



© П.В. Криворотко<sup>1</sup>, Н. Амиров<sup>1</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>, Е.А. Буско<sup>1,2</sup>,  
Т.Т. Табагуа<sup>1</sup>, А.С. Емельянов<sup>1</sup>, С.С. Ерещенко<sup>1</sup>, Р.С. Песоцкий<sup>1</sup>,  
В.В. Мортада<sup>1</sup>, К.Ю. Зернов<sup>1</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, Л.П. Гиголаева<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>,  
Я.И. Бондарчук<sup>1</sup>, Д.А. Еналдиева<sup>1</sup>, Н.Б. Беккелдиева<sup>1</sup>, Д.Г. Ульрих<sup>1,3</sup>, С.Н. Новиков<sup>1</sup>,  
П.И. Крживицкий<sup>1</sup>, Ж.В. Брянцева<sup>1</sup>, И.А. Акулова<sup>1</sup>, Р.В. Донских<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1,3</sup>

## Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Petr V. Krivorotko<sup>1</sup>, Nikolay S. Amirov<sup>1</sup>, Anna S. Artemyeva<sup>1</sup>, Ekaterina A. Busko<sup>1,2</sup>,  
Tengiz T. Tabagua<sup>1</sup>, Alexander S. Emelyanov<sup>1</sup>, Sergey S. Yereschenko<sup>1</sup>, Roman S. Pesotsky<sup>1</sup>,  
Viktoriia V. Mortada<sup>1</sup>, Konstantin Yu. Zernov<sup>1</sup>, Elena K. Zhiltsova<sup>1</sup>, Larisa G. Gigolaeva<sup>1</sup>,  
Kirill S. Nikolaev<sup>1</sup>, Alexander V. Komyakhov<sup>1</sup>, Yana I. Bondarchuk<sup>1</sup>, Diana A. Enaldieva<sup>1</sup>,  
Nestan B. Bekkeldieva<sup>1</sup>, Daria G. Ulrikh<sup>1</sup>, Sergey N. Novikov<sup>1</sup>, Pavel I. Krzhivitskiy<sup>1</sup>,  
Zhanna V. Bryantseva<sup>1</sup>, Irina A. Akulova<sup>1</sup>, Roman V. Donskikh<sup>1</sup>, Vladimir F. Semiglazov<sup>1</sup>,  
Alexey M. Belyaev<sup>1,3</sup>

## Treatment Outcomes Evaluation in Breast Cancer Patients with a Pathological Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy Depending on Different Types of Local Treatment

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** В настоящее время существует точка зрения, согласно которой у пациентов с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) выполнение хирургического вмешательства при достижении полного патоморфологического ответа (pCR) после неoadъювантной системной терапии (НСТ) носит диагностический, а не лечебный характер, и не влияет на отдаленные результаты лечения. В этой работе представлен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с трижды-негативным и HER2-позитивным РМЖ, достигших pCR после НСТ, в зависимости от различных видов инвазивного вмешательства на молочной железе, включая пациентов, которым была проведена только VAB без последующего хирургического вмешательства на молочной железе.

**Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным HER2+ и TNBC (cT1-2N0-1M0), у которых гистологически подтвержден полный патоморфологический ответ (ypT0N0) на НСТ. В соответствии с запланированным анализом все пациенты были разделены на три группы: группа органосохраняющих операций (ОСО), группа мастэктомий (МЭ), группа

**Introduction.** Current opinion is that surgery is diagnostic rather than curative and does not affect long-term outcomes in breast cancer (BC) patients with complete pathomorphological response (pCR) after neoadjuvant systemic therapy (NST). In this work we present a retrospective analysis of the outcomes of patients with triple-negative and HER2-positive BC who achieved pCR after NST according to different types of invasive breast surgery, including patients who underwent VAB alone without subsequent breast surgery.

**Materials and Methods.** Patients were included in the study if they had unifocal invasive HER2+ and TNBC (cT1-2N0-1M0) with histologically confirmed pathological complete response (ypT0N0) to NST. According to the planned analysis, all patients were divided into three groups: the breast-conserving surgery (BCS) group, the mastectomy (ME) group and the VAB group. Primary endpoint was

ВАБ. В качестве первичной конечной точки оценивалась двухлетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [IBTR-FS].

**Результаты.** Из 3 247 проанализированных пациентов в окончательный анализ включен 81 пациент, который соответствовал критериям включения. В группе ОСО — 39 пациентов, в группе МЭ — 19 пациентов, в группе ВАБ — 23 пациента. Медиана наблюдения составила 24 месяца. 2-х летняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) составила 100 % в группе ОСО vs 100 % в группе МЭ vs 91,3 % в группе ВАБ [ $p = 0,159$ ]. 2-х летняя безрецидивная выживаемость (DFS) составила 97,4 % в группе ОСО vs 94,7 % в группе МЭ vs 87,0 % в группе ВАБ [ $p = 0,396$ ]. Отношение риска (HR) рецидива не отличалось в зависимости от выполненного хирургического вмешательства. При измерении HR с поправкой на статус лимфатических узлов (cN) и на стадию заболевания отмечался статистически значимо более высокий риск в группе ВАБ [HR с поправкой на cN: 12,236, (95 % ДИ, 1,163–128,773),  $p = 0,037$ ; HR с поправкой на стадию: 17,071, (95 % ДИ, 1,255–232,173),  $p = 0,033$ ].

**Выводы.** Необходимо дополнительное наблюдение и проведение крупных рандомизированных проспективных исследований для определения безопасности использования ВАБ. Частота осложнений статистически значимо не отличается между различными инвазивными вмешательствами у данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; неoadъювантная системная терапия; вакуум-ассистированная биопсия; вакуум-аспирационная биопсия; отказ от хирургического лечения; ВАБ; хирургия молочной железы; полный патоморфологический ответ

**Для цитирования:** Криворотко П.В., Амиров Н.С., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Николаев К.С., Комяхов А.В., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Беккелдиева Н.Б., Ульрих Д.Г., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М. Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 330-339.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339

✉ Контакты: Амиров Николай Сергеевич, amirovn17@gmail.com

## Введение

Хирургическое вмешательство является неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). В зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинических характеристик заболевания в современной рутинной практике применяются различные виды операций на молочной железе. Положительное влияние хирургии на отдаленные результаты лечения РМЖ в виде увеличения общей и безрецидивной выживаемости доказано во многих фундаментальных исследованиях [1–3].

Однако в настоящее время существует точка зрения, согласно которой выполнение хирургического вмешательства при достижении полного патоморфологического ответа (pathologic complete response — pCR) после неoadъювант-

2-year ipsilateral breast tumour recurrence-free survival [IBTR-FS].

**Results.** Of the 3 247 patients analyzed, 81 patients who met the inclusion criteria were included in the final analysis. There were 39 patients in the BCS group, 19 patients in the ME group, and 23 patients in the VAB group. The median follow-up was 24 months. 2-year IBTR-FS was 100 % in the BCS group vs. 100 % in the ME group vs. 91.3 % in the VAB group [ $p = 0.159$ ]. 2-year DFS was 97.4 % in the BCS group vs 94.7 % in the ME group vs 87.0 % in the VAB group [ $p = 0.396$ ]. There was no difference in the hazard ratio (HR) for recurrence between the different types of surgery. When measuring HR adjusted for lymph node status (cN) and disease stage, there was a statistically significant higher risk in the VAB group [HR adjusted for cN: 12.236, (95 % CI, 1.163–128.773),  $p = 0.037$ ; HR adjusted for stage: 17.071, (95 % CI, 1.255–232.173),  $p = 0.033$ ].

**Conclusion.** To determine the safety of VAB use, further observational studies and large randomised prospective trials are needed. There was no significant difference in the incidence of complications between the different types of invasive procedures in this cohort of patients.

**Keywords:** breast cancer; neoadjuvant systemic therapy; vacuum-assisted biopsy; vacuum aspiration biopsy; refusal of breast surgery; VAB, breast surgery; pathological complete response; pCR

**For Citation:** Petr V. Krivorotko, Nikolay S. Amirov, Anna S. Artemyeva, Ekaterina A. Busko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Sergey S. Yereschenko, Roman S. Pesotsky, Viktoriia V. Mortada, Konstantin Yu. Zernov, Elena K. Zhiltsova, Larisa G. Gigolaeva, Kirill S. Nikolaev, Alexander V. Komyakhov, Yana I. Bondarchuk, Diana A. Enaldieva, Nestan B. Bekkeldieva, Daria G. Ulrikh, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitskiy, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Roman V. Donskikh, Vladimir F. Semiglazov, Alexey M. Belyaev. Treatment outcomes evaluation in breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy depending on different types of local treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 330-339. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339

ной системной терапии (НСТ) носит диагностический, а не лечебный характер, и не влияет на отдаленные результаты лечения. Следовательно, предпринимаются попытки отказаться от выполнения стандартного хирургического вмешательства у этой группы больных [4]. Основная сложность заключается в том, что существующие в настоящее время диагностические методы исследования не позволяют с достаточной точностью предсказать pCR. Соответственно, для идентификации кандидатов на деэскалацию хирургического лечения необходимы более точные предикторы pCR [5]. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли при РМЖ показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода диагностики pCR [6–13].

В октябре 2022 г. группа исследователей под руководством Henry Kuerer опубликовала резуль-

таты нерандомизированного одногруппового исследования 2 фазы по отказу от стандартного хирургического вмешательства на молочной железе при достижении pCR, который подтвержден ВАБ [14]. По данным этой работы, при медиане наблюдения 26,4 мес. среди 31 пациента, которым не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, не наблюдалось случаев рецидива или прогрессирования заболевания. В условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится аналогичное клиническое исследование по отказу от хирургического вмешательства при подтверждении pCR с использованием ВАБ. Промежуточные результаты исследования были опубликованы ранее [15]. При медиане наблюдения 12,1 мес. у 21 пациента также не было зарегистрировано случаев рецидива или прогрессирования заболевания.

В этой работе мы представим ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с трижды-негативным (ТНPMЖ) и HER2-позитивным (HER2+) PMЖ, достигших pCR после НСТ, в зависимости от различных видов инвазивного вмешательства на молочной железе, включая пациентов, которым была проведена только ВАБ без последующего хирургического вмешательства на молочной железе.

### Материалы и методы

Дизайн исследования и пациенты. За период с 01 января 2021 г. по 01 июля 2023 г. проанализи-

ровано 3 247 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство в отделении опухолей молочной железы на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. CONSORT диаграмма представлена на рис. 1.

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включались пациенты с унифокальным инвазивным PMЖ (cT1–2N0–1M0), у которых гистологически подтвержден полный патоморфологический ответ (ypT0N0).

В анализ включались пациентки с инвазивным неспецифицированным [NST, NOS, БДУ] HER2-позитивным и трижды-негативным PMЖ. HER2-позитивный подтип определялся при помощи иммуногистохимического исследования и соответствовал категории 3+. В случае выявления категории 2+ выполнялась флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization — FISH) и определение HER2-позитивности осуществлялось в соответствии с критериями Колледжа американских патологов (College of American Pathologists — CAP). Трижды-негативными считались опухоли, у которых при иммуногистохимическом исследовании определялось менее 10 % клеток, позитивных по рецепторам эстрогена и прогестерона, а также при категории HER2 от 0 до 2+, без амплификации гена HER2 при FISH исследовании. В анализ не включались пациентки в случае выявления внутритротокового компонента, по данным трепан-биопсии, а также в случае носительства наследственных мутаций в генах BRCA1/2.

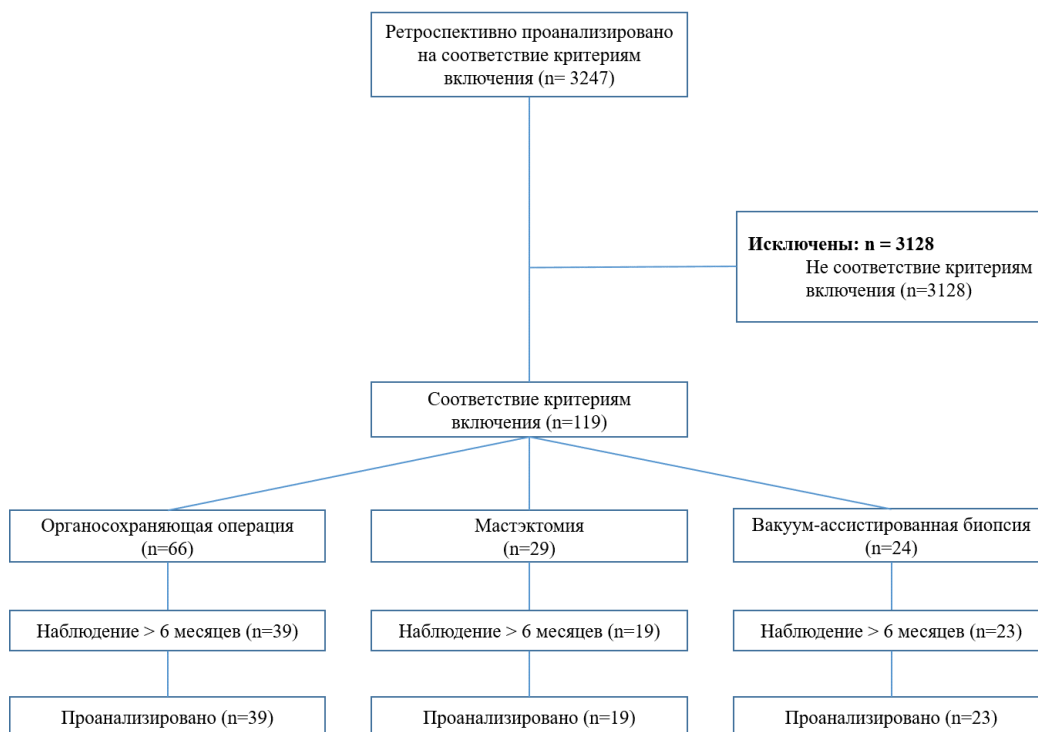


Рис. 1. CONSORT диаграмма  
Fig. 1. CONSORT diagram

Для включения в анализ в неoadьювантном режиме пациенты должны были получить одну из следующих схем системной терапии в зависимости от биологического подтипа опухоли. Пациенты с ТНРМЖ включались в исследование, если им была проведена НСТ по схемам AC-T [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на монокимиотерапию препаратом таксанового ряда (доцетаксел, паклитаксел)] или AC-Tcarb [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на химиотерапию по схеме паклитаксел + карбоплатин]. Пациенты с HER2+ РМЖ включались в анализ в случае, если им была проведена НСТ по схемам AC-DHP [доксорубин + циклофосфамид с последующим переходом на химиотаргетную терапию препаратами доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб] или DCHP [доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб].

В соответствии с запланированным анализом все пациенты были разделены на три группы

в зависимости от объема хирургического вмешательства на молочной железе. В группу органосохраняющих операций (ОСО) и в группу мастэктомий (МЭ) включались пациенты, которые подвергались лечению в соответствии с актуальными стандартами на момент определения тактики. В группу ВАБ включены пациенты, которые проходили лечение в соответствии с протоколом исследования, которое одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) с идентификатором NCT04293796. Подробное описание протокола исследования было опубликовано ранее [15].

Пациенты не включались в анализ в случае, если они проходили всё лечение или часть лечения в рамках какого-либо интервенционного клинического исследования, за исключением исследования ВАБ.

**Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов**  
**Table 1. Baseline clinical and morphological characteristics of patients**

		ОСО	МЭ	ВАБ
Операция (% от общего)		39 (48.1 %)	19 (23.5 %)	23 (28.4 %)
Возраст (среднее количество лет)		48	46	49
Grade	G2	10 (27.8 %)	10 (52.6 %)	8 (38.1 %)
	G3	26 (72.2 %)	9 (47.4 %)	13 (61.9 %)
Биологический подтип	HR-/HER2-	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	11 (47.8 %)
	HR-/HER2+	10 (25.6 %)	7 (36.8 %)	3 (13.0 %)
	HR+/HER2+	10 (25.6 %)	6 (31.6 %)	9 (39.1 %)
Статус гормональных рецепторов	HR-	29 (74.4 %)	14 (73.7 %)	14 (60.9 %)
	HR+	10 (25.6 %)	5 (26.3 %)	9 (39.1 %)
Статус рецепторов HER2	HER2-	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	11 (47.8 %)
	HER2+	20 (51.3 %)	13 (68.4 %)	12 (52.2 %)
Клиническая стадия	I	6 (15.4 %)	0 (0.0 %)	6 (26.1 %)
	IIA	19 (48.7 %)	8 (42.1 %)	15 (65.2 %)
	IIIB	14 (35.9 %)	11 (57.9 %)	2 (8.7 %)
cT	cT1	9 (23.1 %)	3 (15.8 %)	8 (34.8 %)
	cT2	30 (76.9 %)	16 (84.2 %)	15 (65.2 %)
cN	cN0	22 (56.4 %)	5 (26.3 %)	19 (82.6 %)
	cN1	17 (43.6 %)	14 (73.7 %)	4 (17.4 %)
Схема неoadьювантной системной терапии	AC-T	13 (33.3 %)	4 (21.1 %)	2 (8.7 %)
	AC-Tcarb	6 (15.4 %)	2 (10.5 %)	9 (39.1 %)
	AC-DHP	8 (20.5 %)	0 (0.0 %)	8 (34.8 %)
	TCHP	12 (30.8 %)	13 (68.4 %)	4 (17.4 %)
Объем операции на подмышечной области	БСЛУ	38 (97.4 %)	13 (68.4 %)	23 (100.0 %)
	АЛД	1 (2.6 %)	6 (31.6 %)	0 (0.0 %)
Адьювантная таргетная терапия	Нет	19 (48.7 %)	6 (31.6 %)	11 (47.8 %)
	Да	20 (51.3 %)	13 (68.4 %)	12 (52.2 %)
Адьювантная гормонотерапия	Нет	29 (74.4 %)	14 (73.7 %)	14 (60.9 %)
	Да	10 (25.6 %)	5 (26.3 %)	9 (39.1 %)
Адьювантная лучевая терапия	Нет	0 (0.0 %)	14 (73.7 %)	0 (0.0 %)
	Да	39 (100.0 %)	5 (26.3 %)	23 (100.0 %)

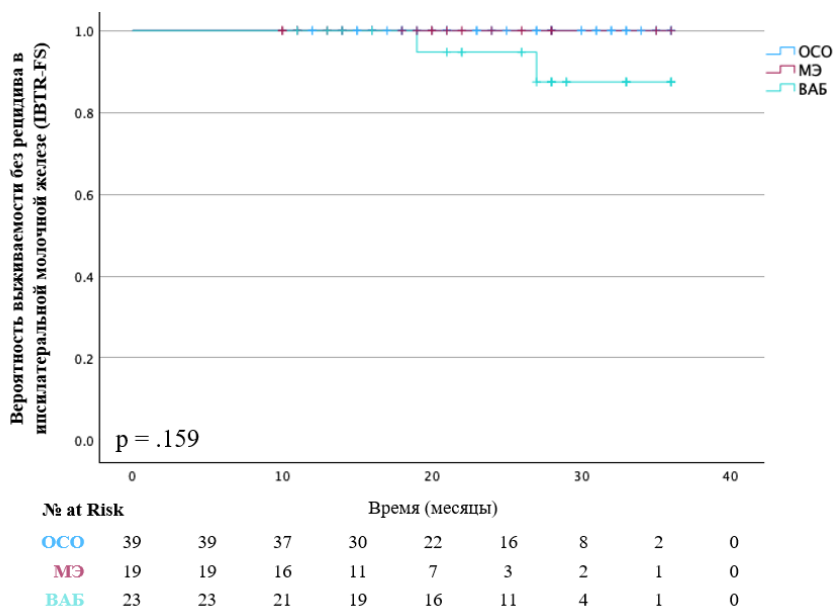


Рис. 2, а. Выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства

Fig. 2, a. Ipsilateral breast tumour recurrence-free survival (IBTR-FS) depending on the volume of surgery

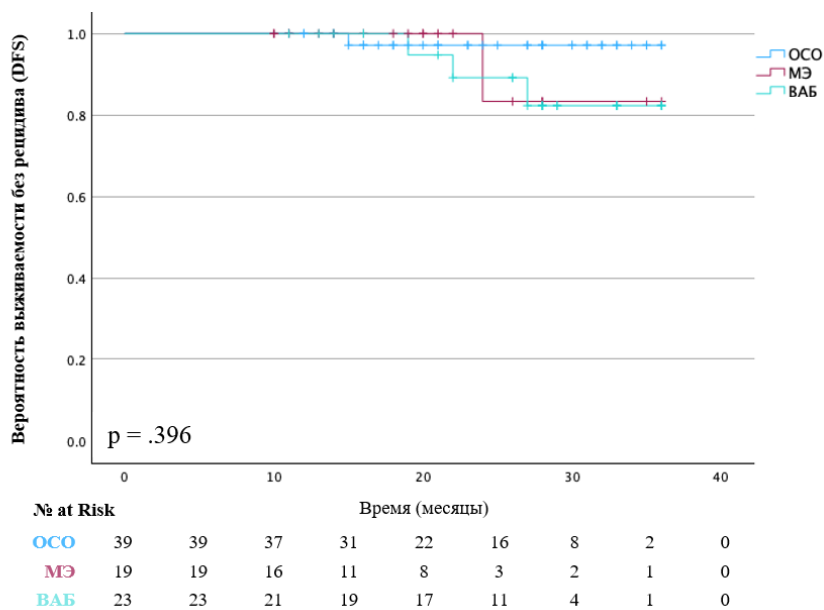


Рис. 2, б. Выживаемость без рецидива (DFS) в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства

Fig. 2, б. Disease-free survival (DFS) depending on the volume of surgery

В качестве первичной конечной точки оценивалась двухлетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе [ipsilateral breast tumour recurrence free survival — IBTR-FS], которая определялась как время от операции до времени морфологически подтвержденного рецидива в ипсилатеральной молочной железе. Вторичные конечные точки включали двухлетнюю безрецидивную выживаемость и частоту осложнений в зависимости от вида локального воздействия. Двухлетняя безрецидивная выживаемость [disease-free survival — DFS] определялась как время от операции до времени морфологически подтвержденного ре-

цидива, прогрессирования заболевания, возникновения нового злокачественного образования или смерти.

*Статистический анализ.* В анализ включались пациентки с pCR, который определялся как отсутствие инвазивных резидуальных опухолевых клеток и отсутствие резидуальных опухолевых клеток in situ (pCR, ypT0N0).

Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали или t-критерий Стьюдента, или критерий Вилкоксона, или критерий Краскела – Уоллиса. Критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера применяли для оценки связи между двумя катего-

Таблица 2. Отношение рисков [HR] рецидива в зависимости от выполненного оперативного вмешательства.

Table 2. Hazard Ratio [HR] of recurrence depending on surgery

	HR [95 % ДИ], p	HR adjusted for cN [95 % ДИ], p	HR adjusted for Stage [95 % ДИ], p
ОСО	p = 0.453	p = 0.078	p = 0.084
МЭ	3.095 [0.193–49,762], p = 0.425	2.029 [0.126–32.557], p = 0.617	2.169 [0.135–34.809], p = 0.585
ВАБ	4.281 [0.444–41.229], p = 0.208	12.239 [1.163–128.773], p = 0.037	17.071 [1.255–232.173], p = 0.033

риальными переменными. Исходы до события, включая выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе и безрецидивную выживаемость, оценивали с использованием метода Каплана – Майера. Отношение рисков оценивалось с использованием регрессии Кокса. Анализируемая популяция включала всех пациентов, соответствующих критериям включения в ретроспективную когорту пациентов. Апостериорные анализы представляли собой анализ статуса гормональных рецепторов, статуса лимфоузлов. Статистическую значимость устанавливали при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Из 3 247 проанализированных пациентов в окончательный анализ включен 81 пациент, который соответствовал критериям включения. Клинико-морфологические характеристики пациентов приведены в табл. 1.

В исследуемых группах распределение пациентов было следующим. В группе ОСО — 39 пациентов, в группе МЭ — 19 пациентов, в группе ВАБ — 23 пациента. Средний возраст составил 47,5 (27–68) лет. У 42 (51,8 %) из 81 пациента была ПА клиническая стадия. Позитивный статус лимфатических узлов до начала НСТ в группе ОСО отмечался у 17 (43,6 %) пациентов, в группе МЭ — у 14 (73,7 %) пациентов, в группе ВАБ — у 4 (17,4 %) пациентов.

У 36 (44,4 %) пациентов был ТНРМЖ, а у 45 (55,6 %) пациентов — HER2+ РМЖ. Все пациенты с гормонопозитивным РМЖ в адьювантном режиме получили гормонотерапию препаратом Тамоксифен или препаратом из группы ингибиторов ароматазы. Все пациенты с HER2-позитивным РМЖ в адьювантном режиме получили таргетную терапию препаратом трастузумаб +/- пертузумаб. Адьювантная лучевая терапия была проведена всем пациентам после органосохраняющих операций и всем пациентам после вакуум-аспирационной биопсии. Медиана наблюдения составила 24 мес.

2-х летняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS) составила 100 % в группе ОСО vs 100 % в группе МЭ vs 91,3 % в группе ВАБ [ $p = 0,159$ ] (рис. 2,

а). 2-х летняя безрецидивная выживаемость (DFS) составила 97,4 % в группе ОСО vs 94,7 % в группе МЭ vs 87,0 % в группе ВАБ [ $p = 0,396$ ] (рис. 2, б). Отношение риска (hazard ratio — HR) рецидива не отличалось в зависимости от выполненного хирургического вмешательства (табл. 2). При измерении HR с поправкой на статус лимфатических узлов (cN) и на стадию заболевания отмечался статистически значимо более высокий риск в группе ВАБ [HR с поправкой на cN: 12,236, (95 % ДИ, 1,163–128,773),  $p = 0,037$ ; HR с поправкой на стадию: 17,071, (95 % ДИ, 1,255–232,173),  $p = 0,033$ ]. Медиана выживаемости не была достигнута ни для одной из конечных точек.

Частота осложнений статистически значимо не отличалась между подгруппами. Гематома послеоперационной области, которая требовала повторного хирургического вмешательства была зарегистрирована у 1 пациента в группе ОСО. Инфекция послеоперационной области была зарегистрирована у 1 пациента после ОСО и 1 пациента после МЭ. Серома послеоперационной области была зарегистрирована у 4 пациентов после ОСО и у 8 пациентов после МЭ. В группе ВАБ осложнений не зарегистрировано.

### Обсуждение

Благодаря современным схемам НСТ частота достижения полного патоморфологического ответа у пациентов с диагнозом РМЖ на сегодняшний день составляет 50–60 %. Достижение pCR является фактором благоприятного прогноза и коррелирует с отдаленными онкологическими исходами [16–18]. Известно также, что наличие резидуальной опухоли после НСТ оказывает негативное влияние на показатели выживаемости без прогрессирования и является в ряде случаев показанием для эскалации адьювантного лечения [5, 14, 19, 20].

Стоит отметить, что в соответствии с современными стандартами при выполнении хирургического вмешательства после НСТ в объеме органосохраняющей операции рекомендуется удаление остаточного ложа опухоли в пределах новых границ, что в теории может приводить к «пропущенной» резидуальной опухоли.

Аналогичным образом, при выполнении хирургического вмешательства на аксиллярной области после НСТ существует риск получения ложноотрицательного результата. Причиной тому являются как существующие ограничения лучевых методов диагностики, так и технические сложности при интраоперационной идентификации тканей, пораженных опухолью до начала НСТ. Понимание концепции потенциально «пропущенной» резидуальной опухоли является важной частью планирования исследования по отказу от хирургического вмешательства.

Идея отказа от хирургического вмешательства у пациентов с полным клиническим ответом на НСТ не нова [5]. Одни из первых исследований в этой области проводились с участием пациентов с местно-распространёнными формами РМЖ, которым вне зависимости от объема хирургического вмешательства было показано проведение лучевой терапии [21–23]. Однако исследования в этой области были приостановлены ввиду недостаточной точности неинвазивных методов диагностики, существующих на тот момент, а также в связи с отсутствием широкого применения биопсийных методик с использованием того или иного метода навигации, что в совокупности ограничивало возможность предсказания pCR [24–25]. Как было продемонстрировано ранее в нашей работе — даже современные методы лучевой диагностики не позволяют с желаемой точностью прогнозировать достижение pCR [15].

Многообещающие результаты использования ВАБ для подтверждения pCR привели к росту количества исследований данной методики в двух направлениях. Первое направление предполагает использование ВАБ для отказа от стандартного хирургического вмешательства на молочной железе [11]. Второе направление предполагает использование данной методики для интенсификации неоадьювантной терапии у пациентов с остаточной опухолью после НСТ [26].

В 2022 г. Henry Kuerer и соавт. впервые опубликовали результаты проспективного многоцентрового нерандомизированного исследования группы пациентов, которым не проводилось хирургическое вмешательство при pCR, подтвержденном с помощью ВАБ. В их работе при медиане наблюдения 26,4 мес. среди 31 пациента, которым не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, не наблюдалось случаев рецидива или прогрессирования заболевания. Стоит отметить, что максимальный размер опухоли в исследовании составил 22,8 мм, количество пациентов стадии ПВ было всего 6 %, а поражение лимфатических узлов (cN1) на момент начала НСТ отмечалось только у 16 % пациентов, что соответствует распределению больных в группе ВАБ в проведенной нами работе.

В данной работе впервые приводится прямое сравнение выживаемости пациентов в зависимости от способа инвазивного вмешательства с включением в анализ пациентов после ВАБ. Общее число, включенных в анализ пациентов меньше количества, которое по теоретическим расчетам приведено в работе Neil и соавт. [27]. В проведенный анализ не включались пациенты с внутритротоковым компонентом по данным трепан-биопсии, с мультифокальными/мультицентричными опухолями и с носительством наследственных мутаций в генах BRCA1/2. Обязательным было использование двойной таргетной блокады у HER2-позитивных пациентов. Таким образом, в данной работе проанализирована очень небольшая группа пациентов с крайне выраженным ответом на НСТ.

Результаты безрецидивной выживаемости пациентов в нашем исследовании соответствуют таковым в исследованиях по применяемым режимам НСТ [28, 29]. Несмотря на статистически значимую разницу HR в отношении любого рецидива в группе ВАБ, полученные данные сложны для интерпретации ввиду ограниченного количества пациентов, неравномерного распределения больных между подгруппами и широкого диапазона доверительного интервала.

Ограничением проведенного анализа является его ретроспективный характер, небольшой период наблюдения и недостаточная мощность. Более того, количество проанализированных пациентов не позволяет делать выводы о том, какой способ хирургического вмешательства является предпочтительным у данной группы пациентов. Все пациенты проходили лечение в медицинской организации третьего уровня, который также является референсным центром по патоморфологической диагностике злокачественных образований, что косвенно ограничивает распространение полученных результатов вне центров оказания высокотехнологичной медицинской помощи по борьбе с онкологическими заболеваниями.

## Заключение

Необходимо дополнительное наблюдение и проведение крупных рандомизированных проспективных исследований для определения безопасности использования ВАБ. Частота осложнений статистически значимо не отличается между различными инвазивными вмешательствами у данной когорты пациентов.

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

*Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики*

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по био-медицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [Выписка № 6/277 из протокола внеочередного заседания № 23 от 27.09.2022]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

*Compliance with patient rights and principles of bioethics*

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov NMRC of Oncology of MoH of Russia [Extract № 6/277 from the protocol of extraordinary meeting No. 23 dated 27 September 2022].

All patients gave written informed consent to participate in the study.

*Финансирование*

Работа проведена без спонсорской поддержки.

*Financing*

The work was performed without external funding.

*Участие авторов*

Криворотко П.В., Артемьева А.С., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М., Донских Р.В., Амиров Н. — концепция и дизайн исследования;

Криворотко П.В., Амиров Н., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Николаев К.С., Комяхов А.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Брянцева Ж.В., Акулова И.А. — практический этап работы, хирургическое лечение, диагностические исследования;

Амиров Н., Мортада В.В., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Беккелдиева Н., Ульрих Д.Г. — внесение информации об исследованиях и проведение анализа;

Криворотко П.В., Амиров Н. — написание текста статьи;

Новиков С.Н., Донских Р.В., Беляев А.М. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

*Author's contributions*

Petr V. Krivorotko, Anna S. Artemyeva, Vladimir F. Semiglazov, Alexey M. Belyaev, Roman V. Donskikh and Nikolay S. Amirov conceptualized the publication;

Petr V. Krivorotko, Nikolay S. Amirov, Anna S. Artemyeva, Ekaterina A. Busko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Sergey S. Yereschenko, Roman S. Pesotsky, Viktoriia V. Mortada, Konstantin Yu. Zernov, Elena K. Zhiltsova, Larisa G. Gigolaeva, Kirill S. Nikolaev, Alexander V. Komyakhov, Sergey N. Novikov, Pavel I. Krzhivitskiy, Zhanna V. Bryantseva and Irina A. Akulova performed practical work, surgical treatment and diagnostic studies;

Nikolay S. Amirov, Viktoriia V. Mortada, Yana I. Bondarchuk, Diana A. Enaldieva, Nestan B. Bekkeldieva and Daria G. Ulrikh performed data collection and analysis;

Petr V. Krivorotko and Nikolay S. Amirov compiled the manuscript;

Sergey N. Novikov, Roman V. Donskikh and Alexey M. Belyaev edited the article.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper investigation and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152>.
2. Halsted W.S.I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907; 46(1): 1-19.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001>.
3. 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: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989>.
4. Balic M., Thomssen C., Würstlein R., et al. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel).* 2019; 14(2): 103-110.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000499931>.
5. van la Parra R.F., Kuerer H.M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res.* 2016; 18(1): 28.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0684-6>.
6. Pfof A., Sidey-Gibbons C., Lee H.B., et al. Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy. *Eur J Cancer.* 2021; 143: 134-146.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.11.006>.
7. Lee H.B., Han W., Kim S.Y., et al. Prediction of pathologic complete response using image-guided biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients selected based on MRI findings: a prospective feasibility trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(1): 97-105.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05678-3>.
8. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003; 12(5): 320-327.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1).
9. Heil J., Kummel 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.
10. Heil J, Schaeffgen B, Sinn P, et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer.* 2016;69: 142-150. -DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.034>.
11. Kuerer H.M., Rauch G.M., 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: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002313>.
12. Heil J., Pfof A., Sinn H.P., et al. Diagnosing pathological complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy: Oral presentation at the San Antonio Breast Cancer



- Symposium on Friday, December 13, 2019, program number GS5-03. *Ann Surg.* 2022; 275(3): 576-581.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004246>.
13. Ketrutz U., Rotter K., Schreer I., et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer.* 2004; 100(2): 245-251.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11887>.
  14. Kuerer H.M., Smith B.D., Krishnamurthy S., et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(12): 1517-1524.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00613-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00613-1).
  15. Амиров Н.С., Криворотко П.В., Мортада В.В., et al. Объем хирургического вмешательства у пациентов с ранним раком молочной железы и полным клиническим ответом на неoadъювантную системную терапию. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2023; 15(1): 63-71.-DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112622>. [Amirov N.S., Krivorotko P.V., Mortada V.V., et al. The amount of surgery in patients with early breast cancer and complete clinical response to neoadjuvant systemic therapy. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2023; 15(1): 63-71.-DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov112622>. (In Rus)].
  16. van Mackelenbergh M.T., Loibl S., Untch M., et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 2998-3008.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02241>.
  17. Broglio K.R., Quintana M., Foster M., et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 751-60.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>.
  18. Huang M., O'Shaughnessy J., Zhao J., et al. Association of pathologic complete response with long-term survival outcomes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Res.* 2020; 80: 5427-34.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1792>.
  19. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2147-2159.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
  20. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617-628.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
  21. De Lena M., Varini M., Zucali R., et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials.* 1981; 4(3): 229-36.
  22. Ellis P., Smith I., Ashley S., et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1): 107-114.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.107>.
  23. Touboul E., Buffat L., Lefranc J.P., et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 34(5): 1019-1028.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)02207-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)02207-4).
  24. Mauriac L., MacGrogan G., Avril A., et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol.* 1999; 10(1): 47-52.-DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1008337009350>.
  25. Ring A., Webb A., Ashley S., et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol.* 2003; 21(24): 4540-4545.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.208>.
  26. Pfof A., Cai L., Schneeweiss A., et al. ASO Visual abstract: minimally-invasive breast biopsy after neoadjuvant systemic treatment to identify breast cancer patients with residual disease for extended neoadjuvant treatment-a new concept. *Ann Surg Oncol.* 2023; 31(2): 1033-4.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14747-y>.
  27. Heil J. Pfof A., Morrow M. De-escalation of breast and axillary surgery in exceptional responders to neoadjuvant systemic treatment. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 435-436.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00057-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00057-7).
  28. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018; 89: 27-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021>.
  29. Loibl S., Weber K.E., Timms K.M., et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol.* 2018; 29(12): 2341-2347.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy46>.

Поступила в редакцию / Received / 22.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 02.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

### Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.  
 Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2421-3284>.  
 Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.  
 Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>.  
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.  
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.  
 Сергей Сергеевич Ерещенко / Sergey S. Yereschenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5090-7001>.  
 Роман Сергеевич Песоцкий / Roman S. Pesotsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2573-2211>.  
 Виктория Владимировна Мортада / Viktoriia V. Mortada / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-5710>.

Константин Юрьевич Зернов / Konstantin Yu. Zernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>.  
Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.  
Лариса Павловна Гиголаева / Larisa G. Gigolaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7654-4336>.  
Кирилл Станиславович Николаев / Kirill S. Nikolaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-636>.  
Александр Валерьевич Комяхов / Alexander V. Komyakhov / ORCID ID: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>.  
Яна Игоревна Бондарчук / Yana I. Bondarchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6442-0106>.  
Диана Артуровна Еналдиева / Diana A. Enaldieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2773-3111>.  
Нестан Беккелдиевна Беккелдиева / Nestan B. Bekkeldieva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-6055-720X>.  
Дарья Глебовна Ульрих / Daria G. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>.  
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.  
Павел Иванович Крживицкий / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>.  
Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.  
Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.  
Роман Владимирович Донских / Roman V. Donskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9391-5327>.  
Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.  
Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.

