

© 2024 Коллектив авторов, 2024

УДК 618.19-006.6-085.28-076-092

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43>

Н. С. Амиров*, А. С. Артемьева, П. В. Криворотько, В. В. Мортада, В. О. Смирнова, А. С. Емельянов, Р. С. Песоцкий, С. С. Ерещенко, Е. К. Жильцова, Т. Т. Табагуа, Я. И. Бондарчук, Д. А. Еналдиева, Д. Г. Ульрих, В. Ф. Семиглазов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА, ПОЛУЧЕННОГО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННОЙ БИОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 31.01.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли в молочной железе показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода определения pCR. Существенным недостатком ВАБ является фрагментирование полученного материала и отсутствие методики определения общепризнанных предиктивных и прогностических показателей.

Цель — представить описание накопленного опыта гистологического исследования препаратов, полученных с помощью ВАБ, у пациентов с диагнозом рака молочной железы после неоадьювантной системной терапии.

Методы и материалы. В одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование включались пациенты с унифокальным РМЖ (cT1 – 2N0 – 1M0). Пациентам, достигшим полного клинического ответа (cCR), выполнялась ВАБ. По результатам гистологического исследования пациентам без 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.

Результаты. В анализ включены 35 пациентов со средним возрастом 48,3 (31 – 67) года. Исследование образцов ВАБ показало, что у 11 (31,4 %) пациенток была резидуальная опухоль, а у 24 (68,6 %) пациенток опухолевые клетки не были обнаружены (ypT0N0). По системе Miller – Payne у 28 пациенток отмечался полный патоморфологический ответ, который соответствует Miller – Payne = 5 и патологической стадии ypT0/ypTis (24 пациентки ypT0N0, 3 пациентки ypTisN0 и 1 пациентка ypT0N1). У 3 пациенток с резидуальной инвазивной опухолью опухолевый ответ по шкале Miller – Payne соответствовал 3 степени. Наблюдалась статистически значимая корреляция между наличием опухолевых клеток во внешнем контуре после ВАБ и наличием опухолевых клеток в материале после стандартного хирургического вмешательства ($X^2 p = 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,048$). Между статусом гормональных рецепторов и степенью опухолевого ответа наблюдалась статистически значимая корреляция при оценке с использованием критерия Пирсона ($p = 0,046$). Наименьшая дискордантность между данными контрольного обследования и данными гистологического заключения наблюдалась при интерпретации результатов маммолимфосцинтиграфии (25 %) и в случае, если в 3 из 3 исследований описывался полный клинический регресс (16,7 %).

Выводы. Используемый в исследовании метод оценки гистологического материала позволяет получить предиктивную и прогностическую информацию, необходимую для определения дальнейшей тактики лечения пациентов в соответствии с современными стандартами. Необходимо проведение более крупных исследований в этой сфере для ответа на вопрос о возможности внедрения данного метода в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: рак молочной железы, вакуум-ассистированная биопсия, хирургическое лечение рака молочной железы, вакуум-аспирационная биопсия, ВАБ

Для цитирования: 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. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):28 – 43. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43>.

* **Автор для связи:** Николай Сергеевич Амиров, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: amirovn17@gmail.com.

Nikolay S. Amirov*, Anna S. Artemyeva, Petr V. Krivorotko, Viktoriia V. Mortada, Viktoria O. Smirnova, Alexander S. Emelyanov, Roman S. Pesotskiy, Sergey S. Yerechshenko, Elena K. Zhiltsova, Tengiz T. Tabagua, Yana I. Bondarchuk, Diana A. Enaldieva, Daria G. Ulrikh, Vladimir F. Semiglazov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF SPECIMEN AFTER VACUUM-ASSISTED BIOPSY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

Received 31.01.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Vacuum-assisted biopsy (VAB) of the tumor bed in the breast has shown promising results as a minimally invasive method for determining pCR. A significant disadvantage of VAB is the fragmentation of the obtained material and the lack of methods for determining generally accepted predictive and prognostic factors.

The **objective** was to provide a description of the accumulated experience of histological examination of specimens obtained using VAB in patients with breast cancer after neoadjuvant systemic therapy.

Methods and materials. A single-center, prospective, non-randomized study included patients with unifocal breast cancer (cT1 – 2N0 – 1M0). Patients who achieved a complete clinical response (cCR) underwent VAB. Based on the results of histological examination, patients without signs of residual tumor (pCR, ypT0N0) did not undergo further surgical intervention. When residual tumor cells (ypTisN0-1, ypT1-2N0-1) were detected, standard breast surgery was performed.

Results. 35 patients with a mean age of 48.3 (31 – 67) years were included in the analysis. The examination of VAB samples showed that 11 (31.4 %) patients had a residual tumor, and in 24 (68.6 %) patients, no tumor cells were detected (ypT0N0). According to the Miller-Payne system, 28 patients had a complete pathological response, which corresponds to Miller-Payne = 5 and pathological stage ypT0/ypTis (24 patients ypT0N0, 3 patients ypTisN0 and 1 patient ypT0N1). In 3 patients with residual invasive tumor, the tumor response according to the Miller-Payne scale corresponded to grade 3. There was a statistically significant correlation between presence of residual tumor cells in the outer counter after VAB and presence of residual tumor cells in the postoperative histology after standard surgery ($X^2 p = 0.01$, Fisher exact test $p = 0.048$). In addition, there was a statistically significant correlation between hormone receptor status and the degree of tumor response when evaluated using the Pearson criterion ($p = 0.046$). We observed the smallest discordance between the data of the control examination and the data of the histological conclusion when interpreting the results of mammolymphoscintigraphy (25 %) and if 3 out of 3 studies described a complete clinical regression (16.7%).

Conclusions. The method used to evaluate histological material allows to obtain predictive and prognostic information necessary to clarify further treatment tactics in accordance with modern standards. It is necessary to conduct more large-scale studies in this area to answer the question if this method can be used in routine clinical practice.

Keywords: breast cancer, vacuum-assisted biopsy, breast cancer surgery, vacuum-aspiration biopsy, VAB

For citation: Amirov N. S., Artemyeva A. S., Krivorotko P. V., Mortada V. V., Smirnova V. O., Emelyanov A. S., Pesotskiy R. S., Yerechshenko S. S., Zhiltsova E. K., Tabagua T. T., Bondarchuk Ya. I., Enaldieva D. A., Ulrikh D. G., Semiglazov V. F. Pathomorphological examination of specimen after vacuum-assisted biopsy in patients with breast cancer after neoadjuvant systemic therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):28 – 43. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43>.

* **Corresponding author:** Nikolay S. Amirov, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, 68, Leningradsкая str., Saint Petersburg, village Pesochiny, 197758, Russia. E-mail: amirovn17@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Золотым стандартом дифференциальной диагностики и способом постановки диагноза рака молочной железы (РМЖ) является гистологическое исследование, проводимое на материале, полученном при помощи того или иного способа биопсии. Хорошо известны преимущества использования чрескожных методик выполнения биопсии в сравнении с открытыми хирургическими вмешательствами в дифференциально-диагностических целях [1]. Выполнение биопсии при постановке диагноза позволяет получить необходимую информацию для принятия клинических решений и планирования дальнейшего лечения, снижает потребность в нескольких хирургических вмешательствах и, соответственно, является экономически более целесообразным подходом.

Послеоперационное гистологическое исследование обладает не менее важной ролью при лече-

нии РМЖ, поскольку служит основой для адаптации адъювантного или постнеоадъювантного системного и локорегионарного лечения, что, в свою очередь, приводит к эскалации лечения у тех, кто не отвечает на неоадъювантную системную терапию (НСТ), и к деэскалации у пациентов, отвечающих на терапию [2]. Идеальным исходом после НСТ является полный патоморфологический ответ (pCR), который ассоциирован с более благоприятным прогнозом [3].

В настоящее время существует точка зрения, согласно которой выполнение хирургического вмешательства при достижении pCR носит диагностический, а не лечебный характер и не влияет на онкологические исходы пациентов. Следовательно, предпринимаются попытки отказаться от выполнения стандартного хирургического вмешательства [4 – 7]. Однако для точной идентификации кандидатов на деэскалацию необходимы более



Рис. 1. Интраоперационная рентгенография целой кассеты с материалом, полученным методом ВАБ. Красной стрелкой обозначена рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала НСТ. Рентгенография выполнена на аппарате Faxitron BioVision

Fig. 1. Intraoperative X-ray radiography of the whole cassette with the material obtained by the VAB method. The red arrow indicates the radiopaque mark installed in the tumor before the start of HCT. The X-ray radiography was performed on the Faxitron BioVision device

точные предикторы pCR [8]. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли в молочной железе показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода определения pCR [9–16]. Существенным недостатком ВАБ является фрагментирование полученного материала и отсутствие методики определения таких общепризнанных предиктивных и прогностических показателей, как стадия урTN и степень опухолевого ответа по шкале RCB, используемых в мировой клинической практике для определения дальнейшей тактики лечения.

В условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова проводится клиническое исследование по отказу от хирургического вмешательства при подтверждении pCR с использованием ВАБ. Промежуточные результаты исследования были опубликованы ранее [17]. В этой работе мы предоставим описание накопленного опыта гистологического исследования препаратов, полученных с помощью ВАБ у пациентов с диагнозом рака молочной железы после неоадьювантной системной терапии.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Дизайн исследования и пациенты. С августа 2020 г. по ноябрь 2023 г. в одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование были включены 47 пациентов с унифокальным РМЖ (сT1–2N0–1M0) без внутрипротокового компонента по данным трепан-биопсии.

Всем пациентам выполнялась маркировка первичного очага и метастатически пораженных лимфоузлов с помощью рентгеноконтрастных меток. Пациентам с ТНРМЖ в неоадьювантном режиме проводилась химиотерапия по схеме АС (Доксорубин, Циклофосфамид) с последующим переходом на химиотерапию по схеме TCarb (Паклитаксел, Карбоплатин). Пациентам с HER2-позитивным биологическим подтипом проводилась двойная анти-HER2 таргетная терапия (Трастузумаб, Пер-

тузумаб) в комбинации с химиотерапией. При первичной диагностике и после НСТ всем пациентам выполнялись УЗИ молочных желез, маммография и маммолимфосцинтиграфия. Пациентам, достигшим полного клинического ответа (сCR), выполнялась ВАБ. С помощью иглы для ВАБ размером 7G под УЗ-навигацией проводился забор 6–12 образцов тканей в первую кассету. Полученный материал маркировался как «внутренний контур». Затем кассета заменялась и проводился повторный забор 6–12 образцов тканей. Повторно полученный материал маркировался как «внешний контур». С целью подтверждения удаления рентгеноконтрастной метки, установленной до НСТ, проводилось интраоперационное рентгенологическое исследование полученного материала (рис. 1). Затем в область проведения ВАБ помещались метки для проведения в последующем лучевой терапии. На последнем этапе пациентам выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) или их комбинация. Весь полученный материал отправлялся на плановое гистологическое исследование, детали которого описаны ниже.

По результатам гистологического исследования пациентам без гистологических признаков резидуальной опухоли (pCR, урT0N0) дальнейшее оперативное вмешательство не проводилось. При выявлении резидуальных опухолевых клеток (урTisN0-1, урT1-2N0-1) выполнялось стандартное оперативное вмешательство на молочной железе. Все пациентки в дальнейшем получали лечение в соответствии со стандартами на момент принятия решения.

Все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова и зарегистрировано на clinicaltrials.gov с идентификатором NCT04293796.

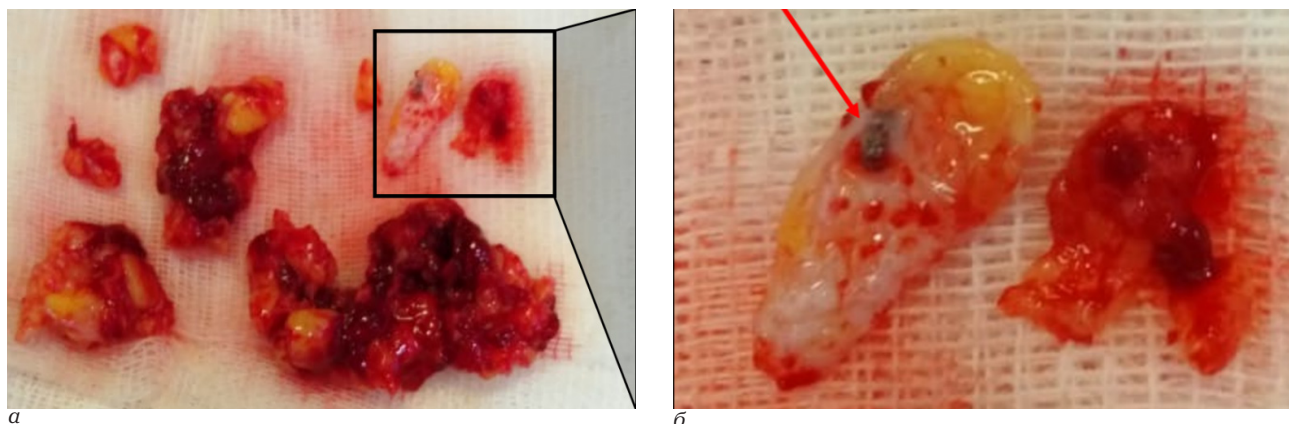


Рис. 2. Фотография материала, полученного с помощью ВАБ, извлеченного из резервуара для сбора материала и помещенного на салфетку: *а* – фотография материала, маркированного как «внутренний контур». Часть фрагментов «склеена» друг с другом за счет свернувшейся крови; *б* – увеличенная часть фотографии с тканевым образцом, на котором красной стрелкой отмечена макроскопически определяемая рентгеноконтрастная метка

Fig. 2. Photograph of the material obtained using the VAB, extracted from the material collection tank and placed on a wipe: *a* – photograph of the material marked as an «inner contour». Some of the fragments are «glued» to each other due to clotted blood; *б* – the enlarged part of the photograph with a tissue sample, on which a macroscopically determined radiopaque mark is marked with the red arrow

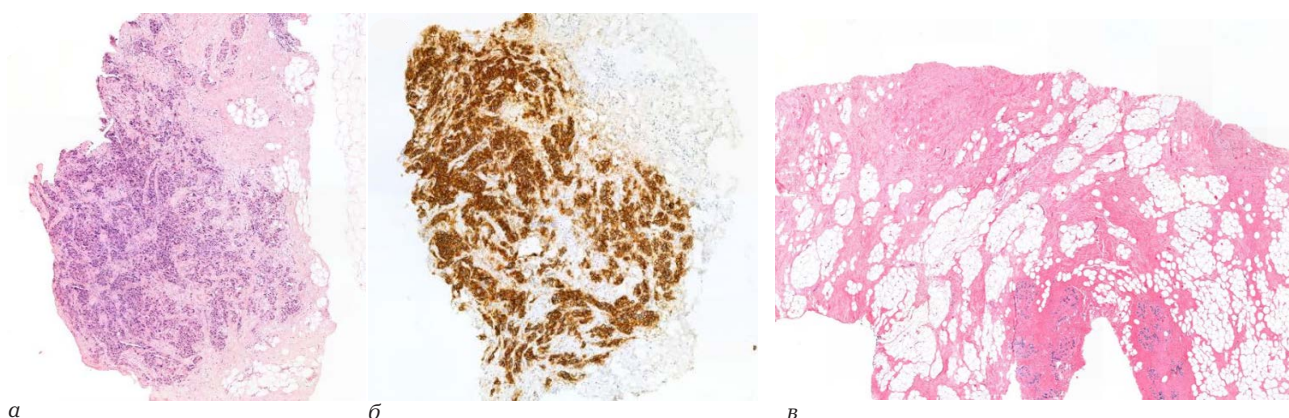


Рис. 3. Микроскопическая картина резидуальной инвазивной опухоли молочной железы в материале после ВАБ (H&E, увеличение $\times 10$) (*а*); микроскопическая картина той же резидуальной инвазивной опухоли молочной железы при иммуногистохимическом окрашивании с HER2-антителом (ИГХ реакция на HER2-рецептор, увеличение $\times 10$) (*б*); микроскопическая картина фрагмента остаточного ложа опухоли в материале после ВАБ без опухолевых клеток (H&E, увеличение $\times 10$) (*в*)

Fig. 3. Microscopic picture of a residual invasive breast tumor in the material after VAB (H&E, magnification $\times 10$) (*a*); microscopic picture of the same residual invasive breast tumor during immunohistochemical staining with HER2-antibody (IHC reaction to HER2-receptor, magnification $\times 10$) (*б*); microscopic picture of the fragment of the residual tumor bed in the material after VAB without tumor cells (h&E, magnification $\times 10$) (*в*)

Алгоритм гистологического исследования. Гистологическое исследование материала проводилось с использованием стандартов, применяемых при использовании ВАБ в качестве диагностической процедуры у пациентов с подозрением на РМЖ [18]. Материал подвергался рутинной методике патологоанатомического исследования в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. N 179н [19]. Отдельные этапы патоморфологического исследования представлены на рис. 2, 3.

Алгоритм проведения патоморфологического исследования, который использовался в исследовании:

1) макроскопическое изучение операционного материала проводил врач-патологоанатом. При оформлении макроописания врач производил со-

ответствующие записи. Если весь материал после ВАБ (фрагментированный на отдельные тканевые образцы) имел сходные характеристики, то препарат описывался единым блоком отдельно для «внешнего контура» и «внутреннего контура» с указанием общего размера, характера, консистенции и цвета препарата. В случае если в препарате присутствовал какой-либо отдельный фрагмент, отличающийся по характеристикам от остальных тканей, выполняли его подробное описание. Фиксировали наличие или отсутствие видимого макроскопически рентгеноконтрастного маркера. Отдельно описывали лимфатические узлы: их количество, размеры, макроскопически видимые изменения и наличие видимого экстранодального распространения;

2) врач-патологоанатом выполнял вырезку, которая включала 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 помещались фрагменты и «внутреннего», и «внешнего контура», врач производил 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. Распределение полученного материала на контуры выполняли с целью подвергнуть опухолевое ложе гистологическому исследованию зонально, распределив материал на центральную часть ложа (внутренний контур) и периферическую (внешний контур);

3) далее выполнялась лабораторная обработка материала, которая осуществлялась медицинским работником со средним медицинским образованием и включала 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) проводилось врачом-патологоанатомом. При микроскопическом исследовании описывалась каждая группа фрагментов молочной железы с обязательной оценкой наличия или отсутствия признаков «опухолевого ложа», а также присутствия опухолевых клеток;

5) гистологическое заключение включало 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 в ткани железы использовалась формулировка: «отсутствие инвазивной опухоли и внутрипротоковой карциномы *in situ* в пределах материала после вакуум-аспирационной биопсии с учетом клинко-лучевых данных может соответствовать полному регрессу опухоли (pCR, ypT0N0)»;

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

г) при наличии инвазивной опухоли в материале ВАБ:

— указывался наибольший непрерывный фокус инвазивной опухоли для определения стадии в категории ypT по классификации TNM в случаях, когда во фрагмент попали оба края «опухолевого ложа», использовалась фраза «с учетом клинко-лучевых данных может соответствовать стадии ypT1-2»;

— указывалось наличие или отсутствие компонента DCIS, при его наличии указывался %, который составляет DCIS от резидуальной опухоли;

— оценивалась 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; отсутствие инвазивных опухолевых клеток в присланном материале соответствует полному патоморфологическому ответу (Miller — Payne — V, что соответствует pCR);

— выполнялось иммуногистохимическое исследование с целью определения биологического подтипа опухоли; определение ER, PR, HER2, Ki67; при необходимости (HER2 = 2+) — выполнялось FISH исследование с целью определения амплификации гена HER2.

Статистический анализ. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что примерно у 60 % пациентов с трижды негативным и HER2-положительным раком молочной железы наблюдают полный патоморфологический ответ после неoadъювантной системной терапии. В анализ были включены 35 пациенток с полным клиническим ответом на НСТ, которым была проведена процедура ВАБ для подтверждения полного патоморфологического ответа. 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).

Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали или t-критерий Стьюдента, или критерий Вилкоксона и ANOVA, или критерий Краскела — Уоллиса. Критерий χ^2 или точный критерий Фишера применяли для оценки связи между двумя категориальными переменными. Анализируемая популяция включала всех пациентов, вошедших в исследование или получавших лечение в соответствии с протоколом. Апостериорные анализы представляли собой анализ статуса гормональных рецепторов, статуса лимфоузлов, сравнения рентгенологического полного ответа со статусом полного патоморфологического ответа молочной железы после неoadъювантной системной терапии. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$. Для всех анализов использовали SPSS версии 23.0.

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики пациентов

Table 1

Clinical and morphological characteristics of patients

Характеристика	Значение	
Размер опухоли, мм	22,05 (13 – 38)	
Клиническая стадия	I	15 (42,9 %)
	IIA	15 (42,9 %)
	IIB	4 (11,4 %)
	IIIA	1 (2,9 %)
cT	cT1	17 (48,6 %)
	cT2	18 (51,4 %)
cN	cN0	28 (80,0 %)
	cN1	6 (17,1 %)
	cN2	1 (2,9 %)
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 %)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период с июня 2020 г. по ноябрь 2023 г. 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. 35 (74,5 %) пациентов (все женщины со средним возрастом на момент постановки диагноза 48,3 (31 – 67) года) включены в анализ, и им была выполнена ВАБ под визуальным контролем. Дата среза данных – 29.11.2023 г. Исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

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 рак молочной железы, а у 15 (40 %) был трижды негативный рак молочной железы, у 1 был люминальный В рак молочной железы (2,9 %).

Исследование образцов ВАБ показало, что у 11 (31,4 %) пациенток была резидуальная опухоль, а у 24 (68,6 %) пациенток достигнут полный патоморфологический регресс (урT0N0). Данные патоморфологического исследования приведены в табл. 2.

Средний размер резидуальной инвазивной опухоли в молочной железе составил 6,42 (2 – 12) мм. Среди 11 пациентов с резидуальной опухолью по результатам ВАБ у 3 пациентов выявлены только структуры DCIS в молочной железе (урTisN0), у 7 пациентов выявлены клетки инвазивной опухоли в молочной железе (урT1a-1cN0), у 1 пациентки клетки опухоли выявлены только в лимфатическом узле (урT0N1a). У последней пациентки по результатам послеоперационного иммуногистохимического исследования зарегистрировано снижение Ki67 с 40 % до НСТ до 5 % после НСТ и, соответственно, изменение суррогатного подтипа опухоли с люминального В на люминальный А на фоне проведенной химиотерапии. У остальных пациентов с инвазивным резидуальным РМЖ не наблюдалось изменение опухолевого подтипа.

Таблица 2

Результаты патоморфологического исследования материала после ВАБ

Table 2

Results of the pathomorphological examination of the material after VAB

Результаты после ВАБ молочной железы	Опухолевые клетки отсутствуют	25 (71,4 %)
	Инвазивные клетки	7 (20,0 %)
	Только <i>in situ</i>	3 (8,6 %)
Средний объем препарата после ВАБ, см ³	7,67 (95 % ДИ; 3,86 – 11,47)	
Средний размер резидуальной инвазивной опухоли	6, 42 (2 – 12)	
ypT	0	25 (71,4 %)
	1a	5 (14,3 %)
	1b	1 (2,9 %)
	1c	1 (2,9 %)
	is	3 (8,6 %)
ypN	ypN0	33 (94,3 %)
	ypN1	2 (5,7 %)
Miller-Payne	3,0	3 (9,7 %)
	5,0	28 (90,3 %)

В 6 случаях резидуальная опухоль в молочной железе была обнаружена только в удаленном материале, маркированном как внутренний контур, в 1 случаях только в материале, маркированном как внешний контур, в 3 случаях и во внутреннем, и во внешнем контуре. У пациентов с опухолевыми клетками во внешнем контуре в 4 из 4 случаев также были обнаружены резидуальные опухолевые клетки после стандартного хирургического вмешательства ($\chi^2 p = 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,048$). У пациентов с опухолевыми клетками во внутреннем контуре только в 4 из 9 случаев также были обнаружены резидуальные опухолевые клетки после стандартного хирургического вмешательства. Данные приведены в табл. 3.

У 6 из 7 пациентов с изначально метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов по результатам гистологического заключения не было обнаружено опухолевых клеток в лимфоузлах. У одной пациентки без признаков метастатического поражения лимфоузлов до НСТ по результатам гистологического исследования обнаружен метастаз в лимфатическом узле совместно с резидуальной опухолью в молочной железе.

У 31 из 35 пациенток 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 полный патоморфологический ответ, 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 степе-

ни. 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 полного патоморфологического ответа (ypT0N0) в зависимости от биологического подтипа. Частота pCR при ТНРМЖ и при HER2+ РМЖ составила 78,6 % и 65 % соответственно.

Наименьшая дискордантность между данными контрольного обследования (УЗИ, ММГ, маммолимфосцинтиграфия) и данными гистологического заключения по результатам ВАБ наблюдалась при интерпретации результатов маммолимфосцинтиграфии и составила 25 %. При УЗИ этот показатель составил 35,5 %, а при маммографии 39,4 %. Наименьшая дискордантность также наблюдалась, если в 3 из 3 выполненных исследований описывался полный клинический регресс (16,7 %). Если полный регресс описывался только в 2 из 3 исследований, дискордантность составила 22,2 %, а если только в 1 из 3 исследований – 27,3 %.

Первые попытки деэскалировать объем хирургического вмешательства на молочной железе были предприняты более 20 лет назад [21]. В ретроспективных исследованиях было показано, что у пациентов с полным клиническим ответом на НСТ, которым не проводилось хирургическое вмешательство и у пациентов с pCR после НСТ и хирургического вмешательства не различаются показатели общей выживаемости [22, 23] Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что наиболее подходящей группой пациентов для деэскалации хирургического лечения являются па-

Таблица 3

Обнаружение опухолевых клеток во внешнем и внутреннем контурах в соответствии с принципом зональности и сравнение с результатами послеоперационной гистологии после стандартного хирургического вмешательства

Table 3

Detection of tumor cells in the external and internal contours in accordance with the principle of zonality and comparison with results of postoperative histology after standard surgical intervention

		Опухолевые клетки после повторной операции		P value	
		нет	есть	X ²	Fisher exact test
Резидуальная опухоль	Во внешнем контуре (n = 4)	0	4	0,01	0,048
	Во внутреннем контуре (n = 9)	9	4	0,292	1,0
	В обоих контурах	0	3	0,038	0,167

циенты с наилучшим ответом на НСТ. Наибольшая частота pCR наблюдается у пациентов с ТНPMЖ и HER2 + PMЖ, а, следовательно, биологический подтип PMЖ является одним из ключевых критериев для отбора пациентов в исследования по деэскалации хирургии [3, 24, 25].

Основным ограничением является отсутствие альтернативного метода подтверждения pCR вместо послеоперационного гистологического исследования. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что визуализирующие методы обследования не способны с достаточной точностью прогнозировать достижение pCR [8].

Изучение биопсийных методик в качестве метода подтверждения pCR впервые описано в работе J. Neil et al. в 2015 г. [12]. В проспективный многоцентровой совмещенный анализ были включены 164 пациента, которым выполнялась трепан-биопсия или ВАБ после НСТ, но до хирургического вмешательства. Негативное предиктивное значение (NPV) во всей когорте составило 71,3 % [95 % ДИ: 63,3 %; 79,3 %], а частота ложноотрицательных результатов (FNR) 49,3 % [95 % ДИ: (40,4 %; 58,2 %)]. В подгруппе пациентов, которым выполнялась ВАБ под маммографическим контролем, не было зарегистрировано ложноотрицательных результатов [0 из 16 случаев; NPV 100 %; FNR 0 %], а в подгруппе трепан-биопсии наблюдалось 28 ложноотрицательных заключений из 116 случаев [NPV 70,2 %; FNR 60,9 %].

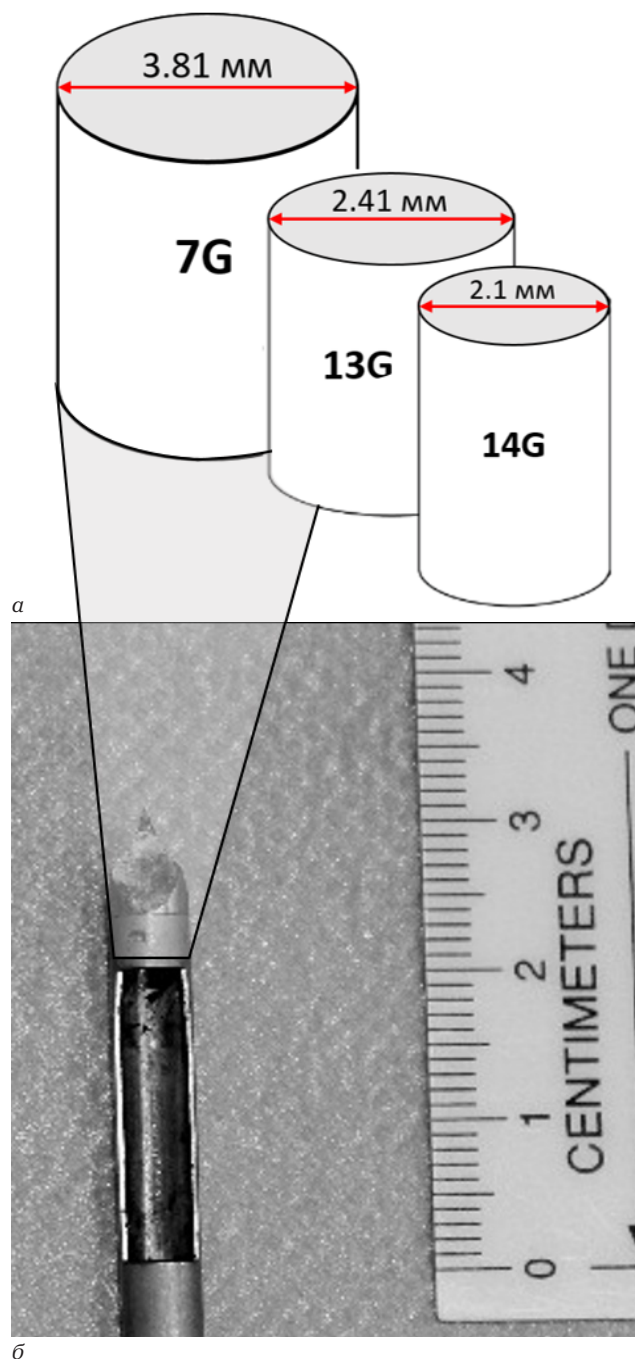
В 2019 г. на международной конференции San Antonio Breast Cancer Symposium J. Neil et al. представили результаты анализа исследования ВАБ для подтверждения pCR среди 208 пациентов с PMЖ [15]. В эксплораторном анализе было показано, что при выполнении ВАБ с наибольшей по диаметру иглой размером 7G не было зарегистрировано ни одного ложноотрицательного результата.

В 2020 г. М. К. Tasoulis et al. [26] опубликовали результаты многоцентрового исследования, в котором анализировались данные 166 пациентов с PMЖ, которые получали НСТ с последующей биопсией под УЗ-контролем перед операцией. 143 пациентам была выполнена ВАБ, еще 23 па-

циентам — трепан-биопсия. Средний (диапазон) калибр иглы составлял 10 (7–14), а среднее (диапазон) количество образцов составляло 6 (2–18). Подгрупповой анализ пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 образцов ВАБ (76, или 45,8 %) продемонстрировал ложноотрицательный результат в 3,2 % (95 % ДИ, 0,1 % — 16,7 %), и общую точность — 89,5 % (95 % ДИ, 80,3–95,3 %). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий вакуум-ассистированную биопсию с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше, с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание.

Репрезентативность биоптата определяется качеством и количеством полученного опухолевого материала [27]. Качество отдельно взятого образца ткани должно быть оптимальным для того, чтобы обеспечить достаточную корреляцию между данными диагностических методов исследования и гистологическим заключением. Недостаточный забор ткани из клинически значимых образований и фрагментирование материала может привести к получению ложноотрицательных результатов. Согласно работе P. de Richter и J. Паскуа от 2013 г., недостаточный забор ткани для оценки биомаркеров наблюдается при 4 из 5 протестированных локализациях опухолей [28]. Большинство тканевых образцов с недостаточным количеством материала наблюдалось при выполнении трепан-биопсии (67 %) и при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии (22 %).

Количество полученного материала в отдельно взятом тканевом образце должно быть достаточным для выполнения основных иммуногистохимических тестов (ER, PR, HER2, Ki67), а также для выполнения таких вспомогательных тестов, как CK5/6, CK7, S100, GATA3, p63, SMMS1, E-cadherin, MCK (AE1/AE3) и др. Для выполнения каждого иммуногистохимического теста требуется срез ткани с парафинового блока толщиной как минимум 4



б

Рис. 4. Схематическое изображение биопсийных игл разного размера с отображением внутреннего диаметра каждой из них (адаптировано из технической документации к устройству Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System [27]) (а); фотография биопсийной иглы размером 7G EnCor Enspire, которая использовалась в этом исследовании (адаптировано из Н. Preibsch et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? Acta Radiol. 2015 [20]) (б)

Fig. 4. Schematic representation of biopsy needles of different sizes with a display of the inner diameter of each of them (adapted from the technical documentation for the Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System [27]) (a); the photo of the 7G EnCor Enspire biopsy needle used in this study (adapted from Preibsch H et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? Acta Radiol. 2015 [20]) (b)

микрона. Для верной интерпретации при инвазивном раке молочной железы требуется участок непрерывной опухоли размером не менее 1 мм. Один 2 мм³ образец опухолевой ткани, полученный при помощи трепан-биопсии, может содержать до 1 млн клеток для дальнейшей диагностики. Например, для выполнения исследования FISH требуется как минимум 20 не перекрывающихся друг друга опухолевых клеток. Однако с учетом опухолевой гетерогенности, а также с учетом различных вариантов опухолевого ответа на НСТ оценка только одного отдельно взятого участка опухоли и/или опухолевого ложа может не отражать настоящей опухолевой природы. Следовательно, чем больше мы получаем материала для гистологической оценки, тем более точным является гистологическое заключение.

Более того, в диагностике рака молочной железы применяются молекулярно-генетические исследования биоматериала как для определения отдельных мутаций (PIK3CA), так и для определения мутаций в нескольких генах. Среди клинически значимых тестов можно отметить Oncotype Dx (Genomic Health Inc, Redwood City, California). На основании результатов этого исследования возможно предсказать пользу от проведения адъювантной химиотерапии у конкретного пациента. Выполнение этого исследования требует использования одного парафинового блока и одного гистологического среза с этого же блока, окрашенного Н&Е. При проведении исследования расходуется участок опухолевой ткани толщиной около 65 микрон. А в случае, если биопсийный материал непригоден для анализа и является нерепрезентативным, выполнение этого исследования невозможно.

Еще одним важным инструментом в персонализации лечения является генетическое тестирование FoundationOne®, которое заключается в поиске всех классов генетических изменений во всех кодирующих последовательностях 315 генов, ассоциированных со злокачественными образованиями, а также в определенных интронах 28 генов, в которых наиболее часто встречаются генетические перестройки при злокачественных образованиях. Среди множества геномных альтераций в этих 315 генах при раке молочной железы встречаются: PTEN, PI3K, AKT, mTOR, EGFR, MLL2, CDKN2A/B, CCNE1, and KDM6A, AKT3, CCND1, CCND2, CCND3, CDK4, FBXW7, FGFR/FGF, SRC и др. Для выполнения FoundationOne® необходимо как минимум 16 неокрашенных срезов с парафинового блока толщиной 5 микрон с оптимальной площадью 25 мм². Получение такого количества материала достаточно легко достигается при использовании биопсийных игл большего размера.

Объем получаемого материала прямо пропорционален длине, толщине и высоте тканевого образца. Теоретически, два столбика ткани, полученные путем трепан-биопсии с использованием иглы 13G

($2r = 13g = 2,41$ мм), позволяют получить на 15 % большую площадь поперечного среза на предметном стекле по сравнению с использованием иглы 14G ($2r = 14g = 2,1$ мм). В свою очередь, внутренний диаметр иглы 7G для ВАБ равен 3,81 мм, что теоретически позволяет получить площадь среза на 55 % больше, чем при использовании иглы 14G. Средний размер одного тканевого образца при выполнении ВАБ иглой 7G равен 2,7 см (рис. 4) [20]. С учетом того, что в нашем исследовании производился забор 6–12 образцов ткани для «внутреннего контура» и 6–12 образцов для «внешнего контура» – средний объем удаляемого с помощью ВАБ участка молочной железы теоретически должен быть равен в среднем 3,69–7,39 см, что попадает в доверительный интервал среднего значения, полученного в рамках данного анализа [7,67 (95 % ДИ; 3,86–11,47)]. Этого материала в большинстве случаев достаточно для проведения всех необходимых диагностических тестов. Однако полученный материал в процессе биопсии фрагментируется, что создает определенные сложности в гистологической оценке.

В настоящее время решение о дальнейшей тактике лечения рака молочной железы принимается на основании данных, полученных при окончательном гистологическом исследовании материала, уделенного во время хирургического вмешательства. Так, например, согласно современным клиническим рекомендациям МЗ РФ, принятие решения о назначении препарата T-DM1 при HER2-позитивном раке молочной железы в постнеоадьювантном режиме возможно только при RCB II–III [29]. Для подсчета этого показателя необходимо точное измерение опухолевого ложа, установить истинные размеры которого после ВАБ не представляется возможным. Более того, степень лечебного патоморфоза по классификации RCB, помимо своей предиктивной роли, является важным прогностическим фактором. Согласно актуальным клиническим рекомендациям RUSSCO, больным BRCA-ассоциированным тройным негативным РМЖ, получившим стандартную неоадьювантную ХТ, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей $ypT \geq 1b$ или $ypN +$ или RCB II–III, рекомендуется назначение олапариба с адьювантной целью [30].

Проблема патоморфологической оценки резидуальной опухоли в материале, полученном при помощи ВАБ, остается нерешенной. В большинстве опубликованных работ по изучению ВАБ в качестве предиктора pCR акцентируют внимание на категоризации больных на две группы: пациенты с pCR и пациенты без pCR.

В 2016 г. немецкая группа под руководством J. Neil в своей работе по изучению ВАБ для подтверждения pCR очерчивает проблему отсутствия стандартного протокола оценки гистологического материала после ВАБ у пациентов после неоадью-

вантной терапии [13]. В своей работе авторы разделяют полученные результаты на три категории: 1) присутствуют резидуальные опухолевые клетки (инвазивные, *in situ*, инвазивные и *in situ*, наличие опухолевых эмболов в сосудах); 2) присутствуют части опухолевого ложа или опухолевое ложе целиком без резидуальных опухолевых клеток; 3) в препарате отсутствуют как любые резидуальные опухолевые клетки, так и части опухолевого ложа. Патоморфологическое исследование проводилось двумя патологами, специализирующимися на оценке рака молочной железы с использованием информации, полученной при проведении лучевых методов диагностики до и после НСТ. В случае различных заключений проводилось совместное обсуждение каждого отдельного случая.

В многоцентровое проспективное исследование RESPONDER включались пациенты стадии cT1-3, cN0-1 любого гистологического подтипа с частичным или полным клиническим ответом на НСТ [31]. Все пациенты, включенные в исследование, в дальнейшем перенесли стандартное хирургическое вмешательство. Патоморфологическая оценка образцов ВАБ проводилась в соответствии со стандартами патоморфологической оценки при первичной диагностике злокачественных образований. В опубликованном протоколе исследования указывается стандартная операционная процедура патоморфологической оценки, которая планировалась использоваться во всех участвовавших центрах. Однако в дальнейших публикациях эта процедура не упоминается и не детализируется. В последней опубликованной работе [32], в которой проанализирована диагностическая эффективность ВАБ, только в подгруппе пациентов с ТНПМЖ и HER2+ РМЖ авторы описывают интерпретацию результатов ВАБ следующим образом: в соответствии с критериями, используемыми Немецкой группой, категория 1 расценивалась как опухоль-позитивная биопсия, а категории 2 и 3 как опухоль-негативная биопсия. Более того, авторы использовали гистологическую оценку удаленных при помощи стандартной хирургии тканей в качестве стандарта сравнения с результатами ВАБ в комбинации с лучевыми методами диагностики. В качестве стадии по классификации $ypTNM$ авторы использовали обозначение $ypT+$ и $ypN+$. В ограничениях данной работы авторы также упоминают значимость RCB как показателя долгосрочного прогноза, и говорят о том, что рассчитать RCB после ВАБ не представляется возможным.

В феврале 2022 г. A. Pfob et al. опубликовали результаты использования «интеллектуальной» вакуум-аспирационной биопсии с использованием алгоритма машинного обучения для определения pCR в рамках исследования RESPONDER [33]. При использовании в качестве метода анализа мультифакторной логистической регрессии такие факторы, как возраст [OR 1,06; 95 % ДИ, 1,01–1,12],

диаметр образования после НСТ [OR, 1,16; 95 % ДИ, 1,16 – 1,29], HER2+ статус [OR, 0,15; 95 % ДИ, 0,03 – 0,67], PR-статус [OR, 1,04; 95 % ДИ, 1,00 – 1,08], опухолевые клетки в образцах ВАБ [OR, 113,92; 95 % ДИ, 153 – 1,861], представление патолога о нерепрезентативности образцов ВАБ [OR, 21,51; 95 % ДИ, 4,16 – 142,8], а также сложности во время гистологического исследования образцов ВАБ [OR, 13,16; 95 % ДИ, 1,63 – 136,9], были статистически значимо ассоциированы с резидуальной опухолью после НСТ. Основным вывод, который делают авторы данной работы, заключается в том, что «интеллектуальная» ВАБ позволяет с приемлемой частотой ложноотрицательных результатов подтвердить pCR. Однако эта модель не позволяет оценить стадию урТ и рассчитать RCB в случае выявления резидуальной опухоли.

В исследовании ВАБ в качестве диагностического метода для определения pCR под руководством Н.-В. Lee et al. (2020) гистологическая оценка полученных образцов тканей после биопсии и после хирургического вмешательства проводилась с использованием стандартных протоколов патоморфологической оценки резидуальных опухолей [10]. Выполнение ВАБ позволило описать такие характеристики опухоли, как наличие или отсутствие резидуальных опухолевых клеток и иммуногистохимические характеристики последних. Стадия урТ выставлялась на основании выполненного оперативного вмешательства.

В октябре 2022 г. Н. Kuerer et al. представили результаты мультицентрового нерандомизированного исследования 2 фазы по отказу от хирургического лечения у пациентов с pCR, который подтвержден с помощью ВАБ [7]. В исследование включались женщины старше 40 лет с уницентричным ТНPMЖ или HER2+ PMЖ (сT1-2N0-1M0) после неоадьювантной системной терапии. В доступном протоколе исследования от 2023 г. указаны рекомендации по подготовке и гистологической оценке полученного материала при диагностической биопсии [34]. В рекомендациях указана фиксация в формалине, рутинная подготовка материала и изготовление парафиновых блоков. Для определения наличия или отсутствия резидуальных опухолевых клеток оценивали первый и приблизительно десятый срез с парафиновых блоков при использовании обычной окраски Н&Е. В случае если в этих уровнях отсутствовали опухолевые клетки, все промежуточные уровни окрашивались гематоксилином и эозином и подвергались микроскопической оценке. Результат биопсии оценивался как негативный в том случае, если во всем биопсийном материале отсутствовали резидуальные опухолевые клетки. Существенным ограничением данного подхода в выявлении резидуальных опухолевых клеток является отсутствие обязательного иммуногистохимического исследования полученного материала вне зависимости от

того, найдены резидуальные опухолевые клетки или нет.

В 2023 г. А. К. Е. van Hemert et al. опубликовали работу, в которой описали патоморфологические детали исследования MICRA [35]. В анализ были включены 167 пациентов старше 18 лет с полным или частичным клиническим ответом на неоадьювантную системную терапию, которым перед операцией выполнялась ВАБ. Гистологически репрезентативными считались биоптаты, в которых содержались резидуальные опухолевые клетки или признаки опухолевого ложа. Нерепрезентативными считались те биоптаты, которые невозможно было гистологически оценить. Еще одна категория обозначалась статусом «неизвестно» — в данных образцах по результатам гистологического исследования обнаруживались только элементы жировой или соединительной ткани молочной железы. pCR определялся как отсутствие резидуальных инвазивных опухолевых клеток и отсутствие опухолевых клеток *in situ* вне зависимости от статуса лимфоузлов (урT0Nany). Стадия резидуальной инвазивной опухоли в биоптатах и в материале после хирургического вмешательства рассчитывалась исходя из максимального диаметра области резидуальной инвазивной карциномы. Резидуальные инвазивные опухоли классифицировались на 3 группы: ≤ 1 мм, > 1 мм и < 10 мм, ≥ 10 мм.

Ряд работ, посвященных исследованию ВАБ в качестве диагностического метода pCR, не уточняют способ патоморфологической оценки тканей, полученных с помощью ВАБ [36 – 40].

Методика патоморфологической оценки материала, применяемая в нашем исследовании, позволяет определить патоморфологическую стадию урTN, а также разделить пациентов не только на категории pCR и non-pCR, но и выделить отдельные прогностические группы пациентов, которые могут соответствовать стадиям опухолевого ответа по системе RCB.

Отличительной особенностью методики, применяемой в нашем исследовании, является использование системы классификации опухолевого ответа Miller – Payne [11]. Система классификации резидуальных опухолей Miller – Payne позволяет стратифицировать пациентов на 5 подгрупп в зависимости от ответа опухоли на неоадьювантную терапию и предсказывает прогноз пациентов. В недавно опубликованной работе по непрямому сравнению систем RCB и Miller – Payne индексы конкордантности Харелла для каждой из систем соответствовали значениям 0,73 и 0,64 в отношении безрецидивной выживаемости [42].

Используемая методика распределения полученного материала на «внешний и внутренний контуры» позволяет определить пространственное расположение резидуальной опухоли во фрагментированном материале после ВАБ и, возможно, по-

звояет предсказать наличие опухолевых клеток в молочной железе при последующем стандартном хирургическом вмешательстве. Однако, с учетом небольшой выборки пациентов, применение этой методики требует проведения дальнейших исследований.

В 2018 г. в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова был проведен собственный анализ различных систем классификации резидуальных опухолей [43]. Проанализированы данные 113 пациентов с РМЖ после НСТ. Степеням регресса опухоли I – III по Miller – Рауне соответствовали классы RCB II и III, степени IV – классы RCB I (31,6 %), II (57,9 %) и III (10,5 %), степени V – класс RCB I (8,7 %) и pCR (91,3 %). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что интегральная оценка степени лечебного патоморфоза с помощью разных классификаций (Miller – Рауне, уpTNM, RCB) позволяет получить объективную информацию о состоянии резидуальной опухоли.

Ограничением используемой в исследовании методики является небольшое количество пациентов, включенных в исследование. Во всех случаях патоморфологическое исследование выполнялось в условиях федерального центра, который является референсным центром по патоморфологическим исследованиям, что свидетельствует о высоком качестве патоморфологической службы и высокой квалификации патоморфологов, которые производили гистологическое исследование и ограничивает возможность внедрения данной методики в рутинную клиническую практику вне специализированных учреждений. В ряде случаев, материал, предоставленный для гистологического исследования, был нерепрезентативным или малореизентативным, что также ограничивает ценность полученной информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный и используемый в исследовании метод патоморфологической оценки гистологического материала, полученного с помощью ВАБ у пациентов с РМЖ после НСТ, позволяет получить предиктивную и прогностическую информацию, необходимую для определения дальнейшей тактики лечения пациентов в соответствии с современными стандартами. Используемая методика распределения полученного материала на «внешний и внутренний контуры» позволяет определить пространственное расположение резидуальной опухоли и, возможно, позволяет предсказать наличие резидуальных опухолевых клеток в материале после стандартного хирургического вмешательства. Частота дискордантности данных лучевых методов диагностики и данных окончательного гистологического исследования в отношении определения pCR соответствует таковой в международной практике. Необходимо проведение более крупных исследований в этой сфере для ответа на

вопрос о возможности внедрения данного метода в рутинную клиническую практику.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kocjan G., Bourgain C., Fassina A. et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice // *Cytopathology*. – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 271–278. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2008.00610.x.
2. Heil J., Kuerer H. M., Pfob A. et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Ann Oncol*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 61–71. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.012.
3. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9938. – P. 164–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
4. Boughey J. C., Suman V. J., Mittendorf E. A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 14. – P. 1455–1461. DOI: 10.1001/jama.2013.278932.
5. Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927–933. DOI: 10.1016/S1470-2045, № 10)70207-2.
6. Balic M., Thomssen C., Würlstein R. et al. St. Gallen/Vienna 2019. – P. A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment // *Breast Care (Basel)*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 103–110. DOI: 10.1159/000499931.
7. 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. – Vol. 23, № 12. – P. 1517–1524. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1.
8. van la Parra R. F., Kuerer H. M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders. – P. historical perspective and current trials // *Breast Cancer Res*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s13058-016-0684-6.
9. Pfob 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 intel-

- ligent vacuum-assisted biopsy // *Eur J Cancer*. – 2021. – Vol. 143. – P. 134–146. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.006.
10. 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. – Vol. 182, № 1. – P. 97–105. DOI: 10.1007/s10549-020-05678-3.
11. 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. – Vol. 12, № 5. – P. 320–327. DOI: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1.
12. Heil J., Kümmel S., Schaefgen B. et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques // *Br J Cancer.* – 2015. – Vol. 113, № 11. – P. 1565–1570. DOI: 10.1038/bjc.2015.381.
13. Heil J., Schaefgen 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. – Vol. 69. – P. 142–150. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.034.
14. 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. – Vol. 267, № 5. – P. 946–951. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002313.
15. Heil J., Pfob A., Sinn H. P. et al. Diagnosing pathologic 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. – Vol. 275, № 3. – P. 576–581. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004246.
16. Kettritz U., Rotter K., Schreer I. et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. – P. a multicenter study // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, № 2. – P. 245–251. DOI: 10.1002/cncr.11887.
17. Амиров Н. С., Криворотько П. В., Мортада В. В. и др. 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. – Т. 15, № 1. – С. 63–71. DOI: 10.17816/mechnikov112622.
18. Hahn M., Krainick-Strobel U., Toellner T. et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance. – P. first update 2012 // *Ultraschall Med.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 366–371. DOI: 10.1055/s-0032-1312831.
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. № 179н. Приложение № 1; Правила проведения патолого-анатомических исследований.
20. Preibsch H., Baur A., Wietek B. M. et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles. – P. how many specimens are necessary? // *Acta Radiol.* – 2015. – Vol. 56, № 9. – P. 1078–1084. DOI: 10.1177/0284185114549224.
21. 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. – Vol. 21, № 24. – P. 4540–4545. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.208.
22. Özkurt E., Sakai T., Wong S. M. et al. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? // *Ann Surg Oncol.* 2019. – Vol. 26, № 10. – P. 3260–3268. DOI: 10.1245/s10434-019-07534-1.
23. Apte A., Marsh S., Chandrasekharan S., Chakravorty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes // *Ann Med Surg (Lond).* – 2021. – Vol. 66. – P. 102380. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102380.
24. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer. – P. CALGB 40603 (Alliance) // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
25. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 9. – P. 810–821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.
26. Tasoulis M. K., Lee H. B., Yang W. et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer // *JAMA Surg.* – 2020. – Vol. 155, № 12. – P. e204103. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4103.
27. Техническая документация к устройству Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System. “Utility of Adequate Core Biopsy Samples from Ultrasound Biopsies Needed for Today’s Breast Pathology” Ugur Ozerdem. URL: <https://www.mammotome.com/us/en/product-support/mammotome-elite-support> (дата обращения: 10.07.24).
28. De Richter P., Ilacqua J. Correlation between biopsy type and insufficient tissue availability for biomarker testing in five solid cancer types // *Journal of Clinical Oncology.* – 2013. – Vol. 31, № 15. – P. e22136–e22136. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e22136.
29. Рак молочной железы : Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020.
30. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жукова Л. Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* – 2022. – Т. 12. – С. 155–197.
31. Heil J., Sinn P., Richter H. et al. RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 851. DOI: 10.1186/s12885-018-4760-4.
32. Pfob A., Cai L., Schneeweiss A. et al. 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.* 2024. – Vol. 31, № 2. – P. 957–965. DOI: 10.1245/s10434-023-14551-8.
33. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Rauch G. et al. Intelligent vacuum-assisted biopsy to identify breast cancer patients with pathologic complete response (ypT0 and ypN0) after neoadjuvant systemic treatment for omission of breast and axillary surgery // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 17. – P. 1903–1915. DOI: 10.1200/JCO.21.02439.
34. Johnson H. M., Lin H., Shen Y. et al. Patient-reported outcomes of omission of breast surgery following neoadjuvant systemic therapy. – P. a nonrandomized clinical trial // *JAMA Netw Open.* – 2023. – Vol. 6, № 9. – P. e2333933. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.33933.
35. van Hemert A. K. E., van Duijnhoven F. H., van Loevezijs A. A. et al. Biopsy-guided pathological response assessment in breast cancer is insufficient: additional pathology findings of the MICRA Trial // *Ann Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 30, № 8. – P. 4682–4689. DOI: 10.1245/s10434-023-13476-6.
36. Teoh V., MacNeill F., Roche N. et al. Image-guided vacuum-assisted biopsy to assess pathologic complete response in breast cancer patients with exceptional response to

neoadjuvant chemotherapy // *Journal of Global Oncology*. – 2019. – Vol. 5. DOI: 10.1200/JGO.2019.5.suppl.39.

37. Tasoulis M. K., Roche N., Rusby J. E. et al. Post neoadjuvant chemotherapy vacuum assisted biopsy in breast cancer: can it determine pathologic complete response before surgery? // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 15. – P. 567–567. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.567.

38. Hariharan N., Rao T. S., Rajappa S. et al. Accuracy of tumor bed biopsy for predicting pathologic complete response after chemotherapy among women with breast cancer: complete responders in the breast study // *JCO Glob Oncol*. – 2023. – Vol. 9. – P. e2300014. DOI: 10.1200/GO.23.00014.

39. Basik M., Cecchini R. S., De Los Santos J. F. et al. Abstract GS5-05: P. Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery // *Cancer Res*. – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. GS5-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05.

40. Francis A., Herring K., Molyneux R. et al. Abstract P5-16-14: NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial // *Cancer Res*. – 2017. – Vol. 77, № 4. – P. P5-16-14. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P5-16-14.

41. 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. – Vol. 12, № 5. – P. 320–327.

42. Wang W., Liu Y., Zhang H. et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Gland Surg*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 3211–3221. DOI: 10.21037/gs-21-608.

43. Башлык В. О., Семглазов В. Ф., Кудайбергенова А. Г. и др. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadъювантной системной терапии // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018. – Т. 14, № 1. – С. 12–19. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19.

REFERENCES

1. Kocjan G., Bourgain C., Fassina A. et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathology*. 2008;19(5):271–278. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2008.00610.x.

2. Heil J., Kuerer H. M., Pfob A. et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol*. 2020;31(1):61–71. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.012.

3. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

4. Boughhey J. C., Suman V. J., Mittendorf E. A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–1461. DOI: 10.1001/jama.2013.278932.

5. Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927–933. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

6. Balic M., Thomssen C., Würtle 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: 10.1159/000499931.

7. 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: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1.

8. 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: 10.1186/s13058-016-0684-6.

9. Pfob 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: 10.1016/j.ejca.2020.11.006.

10. 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: 10.1007/s10549-020-05678-3.

11. 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: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1.

12. Heil J., Kümmel S., Schaeffgen B. et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *Br J Cancer*. 2015;113(11):1565–1570. DOI: 10.1038/bjc.2015.381.

13. 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: 10.1016/j.ejca.2016.09.034.

14. 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: 10.1097/SLA.0000000000002313.

15. Heil J., Pfob A., Sinn H. P. et al. Diagnosing pathologic 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: 10.1097/SLA.0000000000004246.

16. Kettritz 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: 10.1002/cncr.11887.

17. Amirov N. S., Krivorotko P. V., Mortada V. V. et al. Volume of surgical intervention in patients with early breast cancer and complete clinical response to neoadjuvant systemic therapy. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2023;15(1):63–71. DOI: 10.17816/mechnikov112622.

18. Hahn M., Krainick-Strobel U., Toellner T. et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: first update 2012. *Ultraschall Med*. 2012;33(4):366–371. DOI: 10.1055/s-0032-1312831.

19. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 24, 2016. N 179n. Appendix N1; Rules for conducting pathological-anatomical investigations. (In Russ.).

20. Preibsch H., Baur A., Wietek B. M. et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? *Acta Radiol.* 2015;56(9):1078–1084. DOI: 10.1177/0284185114549224.
21. 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: 10.1200/JCO.2003.05.208.
22. Özkurt E., Sakai T., Wong S. M. et al. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3260–3268. DOI: 10.1245/s10434-019-07534-1.
23. Apte A., Marsh S., Chandrasekharan S., Chakraborty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;66:102380. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102380.
24. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
25. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810–821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.
26. Tasoulis M. K., Lee H. B., Yang W. et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204103. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4103.
27. Technical documentation for the Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System device. “Usefulness of adequate core biopsy specimens obtained by ultrasound-guided biopsy necessary for modern breast pathology” Ugur Özerdem. URL: <https://www.mammotome.com/us/en/product-support/mammotome-elite-support> (accessed 10.07.24).
28. De Richter P., Ilacqua J. Correlation between biopsy type and insufficient tissue availability for biomarker testing in five solid cancer types. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(15):e22136–e22136. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e22136.
29. Breast cancer : Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russ.).
30. Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhukova L. G. et al. Practical recommendations on drug treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2022;12:155–197. (In Russ.).
31. Heil J., Sinn P., Richter H. et al. RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer – a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):851. DOI: 10.1186/s12885-018-4760-4.
32. Pfob A., Cai L., Schneeweiss A. et al. 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.* 2024;31(2):957–965. DOI: 10.1245/s10434-023-14551-8.
33. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Rauch G. et al. Intelligent vacuum-assisted biopsy to identify breast cancer patients with pathologic complete response (ypT0 and ypN0) after neoadjuvant systemic treatment for omission of breast and axillary surgery. *J Clin Oncol.* 2022;40(17):1903–1915. DOI: 10.1200/JCO.21.02439.
34. Johnson H. M., Lin H., Shen Y. et al. Patient-reported outcomes of omission of breast surgery following neoadjuvant systemic therapy: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2333933. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.33933.
35. van Hemert A. K. E., van Duijnhoven F. H., van Loevenzijn A. A. et al. Biopsy-guided pathological response assessment in breast cancer is insufficient: additional pathology findings of the MICRA Trial. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(8):4682–4689. DOI: 10.1245/s10434-023-13476-6.
36. Teoh V., MacNeill F., Roche N. et al. Image-guided vacuum-assisted biopsy to assess pathologic complete response in breast cancer patients with exceptional response to neoadjuvant chemotherapy // *Journal of Global Oncology.* 2019;5. DOI: 10.1200/JGO.2019.5.suppl.39.
37. Tasoulis M. K., Roche N., Rusby J. E. et al. Post neoadjuvant chemotherapy vacuum assisted biopsy in breast cancer: Can it determine pathologic complete response before surgery? *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15):567–567. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.567.
38. Hariharan N., Rao T. S., Rajappa S. et al. Accuracy of tumor bed biopsy for predicting pathologic complete response after chemotherapy among women with breast cancer: complete responders in the breast study. *JCO Glob Oncol.* 2023;9:e2300014. DOI: 10.1200/GO.23.00014.
39. Basik M., Cecchini R. S., De Los Santos J. F. et al. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *Cancer Res.* 2020;80(4):GS5-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05.
40. Francis A., Herring K., Molyneux R. et al. Abstract P5-16-14: NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial. *Cancer Res.* 2017;77(4):P5-16-14. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P5-16-14.
41. 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.
42. Wang W., Liu Y., Zhang H. et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg.* 2021;10(12):3211–3221. DOI: 10.21037/gs-21-608.
43. Bashlyk V. O., Semiglazov V. F., Kudayberganova A. G. et al. Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy. *Tumors of female reproductive system.* 2018;14(1):12–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19.

Информация об авторах

Амиров Николай Сергеевич, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2421-3284; **Артемова Анна Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, зав. научной лабораторией морфологии опухолей, врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2948-397X; **Криворотько Петр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной

железы, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4898-9159; **Мортада Виктория Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1982-5710; **Смирнова Виктория Олеговна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия); **Емельянов Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0528-9937; **Песоцкий Роман Сергеевич**, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2573-2211; **Ерещенко Сергей Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5090-7001; **Жильцова Елена Константиновна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2029-4582; **Табагуа Тенгиз Тенгизович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1471-9473; **Бондарчук Яна Игоревна**, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6442-0106; **Еналдиева Диана Артуровна**, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2773-3111; **Ульрих Дарья Глебовна**, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия); **Семиглазов Владимир Федорович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0077-9619.

Information about authors

Amirov Nikolay S., Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2421-3284; **Artemyeva Anna S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathology Department, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, Pathologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2948-397X; **Krivorotko Petr V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow, Head of the Department of Breast Tumors, Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4898-9159; **Mortada Viktoriia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1982-5710; **Smirnova Viktoria O.**, Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia); **Emelyanov Alexander S.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0528-9937; **Pesotskiy Roman S.**, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2573-2211; **Yerechshenko Sergey S.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5090-7001; **Zhiltsova Elena K.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2029-4582; **Tabagua Tengiz T.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1471-9473; **Bondarchuk Yana I.**, Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6442-0106; **Enaldieva Diana A.**, Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2773-3111; **Ulrikh Daria G.**, Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia); **Semiglazov Vladimir F.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department, Chief Research Fellow of the Scientific Department of Breast Tumors, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0077-9619.