем пациентам после НСТ, т.к. достижение pCR может быть определено при исследовании хирургического препарата.

J. Neil и соавт. определили 4 основных вопроса, определяющих решение об объеме хирургического вмешательства с поправкой на ответ после НСТ [49]:

*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 [53]. В идеале диагностический инструмент, используемый для выявления остаточного заболевания после НСТ PMЖ, должен быть на 100% чувствительным (0% FNR), что означает, что остаточная опухоль не будет пропущена. Эта идеальная цель 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 [54].

Специфичность. Специфичность применяемого метода и диагностической техники также важна при рассмотрении парадигмы отказа от хирургического лечения: диагностический инструмент должен достоверно идентифицировать как можно больше пациентов с сCR совпадающим с достижением pCR. Выявление пациентов с сCR 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 (сCR) после НСТ [55–57]. Точность метода также может зависеть от биологии опухоли [58]. 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 [43]. Последствия могут зависеть от наличия опухоли *in situ* или минимального (<1 см) 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 [59].

Как наблюдать за пациентами, достигшими сCR 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).

Текущие исследования. Изучение информативных методов минимально инвазивной биопсии определения pCR в молочной железе после НСТ было проведено в Гейдельбергском университете J. Neil и соавт. в 2014–2015 гг. [60]. 164 пациента с клинически полным ответом (сCR) были включены в этот многоцентровой объединенный анализ проспективно собранных данных. Перед операцией им выполнялась трепан- и вакуум-аспирационная 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, Kueger Н.М. 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 ТНPMЖ (n=26) [61]. 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-аспирационной биопсии, а также для сочетания тонкоигольной аспирации и вакуум-аспирационной 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-аспирационная 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 [62].

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 [60].

3. Исключение пациентов с раком HR+/HER2- из исследования Kuerer H.M. 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 Kuerer H.M. 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>). Так как открытие этого моноцентрового проспективного исследования может привести к неверному исходу и псевдодоказательствам, что может усложнить будущие исследования по этой теме из-за большего количества трудностей с набором пациентов, а также с убеждением врачей и с недостаточным финансированием.

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, которая должна быть оценена в рамках подтверждающего анализа, утверждает, что процент пациентов с необнаруженной остаточной опухолью  $p$  больше или равен 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 [63]. 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 хирургически подтвержденной 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 остаточная опухоль (<5 мм), а 19 из 25 (76,0%) продемонстрировали 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 наблюдательного когортного исследования MICRA [64], 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. [65] 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 трепан-биопсия) 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. Эти результаты могут быть полезны при планировании исследований по деэскалации лечения и безопасности отказа от хирургического вмешательства у пациентов с cCR после НСТ.

### Заключение

Прогресс НСТ, вызывающей патоморфологический полный регресс как минимум у половины пациентов с самыми агрессивными подтипами РМЖ (ТНРМЖ и HER2+) подтолкнул интерес к дальнейшей деэскалации объема хирургического вмешательства вплоть до отказа даже от органосохраняющих операций.

В настоящее время в нескольких многоцентровых проспективных исследованиях оценивается осуществимость такого новаторского подхода. В 2008 г. В.Ф. Семиглазов уже провел мета-анализ отказа от хирургического этапа у пациентов на ранней стадии, достигших cCR после НСТ [52].

Возможность отказа от хирургического вмешательства при РМЖ вызвала противоречивые дискуссии. Цель всех проводимых исследований заключается в индивидуализации хирургического лечения при сохранении онкологической безопасности. Другой аргумент заключается в том, что «наибольший прогресс в деэскалации лечения рака молочной железы уже достигнут». Несомненно, многое изменилось в хирургическом лечении молочной железы за последние десятилетия, но, как исследователи и клиницисты, мы не можем быть удовлетворены и не должны снижать энтузиазм в дальнейшем уменьшении хирургической агрессии, в то время как значительная часть наших пациентов испытывают постоянную боль [66] и эстетический дискомфорт даже после органосохраняющих операций [67].

Еще тридцать лет назад почти каждый пациент с новообразованием в молочной железе попадал в операционную для эксцизионной биопсии в амбулаторных условиях. С развитием лучевой визуализации (маммографии, УЗИ, МРТ, маммолимфосцинтиграфии) использование чрескожной биопсии становится стандартом диагностики вместо эксцизионного хирургического вмешательства (чувствительность 97,5%, против 100%) [68]. Можно проследить аналогию, когда у 60% пациентов «исчезают» опухоли после неoadъювантной терапии. Таким образом, возникает скорее актуальный вопрос: какая чувствительность потребуется для нового диагностического подхода, например, УЗИ-ассистированной (направленной) биопсии для достижения аналогичной онкологической безопасности по сравнению с прежним «золотым стандартом» в предстоящих клинических исследованиях?

Вполне возможно, что сейчас мы стоим перед началом новых стандартов лечения РМЖ, движимых растущей важностью индивидуализированных, ориентированных на пациента решений о лечении.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Heil J, Kuerer HM, Pfob A et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Ann Oncol*. 2020;31(1):61–71. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.012
2. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL et al. Neoadjuvant Chemotherapy Use in Breast Cancer is Greatest in Excellent Responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes // *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2241–2248. doi:10.1245/s10434-018-6531-5
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
4. Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype // *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049–1060. doi:10.1200/JCO.2015.63.1010
5. Haque W, Verma V, Hatch S et al. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):559–567. doi:10.1007/s10549-018-4801-3
6. Goorts B, van Nijnatten TJ, de Munck L et al. Clinical tumor stage is the most important predictor of pathological complete response rate after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):83–91. doi:10.1007/s10549-017-4155-2
7. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb–IIIa breast cancer // *Ann Oncol*. 1994;5(7):591–595. doi:10.1093/oxford-journals.annonc.a058929
8. Cortazar P, Semiglazov V et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *The Lancet*. 2014;384:9938:164–172
9. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED et al. 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 // *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630–1640. doi:10.1016/S1473-2045(18)30570-9
10. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy // *Oncotarget*. 2018;9(41):26406–26416. doi:10.18632/oncotarget.25413
11. Samiei S, van Nijnatten TJA, de Munck L et al. Correlation Between Pathologic Complete Response in the Breast and Absence of Axillary Lymph Node Metastases After Neoad-

- juvant Systemic Therapy // *Ann Surg.* 2020;271(3):574–580. doi:10.1097/SLA.0000000000003126
12. Barron AU, Hoskin TL, Day CN et al. 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 Surg.* 2018;153(12):1120–1126. doi:10.1001/jamasurg.2018.2696
  13. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery // *JAMA Surg.* 2017;152(7):665–670. doi:10.1001/jamasurg.2017.0562
  14. Morrow M, Khan AJ. Locoregional Management After Neoadjuvant Chemotherapy // *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2281–2289. doi:10.1200/JCO.19.02576
  15. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed // *Br J Cancer.* 1948;2(1):7–13. doi:10.1038/bjc.1948.2
  16. Madden JL. Modified radical mastectomy // *Surg Gynecol Obstet.* 1965;121(6):1221–1230
  17. Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century // *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(2):145–166. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01061.x
  18. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19–25.
  19. Semiglazov VF et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy for breast cancer // *Voprosy onkologii.* 2015;61(3):381–386.
  20. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer // *N Engl J Med.* 1989;320(13):822–828. doi:10.1056/NEJM198903303201302
  21. Veronesi U, Salvadori B, Luini A et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy // *Ann Surg.* 1990;211(3):250–259.
  22. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN Jr et al. 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 // *J Clin Oncol.* 1992;10(6):976–983. doi:10.1200/JCO.1992.10.6.976
  23. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial // *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):15–18.
  24. Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer // *Radiother Oncol.* 1989;14(3):177–184. doi:10.1016/0167-8140(89)90165-5
  25. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer // *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233–1241. doi:10.1056/NEJMoa022152
  26. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial // *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1143–1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
  27. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer // *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–1232. doi:10.1056/NEJMoa020989
  28. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial // *Cancer.* 2003;98(4):697–702. doi:10.1002/cncr.11580
  29. Arriagada R, L MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group // *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1558–1564. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1558
  30. Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results // *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):289–294. doi:10.1097/01.coc.0000156922.58631.d7
  31. Международные рекоммендации по лечению раннего рака молочной железы: рук. для врачей / Под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: МК, 2020.
  32. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S et al. 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 // *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541–1557. doi:10.1093/annonc/mdz235
  33. Rubens RD, Sexton S, Tong D et al. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer // *Eur J Cancer.* 1980;16(3):351–356. doi:10.1016/0014-2964(80)90352-7
  34. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 // *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778–785. doi:10.1200/JCO.2007.15.0235
  35. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more // *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(19):1539–1545. doi:10.1093/jnci/82.19.1539
  36. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. 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 // *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2483–2493. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2483
  37. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 // *J Clin Oncol.* 2001;19(22):4224–4237. doi:10.1200/JCO.2001.19.22.4224
  38. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM et al. 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 Res Treat. 2016;160(2):297–304. doi:10.1007/s10549-016-4006-6
39. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II–III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CAL-GB 40603 (Alliance) // *Ann Surg.* 2015;262(3):434–439. doi:10.1097/SLA.0000000000001417
  40. Semiglazov VF, Semiglazov V, Ivanov V et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer // *Journal of Clinical Oncology.* 2004 22:14(suppl):519–519.
  41. Bear HD, Anderson S, Brown A et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 // *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165–4174. doi:10.1200/JCO.2003.12.005
  42. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis // *Eur J Cancer.* 2018;97:1–6. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.023
  43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials // *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27–39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5
  44. Swisher SK, Vila J, Tucker SL et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy // *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):749–756. doi:10.1245/s10434-015-4921-5
  45. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet.* 2014;384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
  46. Valachis A, Mamounas EP, Mittendorf EA et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis // *Cancer.* 2018;124(14):2923–2930. doi:10.1002/cncr.31518
  47. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796–1804. doi:10.1200/JCO.2011.38.8595
  48. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? // *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):789–795. doi:10.1245/s10434-015-4918-0
  49. Heil J, Kuerer HM, Pfof A et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Ann Oncol.* 2020;31(1):61–71. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.012
  50. Криворотько П.В. и др. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом у больных ПМЖ // *Эффективная фармакотерапия.* 2013(6.):24–31.
  51. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); February 2009
  52. Semiglazov V. How to handle breast cancer patient with complete response following neoadjuvant chemotherapy? // *EJSO.* 2008;1025.
  53. Kuerer HM, Vrancken Peeters MTFD, Rea DW et al. Non-operative Management for Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: Conceptual Basis and Fundamental International Feasibility Clinical Trials // *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):2855–2862. doi:10.1245/s10434-017-5926-z
  54. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. 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 // *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
  55. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer // *Radiology.* 2017;285(2):358–375. doi:10.1148/radiol.2017170180
  56. Li H, Yao L, Jin P et al. MRI and PET/CT for evaluation of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *Breast.* 2018;40:106–115. doi:10.1016/j.breast.2018.04.018
  57. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM et al. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer // *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(2):290–299. doi:10.2214/AJR.16.17223
  58. Schaeffgen B, Mati M, Sinn HP et al. Can Routine Imaging After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Predict Pathologic Complete Response? // *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):789–795. doi:10.1245/s10434-015-4918-0
  59. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
  60. Heil J, Kümmel S, Schaeffgen B et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques // *Br J Cancer.* 2015;113:1565–1570. doi:10.1038/bjc.2015.381
  61. Kuerer HM, Rauch GM, Krishnamurthy S et al. A Clinical Feasibility Trial for Identification of Exceptional Responders in Whom Breast Cancer Surgery Can Be Eliminated Following Neoadjuvant Systemic Therapy // *Ann Surg.* 2018;267(5):946–951. doi:10.1097/SLA.0000000000002313
  62. Heil J, Richter H, Golatta M, Sinn HP. Vacuum-Assisted Biopsy to Diagnose a Pathological Complete Response in Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy // *Ann Surg.* 2018;268(6):e60–e61. doi:10.1097/SLA.0000000000002572
  63. 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. Mark

Basik, Reena S Cecchini, Jennifer F De Los Santos, Heidi R Umphrey, Thomas B Julian, Eleftherios P Mamounas, Julia White, Peter C Lucas, Christa Balanoff, Antoinette R Tan, Joseph J. Weber, David A Edmonson, Ursa A. Brown-Glaberman, Emilia J. Diego, Mediget Teshome, Cindy B Matsen, Samantha A Seaward, Irene L. Wapnir, Jamie L Wagner, Judy A Tjoe, Alastair M Thompson and Norman Wolmark // *Cancer Res.* 2020;80(Suppl. 4):GS5–05. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05

64. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, van Werkhoven ED et al. 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 // *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3243–3253. doi:10.1245/s10434-020-09273-0
65. Tasoulis MK, Lee HB, Yang W et al. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer // *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204103. doi:10.1001/jamasurg.2020.4103
66. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer // *JAMA.* 2009;302(18):1985–1992. doi:10.1001/jama.2009.1568
67. Flanagan MR, Zabor EC, Romanoff A et al. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Breast-Conserving Surgery and Mastectomy with Implant Breast Reconstruction // *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3133–3140. doi:10.1245/s10434-019-07548-9
68. Gent HJ, Sprenger E, Dowlatshahi K. Stereotaxic needle localization and cytological diagnosis of occult breast lesions // *Ann Surg.* 1986;204(5):580–584. doi:10.1097/0000658-198611000-00012

Поступила в редакцию 03.03.2022 г.

*V.V. Mortada<sup>1</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>, R.S. Pesotsky<sup>1</sup>, A.S. Emelyanov<sup>1</sup>, M.M. Mortada<sup>2</sup>, N. Amirov<sup>1</sup>, V.S. Channov<sup>1</sup>, T.T. Tabagua<sup>1</sup>, L.P. Gigolaeva<sup>1</sup>, S.S. Yerechshenko<sup>1</sup>, A.V. Komyakhov<sup>1</sup>, K.S. Nikolaev<sup>1</sup>, K.Y. Zernov<sup>1</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, A.A. Bessonov<sup>3</sup>, Y.I. Bondarchuk<sup>1</sup>, D.A. Enaldieva<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>1</sup>, E.A. Busko<sup>1</sup>, S.N. Novikov<sup>1</sup>, S.V. Kanaev<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1</sup>*

### **Breast cancer. De-escalating breast cancer surgery**

<sup>1</sup> NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, Saint Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>3</sup> GBUZ «Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary», Russia

The high rates of pathologic complete response (pCR) after modern systemic therapy observed in patients with HER2-positive and triple-negative breast cancer led to the fact that there was a tendency to reduce surgical activity up to the complete refusal of breast surgery subject to the assessment of complete pathological regression using both radiation diagnostic methods and methods of morphological verification of the tumor bed, such as vacuum-assisted biopsy, and accurate core needle biopsy.

This review article summarizes all available data on how to morphologically assess complete pathomorphological response (p CR) after neoadjuvant systemic therapy using core needle biopsies and vacuum-assisted biopsy.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant systemic therapy, vacuum-assisted biopsy, refusal of breast surgery

### **Сведения об авторах**

*Мортада Виктория Владимировна*, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, vika-gukova@mail.ru

*Криворотко Петр Владимирович*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, dr.krivorotko@mail.ru

*Семиглазов Владимир Федорович*, д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, ssemiglazov@mail.ru

*Песоцкий Роман Сергеевич*, аспирант отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, shipmeback@gmail.com

*Емельянов Александр Сергеевич*, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, ae28111992@yandex.ru

*Мортада Махмуд Мустафа*, врач торакальный-хирург ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, mortada1992@mail.ru

*Амиров Николай*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, amirovn17@gmail.com

*Чаннов Валентин Сергеевич*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, thisisvalya@yandex.ru

*Табагуа Тенгиз Тенгизович*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, tedo8308@mail.ru

*Гиголаева Лариса Павловна*, канд. мед. наук, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, gigosha532@gmail.com

*Ерещенко Сергей Сергеевич*, врач отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, dr.ereschenko@gmail.com

*Комяхов Александр Валерьевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, komyahov@yandex.ru

*Николаев Кирилл Станиславович*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, kirill.nikolaev87@gmail.com

*Зернов Константин Юрьевич*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, konstantin\_zernov@hotmail.com

*Жильцова Елена Константиновна*, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, ziltsova@yandex.ru

*Бессонов Александр Алексеевич*, канд. мед. наук, заведующий отделением опухолей молочной железы ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», 188663, п. Кузьмолковский, Заозерная ул., 2, dr.bessonov@gmail.com

*Бондарчук Яна Игоревна*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, yana\_bondarchuk\_2015@mail.ru

*Еналдиева Диана Артуровна*, ординатор отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, DIANAENALDIEVA932@gmail.com

*Семиглазов Владислав Владимирович*, д-р мед. наук, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ ВО ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, oncology.spbgmu@mail.ru

*Бусько Екатерина Александровна*, канд. мед. наук, врач отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, Katrn@mail.ru

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением радиотерапии, заведующий научным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, krokon@mail.ru

*Канаев Сергей Васильевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, journal@voprosyonkologii.ru

*Беляев Алексей Михайлович*, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 174644, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская 68, bam281060@yandex.ru

*Mortada Viktoriia*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, vika-gukova@mail.ru

*Krivorotko Petr*, MD, leading researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, dr.krivorotko@mail.ru

*Semiglazov Vladimir*, MD, leading researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, ssemiglazov@mail.ru

*Pesotsky Roman*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, shipmeback@gmail.com

*Emelyanov Alexander*, oncologist, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, ae28111992@yandex.ru

*Mortada Makhmud*, thoracic surgeon, St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovskiy ave, Saint Petersburg, 191036, Russia, mortada1992@mail.ru

*Amirov Nikolay*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, amirovn17@gmail.com

*Channov Valentin*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, thisisvalya@yandex.ru

*Tabagua Tengiz*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, tedo8308@mail.ru

*Gigolaeva Larisa*, PhD, oncologist, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, gigosha532@gmail.com

*Yerechshenko Sergey*, oncologist, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, dr.ereschenko@gmail.com

*Komyahov Alexander*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, komyahov@yandex.ru

*Nikolaev Kirill*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, kirill.nikolaev87@gmail.com

*Zernov Konstantin*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, konstantin\_zernov@hotmail.com

*Zhiltsova Elena*, PhD, researcher, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, ziltsova@yandex.ru

*Bessonov Alexander*, PhD, Head of the Department of Breast Tumors GBUZ «Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary», 2 Zaozernaya st., Saint Petersburg, 188663, Russia, dr.bessonov@gmail.com

*Bondarchuk Yana*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, yana\_bondarchuk\_2015@mail.ru

*Enaldiya Diana*, resident, Section of Breast tumors, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, DIANAENALDI-EVA932@gmail.com

*Semiglazov Vladislav*, MD, Head of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, leading researcher, Section of oncology and urology, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, oncology.spbgmu@mail.ru

*Busko Katerina*, PhD, radiologist, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, Katrn@mail.ru

*Novikov Sergey*, MD, leading researcher, head of scientific department, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, krokon@mail.ru

*Kanaev Sergey*, MD, Head of the Department of Radiology, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, journal@voprosyonkologii.ru

*Belyaev Alexei*, MD, Director, National Medical Research Centre for Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Saint Petersburg, 174644, Russia, bam281060@yandex.ru