

Амиров Николай

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.3.2 Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Криворотько Петр Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент **Артемьева Анна Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Орлова Рашида Вахидовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой онкологии Медицинского факультета (Санкт-Петербург)

Раскин Григорий Александрович – доктор медицинских наук, доцент, Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», заместитель главного врача по лабораторной медицине (Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным образованием и основной причиной смертности от рака среди женщин. В соответствии с оценками GLOBOCAN от Международного Агентства по Изучению Рака (International Agency for Research on Cancer) в 2022 году во всем мире было выявлено 2 296 840 новых случаев РМЖ, что составляет 23,8% от всех случаев злокачественных образований среди женщин. Согласно этим данным, смертность от РМЖ среди женщин во всем мире в 2022 году составила 15,4% (Bray F. et al. 2024). По оценкам Федеральной Службы Государственной Статистики в Российской Федерации в 2022 году было диагностировано 77,1 тысяч новых случаев злокачественных образований молочной железы (52,6 случая на 100 000 населения в год), что составляет 12,3% от всех новых случаев злокачественных образований (Здравоохранение в России., 2023). Таким образом, РМЖ остается глобальной проблемой здравоохранения населения.

С конца 20 века активно началось изучение неоадьювантной системной терапии (НСТ) в лечении РМЖ. Наилучшим ответом на проводимое неоадьювантной лечение является полный патоморфологический ответ (pCR), достижении которого ассоциировано с наиболее благоприятным прогнозом (Bear H. et al. 2006, Cortazar P. et al. 2014, Wolmark N. et al. 2001). Наибольшая частота достижения pCR, при использовании современных схем НСТ, наблюдается при трижды негативном (ТН) и HER2-позитивном биологических подтипах РМЖ и составляет 50–60% (Loibl S. et al. 2018, Ramshorst M. et al. 2018, Schneeweiss A. et al. 2013, Sikov W. et al. 2015).

Предпринимаются попытки отказаться от выполнения стандартного хирургического вмешательства при достижении pCR (Kuerer H. et al. 2022). Однако, современные методы визуализации не обладают достаточной точностью в прогнозировании pCR в сравнении с послеоперационным гистологическим исследованием (la Parra R. et al. 2016). Научный поиск подходящего предиктора pCR

В последнее десятилетие сосредоточился на изучении малоинвазивных биопсийных методик. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли в молочной железе показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода определения pCR. При выполнении ВАБ при соблюдении определенных условий, таких как получение репрезентативных образцов, отсутствие внутрипротокового компонента до НСТ, использование иглы 7G и забор как минимум 6 образцов ткани, получается достичь частоты ложноотрицательных результатов 4,8%, 2,9%, 0% и 3,2% соответственно (Neil J. et al. 2016, 2022, Koelbel V. et al. 2022, Tasoulis M. et al. 2020).

Степень разработанности темы

Достоверно известно, что показатели стандартных методов хирургического вмешательства (органосохраняющая операция (ОСО), мастэктомия (МЭ)) в рамках лечения РМЖ не отличаются с точки зрения показателей выживаемости (Fischer B. et al., 2002). Идея отказа от операции на молочной железе при достижении полного клинического ответа на фоне НСТ ранее изучалась, но привела к высокой частоте локорегионарных рецидивов (Tasoulis M. et al, 2024). С появлением позитивных результатов изучения малоинвазивных методик в качестве способа подтверждения pCR интерес к исследовательской деятельности в этой области возобновился.

На данный момент опубликована единственная работа по изучению онкологической безопасности отказа от хирургического вмешательства в пользу ВАБ при достижении pCR. В октябре 2022 г. Henry Kuerer и соавт. (США) представили результаты нерандомизированного одностороннего исследования 2 фазы, в которое включались пациентки 40 лет и старше с уницентричным ТН и HER2-позитивным РМЖ стадии cT1–2N0–1M0 (Kuerer H. et al. 2022). Пациентам, у которых после НСТ наблюдался полный радиологический ответ или признаки резидуальной опухоли не более 2 см, выполнялась ВАБ с использованием иглы 9G. Пациентам не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство в случае если по результатам гистологического исследования не было обнаружено резидуальных инвазивных опухолевых клеток или резидуальных клеток протоковой карциномы *in situ*. В дальнейшем эти пациенты подвергались

стандартному облучению молочной железы (40 Гр за 15 фракций или 50 Гр за 25 фракций) в комбинации с дополнительным усилением (boost, 14 Гр за 7 фракций). В исследование было включено 50 пациентов со средним возрастом 62 года. pCR по результатам ВАБ был зарегистрирован у 31 (62%) пациента [95% доверительный интервал (ДИ), 47,2–75,4]. При медиане наблюдения 26,4 месяца среди 31 пациента, которым не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, наблюдалась 100% 2-летняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе и 100% 2-летняя безрецидивная выживаемость. Несмотря на многообещающие результаты, в выводах авторы подчеркивают ограничения проведенной работы и необходимость проведения дополнительных исследований в этой области с целью подтверждения полученных результатов.

Таким образом, остается неясным отличаются ли онкологические исходы и безопасность стандартных методов хирургического вмешательства в сравнении с использованием ВАБ после НСТ. Более того, остается нерешенной проблема гистологической оценки в случае выявления резидуальной опухоли в материале после ВАБ и отсутствует стандартизированный способ гистологического исследования материала, который получен путем ВАБ.

Цель исследования

Оценка результатов лечения в зависимости от вида локального воздействия у пациентов с трижды негативным и HER2-позитивным подтипами рака молочной железы, достигших полного патоморфологического ответа после неoadъювантной системной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить 2-летние показатели выживаемости без рецидива в ипсилатеральной молочной железе и безрецидивной выживаемости в зависимости от вида локального воздействия среди пациентов с трижды негативным и HER2-позитивным подтипом РМЖ с полным патоморфологическим ответом после НСТ.
2. Сравнить частоту послеоперационных осложнений после различных видов инвазивных вмешательств.

3. Определить статистические показатели различных диагностических исследований и их комбинаций в отношении прогнозирования полного патоморфологического ответа у пациентов с РМЖ после НСТ.

4. Разработать собственный способ гистологического исследования материала, который получен с помощью вакуум-аспирационной биопсии у пациентов с РМЖ после НСТ.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено сравнение безрецидивной выживаемости и выживаемости без рецидива в ипсилатеральной молочной железе в зависимости от вида локального воздействия среди пациентов с полным патоморфологическим ответом, с включением в анализ пациентов, которым выполнялась только вакуум-ассистированная биопсия без дальнейшего хирургического вмешательства.

2. Проведено прямое сравнение частоты осложнений после различных видов инвазивных вмешательств на молочной железе после неoadьювантной системной терапии.

3. Разработан способ гистологического исследования материала, полученного при использовании вакуум-ассистированной биопсии, который позволяет не только определить наличие или отсутствие полного патоморфологического ответа, но и описать такие ключевые характеристики резидуальной опухоли, как патологическая стадия урTNM и степень опухолевого ответа на проведенную неoadьювантную системную терапию.

4. Выявлена корреляция между обнаружением резидуальных опухолевых клеток в материале после вакуум-ассистированной биопсии, который был маркирован как «внешний контур», и обнаружением резидуальных опухолевых клеток в гистологическом материале после повторного стандартного хирургического вмешательства.

5. Впервые оценена площадь опухолевого ложа при достижении полного патоморфологического ответа в материале, полученном с помощью вакуум-ассистированной биопсии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Современный мультидисциплинарный подход к лечению рака молочной железы и достижения в онкологии способствуют деэскалации терапии и индивидуализации лечения. Проведение ВАБ после НСТ с целью подтверждения pCR потенциально может привести к уменьшению хирургической агрессии, улучшению косметических результатов лечения и качества жизни, снижению количества осложнений, а также к снижению нагрузки на хирургический стационар. Разработанный способ гистологической оценки резидуальной опухоли в материале после ВАБ позволит получить необходимую предиктивную информацию для принятия решений о дальнейшей тактике лечения. В свою очередь, разработанный способ гистологической оценки позволяет преодолеть один из основных барьеров в области изучения ВАБ, что облегчает проведение дальнейшей исследовательской деятельности в этой сфере.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования стал метод научного познания, включающий анализ существующей теоретической базы и полученных эмпирических данных. На основе методологического подхода были четко определены цель и задачи исследования, направленные на усовершенствование методики вакуум-ассистированной биопсии и на анализ ее безопасности в качестве альтернативы стандартным методам хирургического лечения рака молочной железы. На основании этого был составлен план диссертационного исследования, включающий проспективное наблюдение за набранной когортой пациентов и ретроспективный анализ клинических данных. В рамках проспективной части проводился набор и последующее наблюдение пациентов, которые получали экспериментальное лечение. Проспективная часть работы выполнялась в рамках однокогортного проспективного нерандомизированного клинического исследования по изучению отказа от хирургического вмешательства при подтверждении pCR с помощью ВАБ, которое проводится в НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова с 2020г (данное исследование зарегистрировано на агрегаторе клинических исследований [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) под регистрационным номером

NCT04293796). Ретроспективная часть исследования основана на анализе канцер-регистра более 3000 пациентов, которым проводилось лечение на хирургическом отделении опухолей молочной железы за период с 2021 по 2023 год. В ходе проведения исследования были систематизированы собранные данные, которые подверглись статистической обработке с применением методов корреляционного анализа и анализа выживаемости. На основе этих данных были обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации, которые могут быть применены в клинической практике для улучшения результатов лечения пациентов с раком молочной железы.

Положения, выносимые на защиту

1. При ретроспективном анализе среди пациентов с трижды негативным и HER2-позитивным подтипом РМЖ с полным патоморфологическим ответом после НСТ статистически значимо не отличаются 2-летние показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости без рецидива в ипсилатеральной молочной железе при отдельном сравнении стандартных хирургических вмешательств (мастэктомия, органосохраняющая операция) с вакуум-ассистированной биопсией без последующего хирургического вмешательства.

2. Вакуум-ассистированная биопсия обладает приемлемым профилем безопасности с низкой частотой осложнений.

3. Дискордантность между результатами диагностических визуализирующих методов обследования и послеоперационным гистологическим исследованием в отношении определения pCR остается высокой.

4. Разработанный способ гистологической оценки материала, полученного с помощью ВАБ, позволяет оценить опухолевый ответ, получить необходимые предиктивные и прогностические данные, как при достижении полного патоморфологического ответа, так и при выявлении резидуальной опухоли (Патент RU 2824957, заявл. 06.06.2023; опубл. 16.08.2024, Бюл. №23).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена соответствием используемых статистических методов поставленной цели, задачам, достаточным

объемом выборки (35 пациентов в проспективной части исследования, 81 пациент в ретроспективной части исследования), воспроизводимостью результатов.

Основные выводы и результаты были обсуждены на научном заседании отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2022–2024 годах.

Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на научных конференциях и съездах: на международной конференции «Yerevan Breast Meeting 2022» (29 сентября – 1 октября 2022 г., г. Ереван, Армения), международном онкологическом конгрессе «San Antonio Breast Cancer Symposium 2022» (6–10 декабря 2022 г., Сан-Антонио, США), IX международном онкологическом форуме «Белые ночи 2023» (3–8 июля 2023 г., Санкт-Петербург), 16 ежегодной международной конференции Korean Society of Medical Oncology & 2023 International Conference (KSMO Annual Meeting 2023) (7–8 сентября 2023 г., Сеул, Южная Корея), XXVII международном онкологическом конгрессе «Российский онкологический конгресс – 2023» (14–16 ноября 2023 г., Москва), научно-практической конференции «Рак молочной железы. Как улучшить качество жизни?» (23 декабря 2023 г., Москва), X международном онкологическом форуме «Белые ночи 2024» (3–7 июля 2024 г., Санкт-Петербург), XXVIII международном онкологическом конгрессе «Российский онкологический конгресс – 2024» (12–14 ноября 2024 г., Москва), международном онкологическом конгрессе «San Antonio Breast Cancer Symposium 2024» (10–13 декабря 2024 г., Сан-Антонио, США).

По материалам исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из которых 2 в изданиях, которые входят в международные реферативные базы данных и системы цитирования. Подготовлено 1 учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования, получен 1 патент на изобретение (RU 2824957, заявл. 06.06.2023; опубл. 16.08.2024, Бюл. №23).

Внедрение результатов

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения опухолей молочной железы и патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 15.01.2025).

Личное участие автора в получении результатов

Личное участие автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Автор принимал участие в планировании исследования, в частности в определении темы, целей и задач исследования, разработке дизайна исследования. Автор провел самостоятельный анализ научной литературы, как отечественной, так и зарубежной, с целью определения степени актуальности исследования. Соискатель принимал личное участие в отборе пациентов в исследование на основании критериев включения. Автор принимал непосредственное участие в основных этапах лечения пациентов, включая проведение неoadьювантной терапии, проведение вакуум-ассистированной биопсии, гистологическую макро- и микроскопическую оценку полученного материала, послеоперационное ведение и последующее наблюдение пациентов. На этапе анализа полученных результатов личный вклад автора заключался в обобщении, статистическом анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных научных публикаций и представлении результатов диссертационной работы на научно-практических мероприятиях. Также автор лично сформировал обсуждение результатов исследования, сформулировал обоснованные выводы и предложил практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специализации

Диссертационная работа «Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы и полным патоморфологическим ответом после неoadьювантной системной терапии», ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п.4 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), п.6 специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 странице, включает в себя 10 таблиц и 13 рисунков. Состоит из следующих глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение и Заключение», «Выводы» и «Список литературы». Список литературы состоит из 170 источников, в том числе 15 отечественных и 155 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Исходя из поставленной цели в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было инициировано исследование по изучению онкологической безопасности отказа от стандартного хирургического вмешательства среди пациентов с трижды негативным и HER2-позитивным раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadъювантной системной терапии, что подтверждено с помощью вакуум-ассистированной биопсии. Исследование состояло из двух частей: проспективный набор пациентов в когорту выполнения ВАБ и ретроспективный анализ данных пациентов из канцер регистра более 3000 пациентов, проходивших лечение на хирургическом отделении опухолей молочной железы.

Проспективная часть исследования

Дизайн проспективной части исследования

Проспективная часть работы выполнялась в рамках однокогортного проспективного нерандомизированного клинического исследования по изучению отказа от хирургического вмешательства при подтверждении pCR с помощью ВАБ, которое проводится в НМИЦ онкологии Н.Н. Петрова с 2020г. (данное исследование зарегистрировано на агрегаторе клинических исследований ClinicalTrials.gov под регистрационным номером NCT04293796). Эта часть исследования заключалась в наборе когорты пациентов с целью изучения онкологической безопасности отказа от стандартного хирургического вмешательства при достижении pCR, что подтверждено методом ВАБ. В качестве

первичной конечной точки оценивалась выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе (IBTR-FS). В качестве ключевой вторичной конечной точки оценивалась безрецидивная выживаемость (DFS).

Помимо, вышеуказанных контрольных точек проводилась разработка алгоритма гистологического исследования материала, полученного методом ВАБ и определялись следующие показатели: корреляция между наличием опухолевых клеток в материале «внешнего контура» и/или «внутреннего контура» и наличием опухолевых клеток в материале после выполненного стандартного хирургического вмешательства; дискордантность между данными диагностических методов визуализации (УЗИ, ММГ, МЛСГ) и данными гистологического заключения в отношении определения pCR; сравнение частоты достижения pCR в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли и от статуса гормональных рецепторов.

Основные критерии включения в проспективную часть исследования: гистологически подтвержденный РМЖ HER2-позитивного или ТН биологического подтипа, стадия cT1–2N0–1M0, отсутствие внутрипротокового компонента по данным трепан-биопсии. Пациенты не включались в исследование при мультифокальных/мультицентричных формах опухоли, при наличии противопоказаний к дальнейшему хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии, при подтвержденном носительстве мутации в гене BRCA1/2. В случае выявления прогрессирования заболевания, проведения менее 4 циклов НСТ и при отсутствии полного клинического ответа на лечение пациенты исключались из исследования.

Полный патоморфологический ответ, при котором в дальнейшем не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, определялся как отсутствие инвазивных резидуальных опухолевых клеток и отсутствие резидуальных опухолевых клеток *in situ* (pCR, ypT0N0).

Общая характеристика пациентов проспективной части исследования

При первичной диагностике и после НСТ всем пациентам выполнялись УЗИ молочных желез, ММГ и МЛСГ. Всем пациентам выполнялась маркировка

первичного очага и метастатически пораженных лимфоузлов с помощью рентгеноконтрастных меток.

Пациентам с ТНPMЖ проводилась НСТ по схемам AC-T или AC-TCarb. Пациентам с HER2-позитивным PMЖ проводилась НСТ по схемам AC-DHP или DCNP. Пациентам, достигшим полного клинического ответа, выполнялась ВАБ с использованием иглы 7G с биопсией сигнальных лимфатических узлов и/или таргетной аксиллярной диссекцией.

При плановом гистологическом исследовании выполнялась вырезка, последующая лабораторная обработка материала и микроскопическое изучение операционного материала, которое проводилось врачом-патологоанатомом совместно с автором диссертационной работы. Разметка площади опухолевого ложа производилась вручную в специализированном редакторе 3D HISTECH SlideViewer 2.8.0 с использованием стилуса на графическом дисплее Wacom Cintiq Pro 27.

По результатам гистологического исследования пациентам без гистологических признаков резидуальной опухоли (pCR, ypT0N0) дальнейшее оперативное вмешательство не проводилось. При выявлении резидуальных опухолевых клеток (ypTisN0-1, ypT1-2N0-1) выполнялось стандартное оперативное вмешательство на молочной железе. Всем пациентам, которым не выполнялось стандартное оперативное вмешательство в дальнейшем, проводилась лучевая терапия на оставшуюся ткань молочной железы (25 фракций по 2 Гр или 16 фракций по 2.7 Гр) с дополнительным облучением ложа опухоли (boost). Все пациентки в дальнейшем получали лечение в соответствии со стандартами на момент принятия решения.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (№6/277 от 27.09.2022). Все участники дали письменное информированное согласие.

Дизайн проспективной части исследования представлен на Рисунке 1.

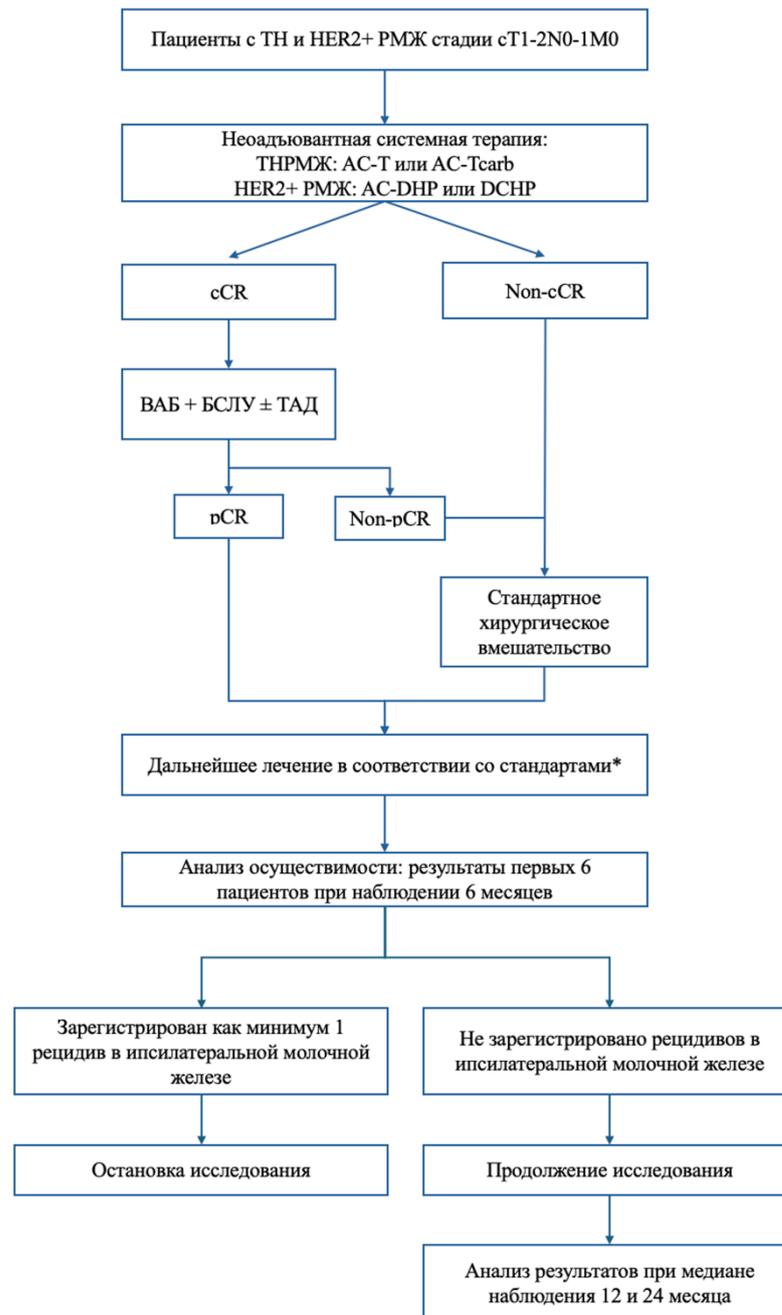


Рисунок 1 – Дизайн проспективной части исследования

В рамках проспективной части исследования в исследование включено 47 пациентов: 7 (14.9%) пациентов исключены из-за недостаточного ответа на системное лечение, 5 (10.6%) пациентов получают НСТ на момент среза данных. В анализ включены 35 (74.5 %) пациентов, которым выполнена ВАБ под визуальным контролем. Исходные характеристики пациентов приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-морфологические характеристики пациентов проспективной части исследования

Характеристика		Количество	%
Средний возраст (диапазон), мм		48,3 (31–67)	
Средний наибольший размер опухоли (диапазон), мм		22,05 (7–38)	
Клиническая стадия	I	15	42,9%
	IIA	15	42,9%
	IIВ	4	11,4%
	IIIA	1	2,9%
cT	cT1	17	48,6%
	cT2	18	51,4%
cN	cN0	28	80,0%
	cN+	7	20,0%
Grade (G)	G2	16	45,7%
	G3	19	54,3%
Биологический подтип	HER2-/HR-	14	40,0%
	HER2+/HR+	14	40,0%
	HER2+/HR-	6	17,1%
	HER2-/HR+	1	2,9%
Статус гормональных рецепторов	HR-	20	57,1%
	HR+	15	42,9%
Статус рецепторов HER2	HER2-	15	42,9%
	HER2+	20	57,1%
Ki67	≤ 20%	2	5,7%
	21–40%	14	40,0%
	41–100%	19	54,3%
Общий клинический ответ опухоли	Частичный регресс	5	14,3%
	Полный регресс	30	85,7%

Ретроспективная часть исследования

Дизайн ретроспективной части исследования

В ретроспективную часть исследования включались пациенты из канцер регистра хирургического отделения опухолей молочной железы, соответствующие критериям отбора проспективной части, с pCR (ypT0N0) по данным послеоперационного гистологического исследования и с периодом наблюдения более 6 месяцев.

В ретроспективном анализе в зависимости от выполненного объема хирургического вмешательства на молочной железе оценивалась 2-летняя IBTR-FS,

2-летняя DFS и частота осложнений. Также было выполнено сравнение микроскопических характеристик опухолевого ложа в гистологическом материале после различных хирургических вмешательств.

Общая характеристика пациентов ретроспективной части исследования

Из 3 247 проанализированных пациентов в окончательный анализ включен 81 пациент. Все включенные пациенты были распределены на три группы в зависимости от выполненного хирургического вмешательства (ОСО, МЭ, ВАБ).

Графическое изображение дизайна ретроспективной части исследования представлено на Рисунке 2. Клинико-морфологические характеристики пациентов и распределение их по группам приведены в Таблице 2.

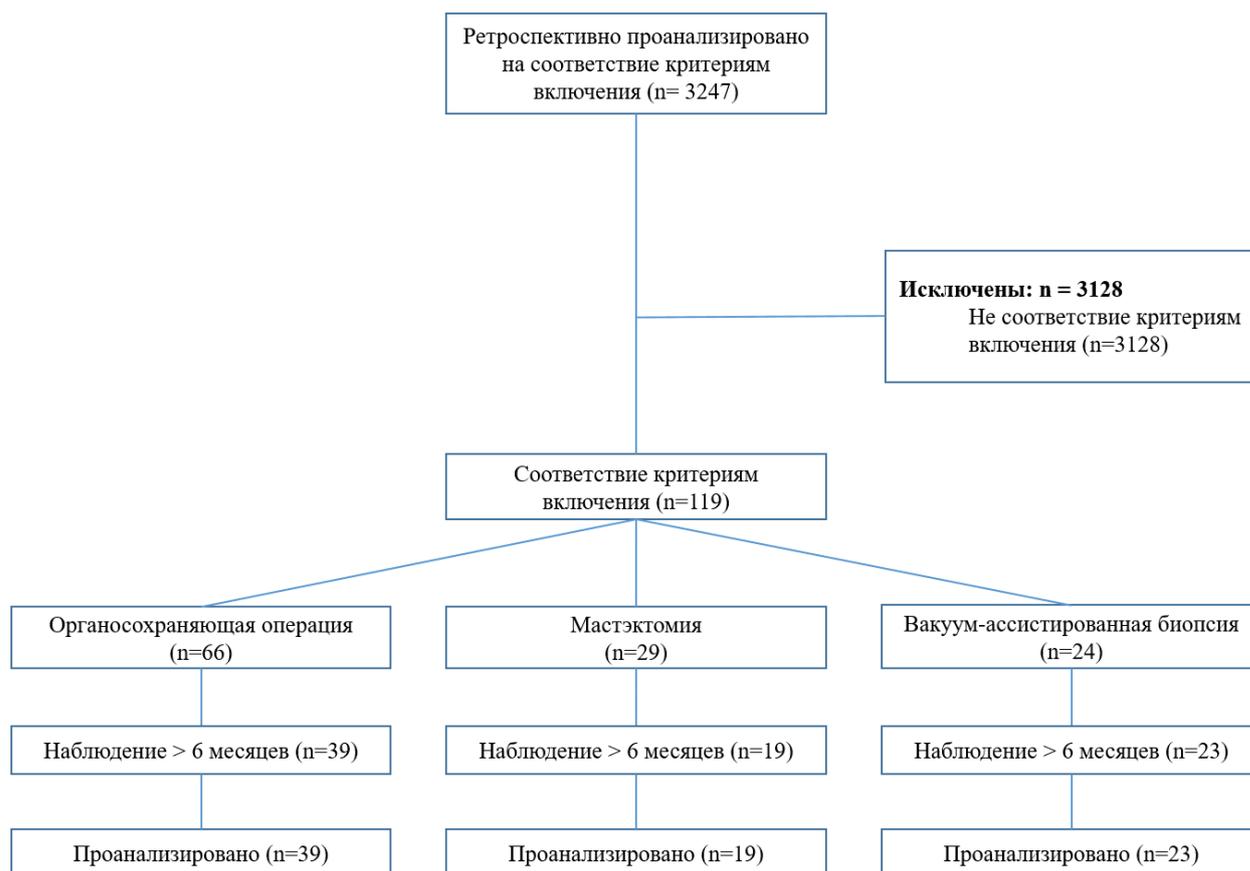


Рисунок 2 – Дизайн ретроспективной части исследования

Таблица 2 – Клинико-морфологические характеристики пациентов ретроспективной части исследования

Характеристика		ОСО	МЭ	ВAB
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%)
	IIБ	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%)
	DCHP	12 (30,8%)	13 (68,4%)	4 (17,4%)
Объем операции на подмышечной области	БСЛУ±ТАД	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%)

Статистический анализ

На основе полученных клинических данных сформирована база данных с использованием программного обеспечения REDCap (Research Electronic Data Capture) для последующего статистического анализа. Для статистических расчетов использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics, версия 29.0. Критическое значение уровня статистической достоверности принимали равным 0,05. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка соответствия распределения данных нормальному распределению Гаусса проводилась с использованием визуальной оценки графиков рассеяния и критерия Колмогорова-Смирнова. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена при ненормальном распределении. Влияние категориальных переменных на выбранную зависимую переменную оценивали с использованием критерия Крускала-Уоллиса. Наличие статистически значимых различий между двумя или более группами по одной независимой переменной оценивалось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (однофакторный ANOVA). Для оценки связи между категориальными переменными применялся критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Статистические показатели диагностических тестов рассчитывались с использованием стандартных методов описательной статистики. Для оценки диагностической значимости при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Исходы до события, включая выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе и безрецидивную выживаемость, оценивали с использованием метода Каплана – Мейера. Для определения факторов, влияющих на выживаемость пациентов, использовалась регрессия Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка показателей выживаемости

1.1. Оценка показателей выживаемости в проспективной когорте пациентов с диагнозом рак молочной железы и полным патоморфологическим ответом после неoadьювантной системной терапии, что подтверждено по результатам вакуум-ассистированной биопсии без дальнейшего хирургического вмешательства.

На этапе анализа осуществимости исследования не было зафиксировано случаев рецидива в ипсилатеральной молочной железе в течение первых 6 месяцев наблюдения у первых 6 пациентов с полным патоморфологическим ответом, что подтверждено ВАБ и было принято решение о продолжении набора пациентов в исследование.

Запланированный анализ выживаемости был проведен при медиане наблюдения 24 месяца. С июня 2020 г. по ноябрь 2023г. в исследование включено 35 пациентов, которым выполнена ВАБ под визуальным контролем. Средний начальный размер опухоли составлял 22,05 (13–38) мм. У 7 (20 %) пациенток исходно были обнаружены метастазы в подмышечных лимфатических узлах, подтвержденные пункционной биопсией. У 20 (57,1 %) пациенток был HER2-позитивный РМЖ, а у 14 (40 %) был трижды негативный РМЖ, у 1 был люминальный В РМЖ (2,9%). Исследование образцов ВАБ показало, что у 11 (31,4 %) пациенток были выявлены резидуальные опухолевые клетки (ypTis-1N0-1), а у 24 (68,6 %) пациенток достигнут pCR (ypT0N0).

Показатели 2-летней IBTR-FS среди пациентов с pCR, которым выполнена только ВАБ без дальнейшего хирургического вмешательства составили 91,7% (Рисунок 3). Показатели 2-летней DFS в этой же группе пациентов составили 87,0% (Рисунок 4).

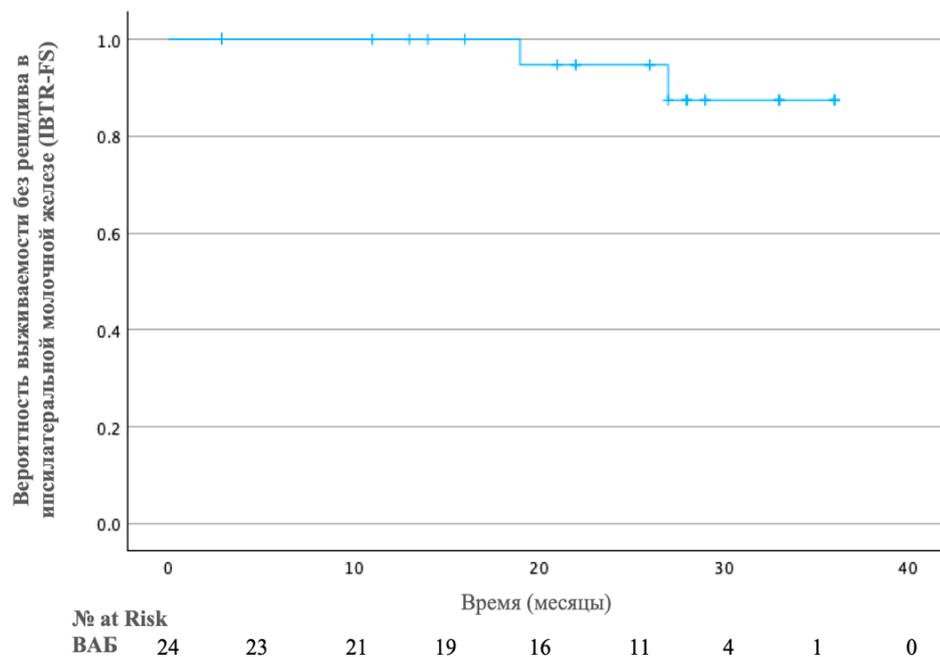


Рисунок 3 – IBTR-FS среди пациентов с pCR, которым выполнена только ВАБ без дальнейшего хирургического вмешательства

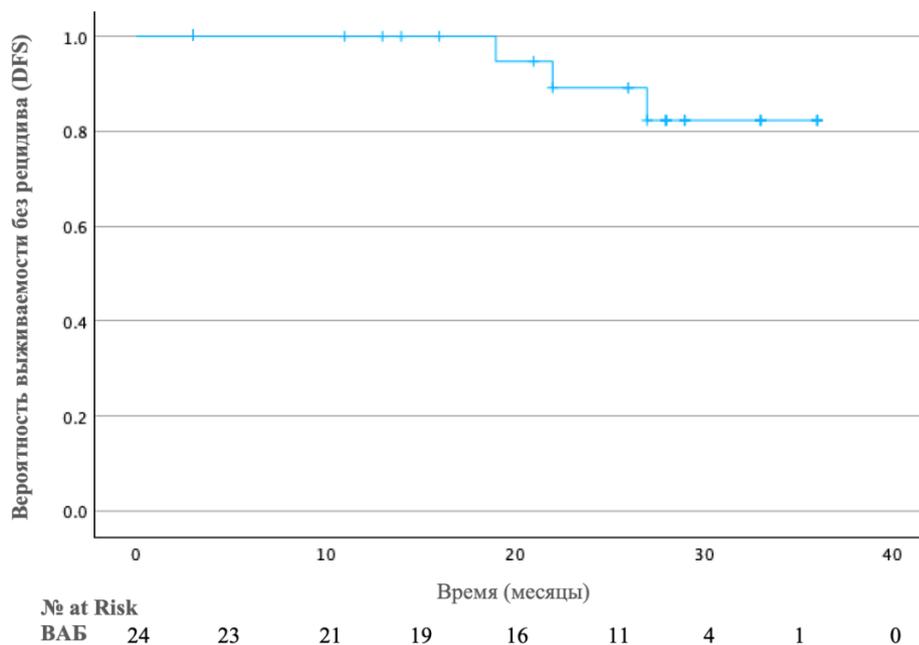


Рисунок 4 – DFS среди пациентов с pCR, которым выполнена только ВАБ без дальнейшего хирургического вмешательства

1.2. Ретроспективный анализ 2-летних результатов лечения пациентов с полным патоморфологическим ответом после неoadьювантной системной терапии в зависимости от выполненного инвазивного вмешательства на молочной железе.

Из 3247 проанализированных пациентов в окончательный анализ включен 81 пациент, который соответствовал критериям включения. 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%) пациентов 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-позитивный РМЖ. Медиана наблюдения составила 24 месяца. Медиана выживаемости не была достигнута ни для одной из конечных точек.

2-летняя IBTR-FS составила 100% в группе ОСО vs 100% в группе МЭ vs 91,3% в группе ВАБ [$p = 0,159$] (Рисунок 5). 2-летняя DFS составила 97,4% в группе ОСО vs 94,7% в группе МЭ vs 87,0% в группе ВАБ [$p = 0,396$] (Рисунок 6).

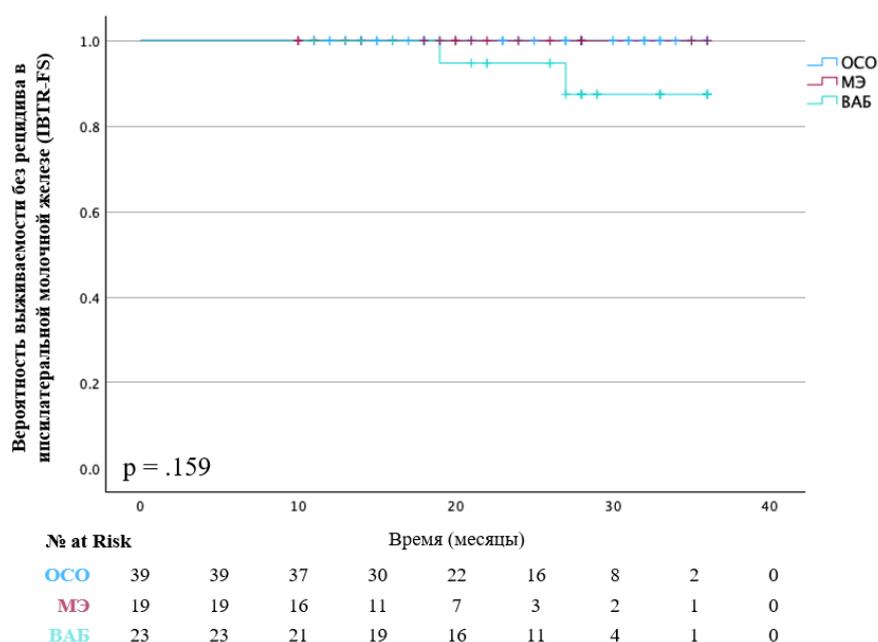


Рисунок 5 – IBTR-FS в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства

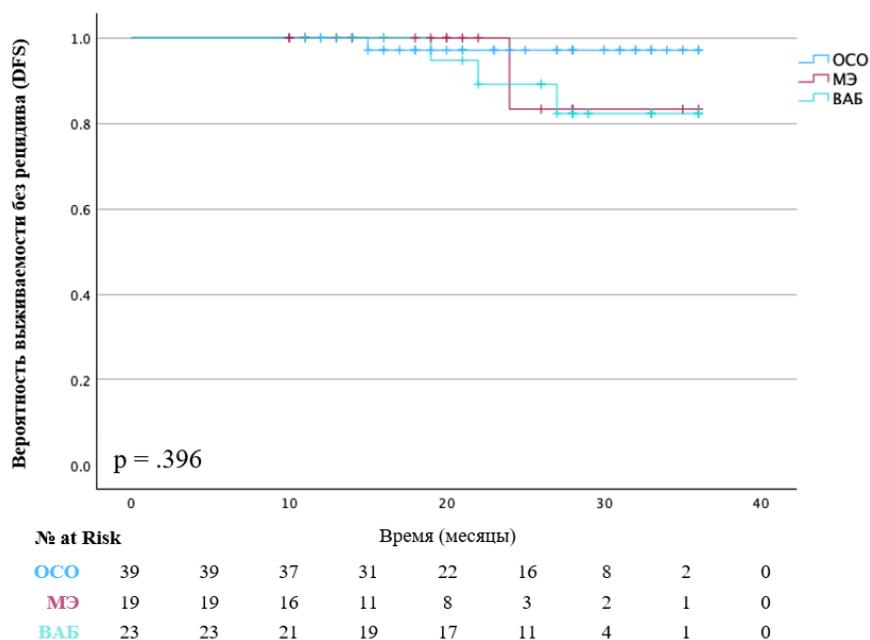


Рисунок 6 – DFS в зависимости от объема выполненного хирургического вмешательства.

2. Анализ частоты осложнений после различных инвазивных вмешательств

Общая частота зарегистрированных осложнений составила 6 случаев в группе органосохраняющих операций, 10 случаев в группе мастэктомий и 2 случая в группе ВАБ. Осложнение IIIb степени по классификации Clavien–Dindo было зарегистрировано только у 1 пациента и заключалось в развитии гематомы послеоперационной области, которая требовала повторного хирургического вмешательства. При проведении однофакторного дисперсионного анализа с целью сравнения частоты осложнений между стандартными хирургическими вмешательствами не наблюдалось статистически значимой разницы (ОСО + МЭ vs ВАБ, $p = 0,168$). Однако, при проведении множественных сравнений между отдельными группами было выявлено, что после ОСО и ВАБ наблюдается статистически значимая разница при сравнении с МЭ (ОСО vs МЭ, $p = 0,001$; ВАБ vs МЭ, $p = 0,002$). Сравнение частоты осложнений в зависимости от выполненного инвазивного вмешательства представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение частоты осложнений после различных инвазивных вмешательств с использованием множественных сравнений в однофакторном дисперсионном анализе

I	J	Средняя разница (I – J)	Стандартная погрешность	Значимость (p)	95% ДИ	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ОСО	МЭ	- 0,37	0,11	0,001	- 0,59	- 0,15
	ВАБ	0,02	0,10	0,824	- 0,19	0,23
МЭ	ОСО	0,37	0,11	0,001	0,15	0,59
	ВАБ	0,40	0,12	0,002	0,15	0,64
ВАБ	ОСО	- 0,02	0,10	0,824	- 0,23	0,19
	МЭ	- 0,40	0,12	0,002	- 0,64	- 0,15

3. Анализ статистических показателей диагностических тестов и их комбинаций в отношении прогнозирования полного патоморфологического ответа

Наименьшая дискордантность между данными контрольного обследования (УЗИ, ММГ, МЛСГ) и данными гистологического заключения по результатам ВАБ наблюдалась если в 3 из 3 выполненных исследований описывался полный клинический регресс (16.8%). Если полный регресс описывался только в 2 из 3 исследований дискордантность составила 22.2%, а если только в 1 из 3 исследований – 27.3%. Наибольшие показатели чувствительности (95.00%) и точности метода (75.00%) наблюдались при маммолимфосцинтиграфии. При оценке МЛСГ как самостоятельного метода наблюдалась достаточно низкая специфичность (25%). Однако при комбинации МЛСГ с другими методами диагностики специфичность составляла > 70%, а позитивное предиктивное значение > 80%. Наибольший показатель позитивного предиктивного значения наблюдается при комбинации МЛСГ и УЗИ и составляет 85,71%, что при построении ROC-кривой транслируется в показатель AUC = 0,6905. Наибольшее негативное предиктивное значение наблюдалось при выполнении МЛСГ (66,67%).

Статистические показатели диагностических тестов в отношении определения pCR в молочной железе приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Статистические показатели диагностических тестов в отношении определения pCR в молочной железе

	Чувствительность, %, (95% ДИ)	Специфичность, %, (95% ДИ)	Позитивное предиктивное значение, %, (95% ДИ)	Негативное предиктивное значение, %, (95% ДИ)	Точность, %, (95% ДИ)	AUC
ММГ	62,50% (40,59–81,20)	55,56% (21,20–86,30)	78,95% (62,91–89,24)	35,71% (20,30–54,79)	60,61% (42,14–77,09)	0,5903
УЗИ	73,91% (51,59–89,77)	62,5% (24,49–91,48)	85,0% (69,16–93,47)	45,45% (25,83–66,60)	70,97% (51,96–86,78)	0,6821
МЛСГ	95,00% (75,13–99,87)	25,00% (3,19–65,09)	76,00% (67,70–82,71)	66,67% (17,32–95,02)	75,00% (55,13–89,31)	0,6000
ММГ и УЗИ	54,55% (32,21–75,61)	62,50% (24,49–91,48)	80,00% (60,20–91,36)	33,33% (19,80–50,31)	56,57% (37,43–75,54)	0,5852
МЛСГ и УЗИ	66,67% (40,99–86,66)	71,43% (29,04–96,33)	85,71% (64,01–95,29)	45,45% (27,16–65,06)	68,0% (46,5–85,05)	0,6905
МЛСГ и ММГ	57,89% (33,50–39,75)	75,00% (34,91–96,81)	84,62% (60,94–95,10)	42,86% (27,90–59,25)	62,96% (42,37–80,60)	0,6645
МЛСГ, ММГ и УЗИ	52,94% (27,81–77,02)	71,43% (29,04–96,33)	81,82% (56,22–94,04)	38,46% (23,90–55,44)	58,33% (36,64–77,89)	0,6218

4. Способ гистологического исследования материала, полученного с помощью вакуум-ассистированной биопсии у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неoadъювантной системной терапии

Оригинальность способа подтверждается патентом № 2824957 Российской Федерации. Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заявка подана: 06.06.2023. Опубликовано: 16.08.2024. Бюллетень: №23.

Предлагаемый способ:

1) макроскопическое изучение операционного материала проводит врач-патологоанатом. При оформлении макроописания врач производит

соответствующие записи. Если весь материал после ВАБ (фрагментированный на отдельные тканевые образцы), имеет сходные характеристики, то препарат описывается единым блоком отдельно для «внешнего контура» и «внутреннего контура», с указанием общего размера, характера, консистенции и цвета препарата. В случае если в препарате присутствует какой-либо отдельный фрагмент, отличающийся по характеристикам от остальных тканей, выполняется его подробное описание. Фиксируется наличие или отсутствие видимого макроскопически рентгеноконтрастного маркера. Отдельно описываются лимфатические узлы: их количество, размеры, макроскопически видимые изменения и наличие видимого экстранодального распространения. Фотография материала после ВАБ с макроскопически определяемым рентгеноконтрастным маркером представлена на рисунке 7.

2) Врач-патологоанатом выполняет вырезку, которая включает в себя распределение всех тканевых образцов по гистологическим кассетам и помещение их в фиксирующий раствор. В случае если во время раскладки по кассетам в одну кассету помещаются фрагменты и «внутреннего», и «внешнего контура» врач производит окраску фрагментов ткани из флакона с маркировкой «внешний контур» гистологической краской одного цвета, другим цветом – материал из флакона с маркировкой «внутренний контур», с фиксацией фрагментов с помощью биопсийных прокладок при необходимости.

3) Далее выполняется лабораторная обработка материала, которая осуществляется медицинским работником со средним медицинским образованием и включает в себя следующие процессы: окончательная фиксация, декальцинация (в случае наличия в материале очагов кальцификации), проводка (обезвоживание и пропитывание парафином), заливка в парафин с изготовлением парафиновых блоков, микротомия (изготовление парафиновых срезов, монтирование их на предметные стекла и высушивание), окраска (постановка реакции, определение) парафиновых срезов на предметном стекле, заключение их под покровное стекло и высушивание микропрепаратов, сортировка микропрепаратов;

4) микроскопическое изучение операционного материала (далее - микроскопия) проводится врачом-патологоанатомом. При микроскопическом исследовании описывается каждая группа фрагментов молочной железы с обязательной оценкой наличия или отсутствия признаков «опухолевого ложа», а также присутствия опухолевых клеток. Микроскопическая картина фрагмента остаточного ложа опухоли в материале после ВАБ представлена на Рисунке 8.

5) гистологическое заключение включает следующие пункты:

а). Наличие или отсутствие опухолевых клеток отдельно в материале с маркировкой «внешний контур» и «внутренний контур».

б). При отсутствии опухолевых клеток и фокусов внутрипротоковой карциномы *in situ* в ткани железы используется формулировка: «отсутствие инвазивной опухоли и внутрипротоковой карциномы *in situ* в пределах материала после вакуум-аспирационной биопсии с учетом клиничко-лучевых данных может соответствовать полному регрессу опухоли (pCR, ypT0N0)».

в). При наличии фокусов внутрипротоковой карциномы (DCIS) в ткани железы используется формулировка: «фокусы внутрипротоковой карциномы *in situ* в пределах материала после вакуум-аспирационной биопсии с учетом клиничко-лучевых данных может соответствовать полному регрессу опухоли (pCR, ypTisN0)».

г). При наличии инвазивной опухоли в материале ВАБ:

- указывается наибольший непрерывный фокус инвазивной опухоли;
- для определения стадии в категории ypT по классификации AJCC в случаях, когда в фрагмент попали оба края «опухолевого ложа», используется фраза «с учетом клиничко-лучевых данных может соответствовать стадии ypT__»;

- указывается наличие или отсутствие компонента DCIS, при его наличии указывается %, который составляет DCIS от резидуальной опухоли;

- оценивается степень регресса опухоли по классификации Miller-Payne, которая основана на сравнении первичной опухоли по трепан-биоптату до начала лечения с резидуальной опухолью, с целью оценки снижения клеточности опухоли;

- выполняется иммуногистохимическое исследование; определение биомаркеров ER, PR, HER2, Ki67; при необходимости – выполняется FISH исследование с целью определения амплификации гена HER2.

Микроскопическая картина инвазивной опухоли в материале после ВАБ представлена на Рисунках 9 и 10.

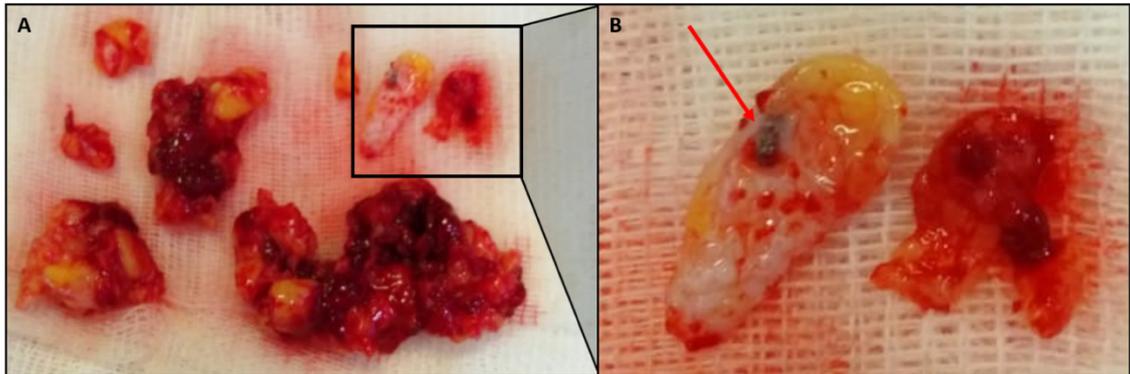


Рисунок 7 – Фотография материала, полученного с помощью ВАБ, извлеченного из кассеты и используемого при макроскопической оценке врачом-патологоанатомом. А. Фотография материала, маркированного как «внутренний контур». В. Увеличенная часть фотографии с тканевым образцом, на котором красной стрелкой отмечена макроскопически определяемая рентгеноконтрастная метка

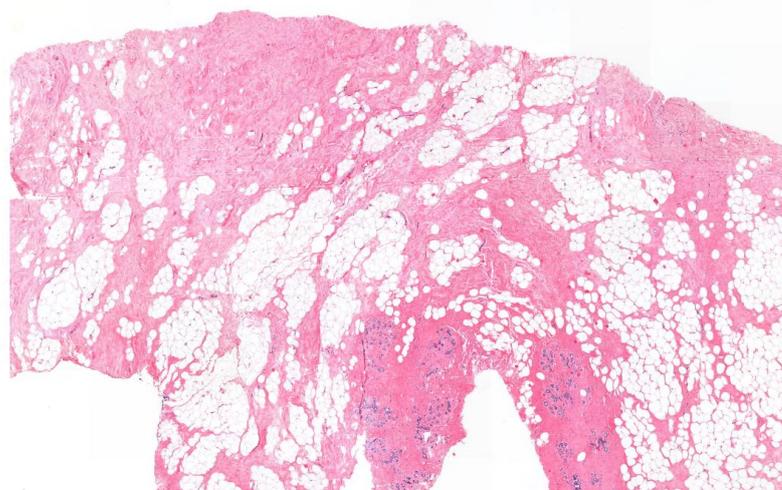


Рисунок 8 – Микроскопическая картина фрагмента остаточного ложа опухоли в материале после ВАБ без опухолевых клеток [H&E, увеличение 10x]

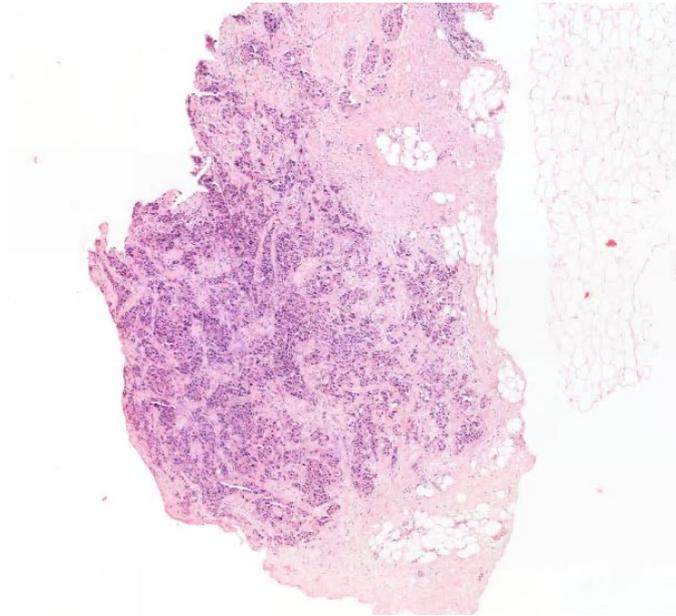


Рисунок 9 – Микроскопическая картина резидуальной инвазивной опухоли молочной железы в материале после ВАБ. [H&E, увеличение 10x]

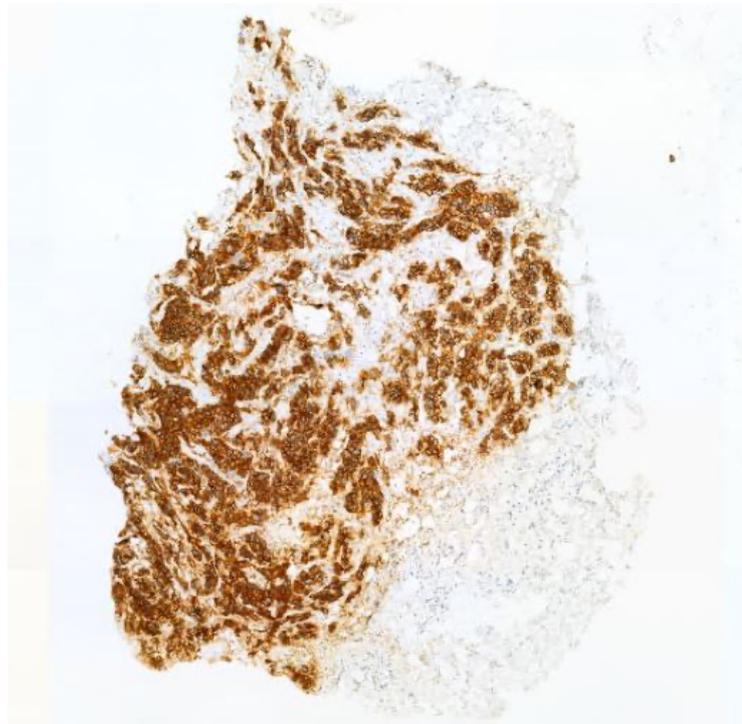


Рисунок 10 – Микроскопическая картина резидуальной инвазивной опухоли молочной железы при иммуногистохимическом окрашивании с HER2-антителом [ИГХ реакция на HER2 рецептор, увеличение 10x]

5. Анализ гистологического материала, полученного с использованием вакуум-ассистированной биопсии.

Среди 35 пациентов, которым была выполнена ВАБ под визуальным контролем с целью подтверждения pCR у 11 (31,4%) пациенток были выявлены резидуальные опухолевые клетки (ypTis-1N0-1), а у 24 (68,6%) пациенток достигнут pCR (ypT0N0).

Средний размер резидуальной инвазивной опухоли в молочной железе составил 6,42 (2–12) мм. Среди 11 пациентов с резидуальной опухолью у 3 пациентов выявлены только структуры DCIS в молочной железе (ypTisN0), у 7 пациентов выявлены клетки инвазивной опухоли в молочной железе (ypT1a-1cN0), у 1 пациентки клетки опухоли выявлены только в лимфатическом узле (ypT0N1a). У последней пациентки была выявлена гормонозависимая резидуальная опухоль, при изначально ТНPMЖ. Пересмотр гистологических препаратов трепан-биопсии пациентки подтвердил HER2-/HR+ PMЖ.

У 31 из 35 пациентов пациентки был доступен гистологический материал первичной биопсии до начала лечения и им была проведена оценка степени опухолевого ответа по системе Miller-Payne. Из них у 28 пациентов отмечался pCR, который соответствует Miller-Payne = 5 и патологической стадии ypT0/ypTis (24 пациентки ypT0N0, 3 пациентки ypTisN0 и 1 пациентка ypT0N1). У 3 пациентов с резидуальной инвазивной опухолью опухолевый ответ по шкале Miller-Payne соответствовал 3 степени. Между статусом гормональных рецепторов и степенью опухолевого ответа наблюдается статистически значимая корреляция при оценке с использованием критерия Пирсона ($p=0,046$). В апостериорном анализе результатов не обнаружено статистически значимых различий в частоте pCR в зависимости от биологического подтипа. Частота pCR при ТНPMЖ и при HER2+ PMЖ составила 78,6% и 65% соответственно.

У пациентов с опухолевыми клетками во «внешнем контуре» в 4 из 4 случаев были обнаружены резидуальные опухолевые клетки после стандартного хирургического вмешательства ($X^2 p = 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,048$).

У пациентов с опухолевыми клетками во «внутреннем контуре» только в 4 из 9 случаев были обнаружены резидуальные опухолевые клетки после стандартного хирургического вмешательства.

Средняя площадь ложа опухоли в препаратах, полученных методом ВАБ, составила 266,67 мм² (30,50–740,08), после ОСО и МЭ – 199,88 мм² (48,67–740,6). Статистически значимой разницы в площади ложа опухоли в зависимости от вида проведенного вмешательства не выявлено (U-тест = 126,0; p = 0,286).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в проведенной диссертационной работе результаты соответствуют данным мировой научной литературы.

В исследовании впервые было выполнено сравнение выживаемости пациентов между группами стандартных хирургических вмешательств и группой пациентов с pCR по результатам ВАБ без хирургического вмешательства. Полученные результаты могут быть использованы в качестве основания для проведения более крупных рандомизированных исследований с длительным наблюдением.

Способ гистологической оценки материала, предлагаемый в исследовании, позволяет определить патоморфологическую стадию уpTN, а также разделить пациентов не только на категории pCR и non-pCR, но и выделить отдельные прогностические группы пациентов в зависимости от степени опухолевого ответа.

Ограничениями проведенного исследования являются небольшое количество проанализированных пациентов, относительно короткий период наблюдения и ретроспективный характер сравнительного анализа выживаемости. Несмотря на указанные выше ограничения, полученные в исследовании результаты могут свидетельствовать о безопасности отказа от хирургического вмешательства среди пациентов с полным патоморфологическим ответом. Однако, для внедрения в рутинную клиническую практику требуется проведение крупных исследований в этой области.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы при достижении полного патоморфологического ответа (pCR) не наблюдается статистически значимой разницы в 2-летних показателях выживаемости в зависимости от выполненного инвазивного вмешательства (IBTR-FS: 100% в группе ОСО vs 100% в группе МЭ vs 91,3% в группе ВАБ [$p = 0,159$]; DFS: 97,4% в группе ОСО vs 94,7% в группе МЭ vs 87,0% в группе ВАБ [$p = 0,396$]).

2. Частота осложнений после процедуры вакуум-ассистированной биопсии меньше при сравнении с частотой осложнений после мастэктомии ($p = 0,002$) и не отличается от частоты осложнений после органосохраняющих операций ($p = 0,824$).

3. При сравнении диагностических характеристик ультразвукового исследования, маммографии, маммолимфосцинтиграфии и комбинаций методов в отношении определения pCR наибольшие показатели чувствительности и точности наблюдаются при маммолимфосцинтиграфии (95% и 75%, соответственно). Наибольший показатель позитивного предиктивного значения наблюдается при комбинации маммолимфосцинтиграфии и УЗИ и составляет 85,71%, что при построении ROC-кривой транслируется в показатель $AUC = 0,6905$.

4. В исследовании разработан оригинальный способ гистологического исследования материала, полученного с помощью вакуум-ассистированной биопсии у пациентов с РМЖ после неоадьювантной системной терапии.

5. Наблюдается статистически значимая корреляция между наличием резидуальных опухолевых клеток в материале «внешнего контура» и наличием резидуальных опухолевых клеток в материале после последующего стандартного хирургического вмешательства ($X^2 p = 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,048$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стандартные хирургические вмешательства с последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала остаются золотым стандартом в лечении рака молочной железы и являются

предпочтительным методом определения опухолевого ответа в рутинной клинической практике.

2. Применение вакуум-ассистированной биопсии без дальнейшего стандартного хирургического вмешательства у пациентов с полным патоморфологическим ответом после неоадьювантной системной терапии может использоваться только в рамках клинических исследований.

3. Рекомендуется использовать разработанный способ гистологического исследования при использовании вакуум-ассистированной биопсии с целью оценки опухолевого ответа первичного очага у пациентов, которым была проведена неоадьювантная терапия по поводу рака молочной железы.

4. В случае выявления резидуальной опухоли в материале после вакуум-ассистированной биопсии рекомендуется использовать систему классификации опухолевого ответа по Miller-Payne.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Современное мультидисциплинарное лечение рака молочной железы и достижения во всех областях онкологии способствуют деэскалации терапии за счет индивидуализации лечения. В этой быстро развивающейся области отказ от стандартного хирургического вмешательства у пациентов с исключительным опухолевым ответом на неоадьювантную системную терапию набирает популярность в качестве потенциальной терапевтической стратегии. Полученные данные могут стать основой для проведения дополнительных крупных проспективных исследований с долгосрочным наблюдением с целью определения места вакуум-ассистированной биопсии в деэскалации хирургического лечения рака молочной железы. Заслуживают дальнейшего изучения диагностические методы исследования, так как в настоящее время они не обладают достаточной точностью в прогнозировании полного патоморфологического ответа. Более того необходим дальнейший поиск оптимальных решений в области гистологического исследования, полученного с помощью вакуум-ассистированной биопсии

материала, дальнейшее усовершенствование зонального распределения материала и разработка новой системы классификации резидуальных опухолей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Мортада В.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Мортада М.М., Амиров Н., Чаннов В.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бессонов А.А., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Семиглазов В.В., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Беляев А.М. Рак молочной железы. Деэскалация хирургического лечения первичной опухоли молочной железы // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №. 3. – С. 273–285. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-273-285.**
- 2. Амиров Н.С., Криворотько П.В., Мортада В.В., Донских Р.В., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Бессонов А.А., Артемьева А.С., Новиков С.Н., Бусько Е.А., Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М. Объем хирургического вмешательства у пациентов с ранним раком молочной железы и полным клиническим ответом на неoadьювантную системную терапию // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2023. – Т. 15. – №1. – С. 63–71. DOI: 10.17816/МЕЧНИКОВ112622.**
- 3. Криворотько, 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., 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 неоадьювантной системной терапии // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70. – № 2. – С. 330–339. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339.

4. Амиров Н.С., Артемьева А.С., Криворотько П.В., Мортада В.В., Смирнова В.О., Емельянов А.С., Песоцкий Р.С., Ерещенко С.С., Жильцова Е.К., Табагуа Т.Т., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Ульрих Д.Г., Семиглазов В.Ф. Патоморфологическое исследование материала, полученного при использовании вакуум-ассистированной биопсии у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неоадьювантной системной терапии // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2024. – Т. 31. – № 2. – С. 28–43. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43.
5. Amirov N., Krivorotko P., Mortada V., Artemyeva A., Smirnova S., Emelyanov A., Pesotskiy R., Yereshchenko S., Tabagua T., Bondarchuk Y., Enaldieva D., Ulrikh D., Levchenko V., Channov V., Kaygorodova M., Gorina A., Semiglazov V. Pathologic examination of specimen after vacuum-assisted biopsy (VAB) in patients with breast cancer after neoadjuvant systemic therapy (NST) // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – Suppl.e12589. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e12589.
6. Krivorotko P., Amirov N., Mortada V., Emelyanov A., Yereshchenko S., Pesotskiy R., Tabagua T., Artemyeva A., Zhiltsova E., Gigolaeva L., Bondarchuk Y., Enaldieva D., Ulrikh D., Levchenko V., Krzhivitskiy P., Busko E., Semiglazova T., Novikov S., Semiglazov V. De-escalation of breast cancer surgery using vacuum-assisted biopsy (VAB): Interim results // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – Suppl.e12590 DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e12590.
7. Amirov N., Krivorotko P., Artemyeva A., Emelyanov A., Yerechshenko S., Mortada V., Pesotsky R., Tabagua T., Bondarchuk Y., Smirnova V., Zhiltsova E., Busko E., Enaldieva D., Tergoeva A., Semiglazov V., Belyaev A. De-escalation of breast cancer surgery in patients with pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant therapy confirmed by vacuum-assisted biopsy (VAB) // ESMO Open. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 10–10. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102156.

8. Krivorotko P., Amirov N., Artemyeva A., Smirnova V., Tabagua T., Emelyanov A., Zhiltsova E., Pesotskiy R., Mortada V., Komyahov A., Gigolaeva L., Nikolaev K., Yereshchenko S., Zernov K., Bondarchuk Y., Enaldieva D., Shaihelislamova L., Semiglazov V. Identification of intraductal component by core-biopsy in invasive breast cancer and its impact on pCR achievement // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – Suppl.e12554. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e12554.
9. Krivorotko P., Yerechshenko S., Emelyanov A., Busko E., Tabagua T., Mortada V., Zernov K., Komyakhov A., Nikolaev K., Zhiltsova E., Gigolaeva L., Pesotsky R., Enaldieva D., Bondarchuk Y., Amirov N., Channov V., Novikov S., Bryantseva Zh., Artemyeva A., Smirnova V., Semiglazova T., Belyaev A., Semiglazov V. Refusal of Breast Surgery in Breast Cancer Patients with cCR After Neoadjuvant Systemic Therapy and Vacuum-assisted Biopsy (VAB) and SLNB Confirmed pCR. An interim report of the prospective non-randomized trial. NCT04293796 // Cancer Research. – 2023. – Vol. 83. – № 5. – OT3–20–03. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-OT3-20-03.
10. Амиров Н., Криворотько П.В., Мортада В.В., Емельянов А.С., Песоцкий Р.С., Ерещенко С.С., Артемьева А.С., Табагуа Т.Т., Смирнова В.О., Бусько Е.А., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. Вакуум-аспирационная биопсия в деэскалации хирургического лечения рака молочной железы: детали патоморфологической оценки и промежуточные результаты исследования NCT04293796 // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – №3s1. – С. 122–122.
11. Амиров Н., Криворотько П.В., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., Емельянов А.С., Табагуа Т.Т., Ерещенко С.С., Комяхов А.В., Николаев К.С., Жильцова Е.К., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Семиглазов В.Ф. Объем хирургического вмешательства у пациентов с ранним раком молочной железы и полным клиническим ответом на неoadьювантную системную терапию // Вопросы Онкологии. – 2023. – Т. 69. – №3s1. – С. 445–446. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3s1.
12. Амиров Н.С., Криворотько П.В., Мортада В.В., Артемьева А.С., Табагуа Т.Т., Бусько Е.А., Емельянов А.С., Песоцкий Р.С., Ерещенко С.С., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В.,

- Крживицкий П.И., Семиглазов В.Ф. Вакуум-аспирационная биопсия в де-эскалации хирургического лечения рака молочной железы: 2-летние результаты исследования NCT04293796 // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – №3s1. – С. 127–127.
13. Артемьева А.С., Амиров Н., Криворотько П.В., Смирнова В.О., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Рогачев М.В., Семиглазов В.Ф. Патоморфологическая оценка операционного материала у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неoadъювантной терапии. // Учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – 2023. – Санкт-Петербург : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 48 с.
14. Пат. 2824957 Российская Федерация. Способ оценки гистологического материала, полученного при использовании вакуум-ассистированной биопсии для удаления ложа опухоли у пациентов с диагнозом рак молочной железы her2-позитивного или трижды негативного подтипа после неoadъювантной системной терапии [текст] / Н. Амиров, П.В. Криворотько, А.С. Артемьева и соавт.; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – (RU). – № 2023114889; заявл. 06.06.2023; опубл. 16.08.2024, Бюл. №23. – 20 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСЛУ	– биопсия сигнального лимфатического узла
ВАБ	– вакуум-ассистированная биопсия
ДИ	– доверительный интервал
МЛСГ	– маммолимфосцинтиграфия
ММГ	– маммография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НСТ	– неoadъювантная системная терапии

ОСО	– органосохраняющая операция
РМЖ	– рак молочной железы
ТАД	– таргетная аксиллярная диссекция
ТН	– трижды негативный
ТНРМЖ	– трижды негативный рак молочной железы
УЗИ	– ультразвуковое исследование
AUC	– area under curve – площадь под кривой
DCIS	– дуктальная карцинома in situ
DFS	– безрецидивная выживаемость
HER2	– human epidermal receptor growth factor receptor 2 – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
HR	– hazard ratio – отношение рисков
HR+	– гормонозависимый (применительно к опухоли)
HR-	– гормоннезависимый (применительно к опухоли)
IBTR-FS	– выживаемость без рецидива в ипсилатеральной молочной железе
pCR	– полный патоморфологический ответ
RCB	– residual cancer burden – резидуальная опухолевая нагрузка
FISH	– флуоресцентная гибридизация in situ