

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65



Вопросы объема лимфодиссекции при раке молочной железы после неoadъювантного системного лечения

А.А. Божок^{1,2}, О.Н. Царев³, С.А. Майсурадзе³, А.И. Гиль²

¹ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России; Россия, 190100 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4;

³ГАОУ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Контакты: Алла Александровна Божок allabozhok@mail.ru

Закономерным следствием достижений системной предоперационной терапии рака молочной железы является деэскалация хирургического лечения. Все большее распространение получают удаление и исследование ограниченного количества подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) после неoadъювантной терапии и отказ от лимфаденэктомии при отсутствии метастатического поражения. Проведенные исследования доказали информативность и безопасность стандартных методик биопсии сигнальных ЛУ после неoadъювантного лечения при cN0. При cN1 и регрессе изменений в результате неoadъювантного лечения стандартные методики оценки состояния ЛУ оказались несостоятельны. Применение комбинированных методов двойной детекции и увеличение количества исследованных ЛУ до 3 и более повысили информативность методики и позволили снизить частоту ложноотрицательных результатов. Отдаленные результаты, вопросы методологии исследования ЛУ, лучевой терапии в этой группе пациентов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: неoadъювантная терапия, рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфатических узлов, таргетная лимфодиссекция, подмышечная лимфаденэктомия

Для цитирования: Божок А.А., Царев О.Н., Майсурадзе С.А., Гиль А.И. Вопросы объема лимфодиссекции при раке молочной железы после неoadъювантного системного лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):56–65. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65.

Questions of axillary region surgery in breast cancer patients after systemic neoadjuvant therapy

A.A. Bozhok^{1,2}, O.N. Tsarev³, S.A. Maysuradze³, A.I. Gil²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²L.G. Sokolov Northwestern Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 4 Prospekt Kultury, Saint Petersburg 194100, Russia;

³Multicare Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia

Contacts: Alla Aleksandrovna Bozhok allabozhok@mail.ru

As a consequence of the advances in systemic neoadjuvant therapy of breast cancer is the de-escalation of surgical treatment. The study of a limited number of axillary lymph nodes after neoadjuvant therapy and refusal of lymphadenectomy in the absence of metastatic lesions is becoming more common. The published studies have proven the informativeness and safety of standard techniques of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment for cN0 patients. For group cN1 and regression of metastases after neoadjuvant treatment, standard sentinel lymph node biopsy techniques have failed. The use of combined methods of double detection and an increase in the number of examined lymph nodes to 3 and more increased the detection rate of sentinel node biopsy after neoadjuvant therapy and reduced false-negative rate. Long-term results, questions of methodology lymph nodes evaluation, radiation therapy in this group of patients require further investigation.

Key words: neoadjuvant therapy, breast cancer, sentinel lymph node biopsy, targeted lymph node dissection, axillary lymph node dissection

For citation: Bozhok A.A., Tsarev O.N., Maysuradze S.A., Gil A.I. Questions of axillary region surgery in breast cancer patients after systemic neoadjuvant therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):56–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65.

Введение

На протяжении длительного времени стандартным объемом хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) оставалась радикальная мастэктомия, включающая удаление всей ткани молочной железы с покрывающей ее кожей, а также подмышечного лимфоколлектора, который является основным для этого органа. Значительный шаг вперед был сделан в 90-е годы прошлого века, когда повсеместное распространение получили органосохраняющие операции, доказавшие свою безопасность в ряде крупных рандомизированных исследований [1–4]. Переворот в хирургии лимфатического коллектора произвела техника биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), которая прошла длительную эволюцию в I декаде нашего века от простой методики с применением красителя до усовершенствованных комбинированных технологий, существенно снижающих вероятность ошибочного заключения. Сегодня применение БСЛУ является обязательным условием работы специализированной клиники, занимающейся лечением РМЖ. Следует отметить, что эта технология разработана для ранних форм РМЖ без клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ).

Достижения фундаментальной онкологии, выделение биологических подтипов РМЖ, создание таргетных препаратов привели к широкому применению системного лечения на предоперационном этапе. Сегодня более половины больных с впервые установленным диагнозом РМЖ получают тот или иной вид неoadъювантной системной терапии (НСТ), причем с великолепными результатами. Применение современных комбинированных режимов позволяет получить полный клинический и даже морфологический регресс при трижды негативном и HER2-экспрессирующем РМЖ в 50–70 % случаев [5]. Закономерно перед хирургами остро встали вопросы изменения объема вмешательства у этой особой категории больных. Ведь очевидно, что традиционные подходы, требующие удаления всей ткани молочной железы и всего лимфатического коллектора, не соответствуют ситуации.

Установлено, что неoadъювантное лечение существенно снижает частоту обнаружения локорегионарных метастазов. В исследовании NSABP B-18 [6] было показано, что после 4 циклов стандартной в то время неoadъювантной химиотерапии в режиме доксорубицин + циклофосфамид у 89 % больных с исходно метастатически пораженными ЛУ был достигнут полный

клинический регресс, а у 44 % метастазы не определялись при морфологическом исследовании. Различные режимы неoadъювантной химиотерапии позволяют получить полный морфологический регресс в 30–50 % случаев документированного поражения лимфатических узлов [7–9].

Высокая диагностическая ценность и безопасность БСЛУ у первичных больных РМЖ хорошо изучена. Возможности же применения этой техники после неoadъювантного лечения потребовали дополнительного изучения, поскольку условия применения, состояние тканей, местная анатомия существенно меняются после лекарственной терапии. Следовательно, можно ожидать несколько другой результативности методики.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии при cN0

С целью оценки информативности методики БСЛУ у больных после НСТ в 2003 г. было инициировано исследование GANEA [10]. Включались больные РМЖ с любым размером опухоли, за исключением воспалительных форм, со статусом N0 и N1. Использовался комбинированный метод БСЛУ – с помощью красителя и радиодетекции, препараты вводились субареоларно или в проекции опухоли. Всем 176 пациентам после удаления сигнальных ЛУ выполнялась стандартная подмышечная лимфаденэктомия (ЛАЭ). Результаты исследования несколько разочаровали. Среднее количество сигнальных ЛУ в исследовании было 1,9, что в последующем вызвало критические замечания. Уровень детекции (т. е. возможность определить сигнальный ЛУ) составил 90,1 %, причем при N0 этот показатель был вполне удовлетворительным – 94,6 %, а при N1 катастрофически снижался до 81,5 %. Уровень ложноотрицательной ошибки (т. е. отсутствие метастазов в сигнальных ЛУ при их наличии в других удаленных) в общей группе оказался довольно высоким – 11,5 %, в основном статистику испортила та же группа N1, где ложноотрицательные результаты были получены у 15 % больных, тогда как при N0 показатель был более приемлемым – 9,4 %. Полученные результаты свидетельствовали о несостоятельности изолированной методики БСЛУ при наличии исходного поражения ЛУ независимо от результата неoadъювантного лечения. Для категории же cN0 этот метод оказался вполне подходящим и по информативности существенно не отличался от такового в группе первичных

больных РМЖ. Наиболее популярное объяснение низкой информативности БСЛУ после НСТ у больных категории cN1/N2 — изменение лимфооттока вследствие фиброзирования лимфатических путей, обструкции их клеточным материалом или опухолевыми эмболами в процессе лечения, а также неоднородный ответ на лечение в различных ЛУ, что представляется вполне вероятным объяснением непозволительно высокого уровня ложноотрицательных заключений [11, 12].

Опубликованные в последующем метаанализы, которые обобщили результаты многочисленных исследований с общей численностью пациентов более 6000, подтвердили информативность БСЛУ у больных категории cN0 после НСТ, сопоставимую с таковой у первичных больных: уровень детекции 90–96 % и уровень ложноотрицательных заключений 6–12 % [13–17].

Данных о безопасности и отдаленных результатах выполнения БСЛУ после НСТ у больных РМЖ категории cN0 пока не так много. Первое проспективное исследование этого вопроса GANEA 2, которое включало 432 больных категории cN0, после 3-летнего наблюдения сообщило о единственном регионарном рецидиве, что составило 0,2 % [18, 19]. Еще 2 одноцентровых исследования продемонстрировали также крайне низкий уровень локорегионарных рецидивов после БСЛУ в этой группе [20, 21] (табл. 1).

Таблица 1. Частота регионарных рецидивов после биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии в группе cN0 [19–21]

Table 1. Local recurrence rate after sentinel lymph node biopsy and neoadjuvant systemic therapy in the cN0 group [19–21]

Автор Author	Число пациентов Number of patients	Средняя продолжительность наблюдения, мес Mean follow-up time, months	Частота регионарных рецидивов, % Local recurrence rate, %
J. Classe et al., 2019	419	36	0,2
K. Hunt et al., 2009	575	47	1,2
H. Nogi et al., 2017	183	51	0

Таким образом, получено достаточно данных, чтобы с высокой степенью достоверности зафиксировать практически идентичные таковым в группе первичных больных информативность и безопасность выполнения БСЛУ после НСТ в группе cN0.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии при cN+

Относительно категории cN+ ситуация не столь однозначна. Как уже было отмечено, в этой группе

зафиксирован гораздо более низкий уровень детекции сигнальных ЛУ после проведения НСТ, а также более высокий уровень ложноотрицательных заключений.

Начнем с того, что ни один из современных методов визуализации не обладает достаточной точностью в оценке ЛУ после НСТ и не может заменить БСЛУ. Наиболее показательны данные J.F. Boileau и соавт. (2015), которые сравнили диагностическую точность (отношение больных, у которых состояние сигнальных ЛУ совпало с реальным состоянием лимфатического коллектора, к числу всех больных с хотя бы 1 определенным сигнальным ЛУ) при применении различных методов исследования [22] (табл. 2).

Таблица 2. Оценка состояния лимфатических узлов после неoadъювантной системной терапии [22]

Table 2. Assessment of lymph nodes after neoadjuvant systemic therapy [22]

Показатель Parameter	Частота ложноотрицательных заключений, % False negative rate, %	Диагностическая точность, % Diagnostic accuracy, %
Данные пальпации Palpation	82	45
Ультразвуковое исследование Ultrasound	47	62
Биопсия сигнальных лимфатических узлов Sentinel lymph node biopsy	8	95

Попытки использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) с целью оценки ЛУ также не увенчались успехом. J. Weber и соавт. (2017) [23] провели оценку диагностической точности МРТ в оценке состояния ЛУ после НСТ у 65 больных с подтвержденными метастазами. Уровень ложноотрицательных заключений составил 17 %, уровень ложноположительных — 32 %. Авторы оценили МРТ как метод с низкой диагностической точностью для предсказания полного морфологического регресса как в ЛУ, так и в молочной железе, и отвергли возможность его использования в качестве альтернативы морфологическому исследованию. В метаанализе исследований МРТ в оценке состояния ЛУ после НСТ также была получена неудовлетворительная диагностическая точность — 83 % [24].

Если морфологическое исследование ЛУ после НСТ неизбежно, как получить наиболее демонстративный материал для исследования методически правильно и уменьшить тот уровень ошибок, которые демонстрируют стандартные техники БСЛУ? В табл. 3 представлены результаты крупных проспективных многоцентровых исследований, изучавших этот вопрос.

Таблица 3. Результаты исследований биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных категории cN+, достигших полного клинического регресса после неoadъювантной системной терапии

Table 3. Results of sentinel lymph node biopsy in cN+ patients who achieved clinical complete response after neoadjuvant systemic therapy

Показатель Parameter	GANEA 2 [19]	SENTINA [25]	SN FNAC [22]	ACOSOG Z1071 [26]
Число пациентов Number of patients	307	592	153	689
Категория больных Category of patients	cN1	cN1–2	cT0–3N1–2	cT0–4N1–2
Уровень детекции, % Detection rate, %	79,5	80,1	87,6	92,7
Частота ложноотрицательных заключений, % False positive rate, %	11,9	14,2	13,3	12,6

Примечание. ACOSOG – American College of Surgeons Oncology Group; GANEA 2 – Ganglion Sentinel Apres Chimiotherapie Neoadjuvante 2 (French); SENTINA – SENTinel NeoAdjuvant; SN FNAC – Sentinel Node biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy.

Note. ACOSOG – American College of Surgeons Oncology Group; GANEA 2 – Ganglion Sentinel Apres Chimiotherapie Neoadjuvante 2 (French); SENTINA – SENTinel NeoAdjuvant; SN FNAC – Sentinel Node biopsy Following Neoadjuvant Chemotherapy.

Как видно, БСЛУ в группе больных с исходно метастатически пораженными ЛУ вызывала определенные затруднения – уровень детекции варьировал от 79,5 до 92,7 % и был существенно ниже по сравнению с категорией cN0. Частота ложноотрицательных заключений превышала 10 % и была неприемлемой, так как прямым следствием является увеличение риска развития региональных рецидивов. Очевидно, что эта группа требует иного методологического подхода.

При более подробном анализе оказалось, что с увеличением количества сигнальных ЛУ снижается частота ложноотрицательных заключений (табл. 4). Исследование только 1 ЛУ приводило к ложноотрицательной ошибке 18,2 % в исследовании SN FNAC, 31,5 % в исследовании ACOSOG Z1071, 24,3 % в исследовании SENTINA. Необходимо отметить, что данное наблюдение неспецифично и характерно также для первичных больных [27]. Исследование 3 и более сигнальных ЛУ позволило существенно снизить уровень ложноотрицательной ошибки – до 5 % в исследовании SN FNAC и до 9 % в исследовании ACOSOG Z1071. Кроме количества исследуемых ЛУ, значимое влияние на качество биопсии оказывала также ее методика. Применение двойной детекции в исследованиях SENTINA, SN FNAC, ACOSOG Z1071 позволило снизить частоту ложноотрицательных заключений с 16–20 % при однофакторной детекции до 5–11 % [22, 25, 26].

Еще один предлагаемый инструмент, позволяющий снизить уровень ложноотрицательных заключений, – применение иммуногистохимического (ИГХ) исследования сигнальных ЛУ дополнительно к стандартному. В исследовании SN FNAC [22], в котором ИГХ-исследование было обязательным, 63 % микрометастазов и 100 % изолированных опухолевых клеток

Таблица 4. Зависимость уровня ложноотрицательных заключений от количества исследованных лимфатических узлов и метода детекции, %

Table 4. Association between false positivity rate and the number of lymph nodes examined/detection method, %

Показатель Parameter	ACOSOG Z1071 [26]	SENTINA [25]	SN FNAC [22]	GANEA 2 [19]
Простая детекция Conventional detection	20	16	16	Нет данных No data
Двойная детекция Double detection	11	9	5	Нет данных No data
1–2 лимфатических узла 1–2 lymph nodes	21	5	19	8
3 и более лимфатических узла ≥3 lymph nodes	9	Нет данных No data	5	Нет данных No data

выявлялись именно этим методом, а частота ложноотрицательных ошибок снижалась до 8,4 %. J.F. Fu и соавт. (2014) [28] также сообщили о снижении этого показателя с 16 до 8 % при применении ИГХ-исследования. Кроме того, очень важной находкой исследования SN FNAC было наблюдение, что после НСТ выявление остаточных метастатических изменений любого размера имеет значение, поскольку вероятность метастатического поражения за пределами сигнальных ЛУ напрямую связана с самим фактом резидуального поражения и не зависит от его размера. У первичных больных, напротив, наблюдается прямая связь между

размером изменений в ЛУ и экстранодальным поражением [29]. D.R. McCready и соавт. рекомендуют обязательное ИГХ-исследование при биопсии сигнальных ЛУ у больных категории cN+ после НСТ [29].

Интересной находкой исследования ACOSOG Z1071 [26] было изучение возможности маркировки метастатических ЛУ до начала лечения с помощью клипс. После лимфаденэктомии установленные метки удалось обнаружить лишь у половины больных, а после БСЛУ — у трети, но при этом авторы отметили, что маркировка существенно помогла в оценке статуса лимфоколлектора. Уровень ложноотрицательных заключений снижался до 7,4 % против 14 % в случаях, когда клипсы не устанавливались или не были обнаружены. Это направление представляется перспективным для усовершенствования методики исследования ЛУ у больных после НСТ. A.S. Caudle и соавт. (2016) [30] описали свой опыт удаления клипированных ЛУ дополнительно к БСЛУ, при этом уровень ложноотрицательных заключений составил лишь 1,4 %. Исследование только маркированного ЛУ сопровождалось также низким уровнем ошибки — 4,2 %, что вполне приемлемо.

Существуют и альтернативные методики маркировки: радиоактивным йодом, татуажом, магнитными частицами, использование интраоперационного ультразвукового исследования [31–33]. Пока технология несовершенна, наибольшие трудности возникают при поиске маркированного ЛУ после завершения НСТ — это удается лишь в 63–80 % случаев [34–36]. Сравнительные исследования с целью разработки оптимальной методики продолжаются. Вторая проблема заключается в том, что маркированные ЛУ не являются сигнальными на момент биопсии примерно у 20 % больных [30, 31, 34], поэтому комбинация 2 методик находит много сторонников. Необходимость маркировки ЛУ ставится под сомнение в тех случаях, когда используется двойная детекция и обнаружено 3 и более сигнальных ЛУ. Но если при детекции возникли затруднения и выявлено менее 3 узлов, исследование маркированного ЛУ способно спасти ситуацию и снизить вероятность ошибки. В 2018 г. в рекомендации NCCN была включена опция маркировки метастатических ЛУ татуировкой или клипсами перед началом НСТ [37]. Направление маркировки в настоящее время активно изучается. Образовалась даже специальная терминология применительно к исследованию регионарного лимфоколлектора после НСТ в связи с многообразием методических подходов. Под «таргетной биопсией лимфатических узлов» подразумевают удаление и исследование в качестве наиболее показательных только маркированных до начала НСТ метастатических ЛУ. Под термином «таргетная лимфодиссекция» понимают комбинацию БСЛУ и таргетной биопсии.

И наконец, в 2017 г. S.R. Tee и соавт. [38] представили метаанализ, обобщив результаты 13 исследований применения БСЛУ у больных РМЖ с клиническим регрессом метастазов в ЛУ после НСТ. Почти все исследования были проспективными и включали результаты лечения 1921 пациентки. Обязательным условием были морфологическая верификация метастатического поражения до лечения, а также выполнение полной подмышечной лимфодиссекции для оценки истинного состояния лимфоколлектора. Полный морфологический регресс опухолевого роста в ЛУ варьировал от 26 до 47,6 %. Уровень детекции по результатам метаанализа составил 90 % с очень большим разбросом — от 78 до 98 %, а частота ложноотрицательных заключений оказалась достаточно стабильной — в среднем 14 %: при простой детекции 19 %, при двойной — 11 %. При обобщенном анализе зависимости этого показателя от количества сигнальных ЛУ оказалось, что при исследовании 1 ЛУ ошибочное заключение о полном регрессе было получено в 20 % случаев, при исследовании 2 ЛУ — в 12 %, при исследовании 3 и более ЛУ — в 4 %.

Безусловно, кроме информативности применения этой методики у больных категории cN+ необходимо оценить ее безопасность. Данных пока немного, так как проведенные исследования были посвящены оценке информативности БСЛУ и требовали выполнения лимфаденэктомии. V. Galimberti и соавт. в 2016 г. [39] опубликовали результаты наблюдения при средней продолжительности 61 мес за 70 больными cN+, у которых при БСЛУ не было выявлено резидуальных изменений и не выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Не было зафиксировано ни одного регионального рецидива. Итальянская группа исследователей под руководством S. Kahler-Ribeiro-Fontana в 2021 г. [40] сообщила о результатах 9-летнего наблюдения: 1,8 % регионарных рецидивов после выполнения БСЛУ в группе больных cN+ и 1,5 % в группе cN0, причем в случае полного морфологического регресса в сигнальных ЛУ не выполнялась не только лимфаденэктомия, но и лучевая терапия.

Отбор пациентов для проведения неoadъювантной системной терапии с целью избежать лимфаденэктомии

Крайне важным является вопрос целесообразности НСТ в каждом конкретном случае. У первичных больных без явных клинических признаков поражения ЛУ во время операции необходимость в ЛАЭ возникает при обнаружении 3 и более метастазов или экстранодального распространения, в остальных случаях альтернативой лимфаденэктомии является лучевая терапия. В исследовании ACOSOG Z0011 лишь 16 % первичных больных cN0 нуждались в выполнении лимфаденэктомии [41]. Было отмечено, что вероятность обнаружения

множественных регионарных метастазов в ЛУ после БСЛУ и, соответственно, необходимость ЛАЭ у первичных больных не зависят от возраста, экспрессии гормональных рецепторов или HER2 в опухоли [42]. Следовательно, при cN0 показания к проведению НСТ определяются преимущественно характеристиками и размером первичной опухоли.

При cN+ при решении вопроса о целесообразности НСТ крайне важно оценивать вероятность достижения полного регресса и отказа от ЛАЭ. Если при трижды негативном и HER2-экспрессирующем РМЖ выбор в пользу НСТ достаточно очевиден, то в случаях ER+/HER2– опухолей он гораздо сложнее. В случаях после НСТ даже при минимальном метастатическом поражении в общей группе больных безотносительно рецепторного статуса высока вероятность экстра nodального распространения и, следовательно, стандартным объемом оперативного лечения является ЛАЭ. Таким образом, назначив НСТ в случае даже минимального метастатического поражения и не получив полного регресса, мы лишаем пациента возможности сократить объем вмешательства и заменить его лучевой терапией. К проведению НСТ у первичных больных с ER+/HER2– опухолями следует относиться очень взвешенно.

G. Motagna и соавт. (2020) [43] исследовали вероятность выполнения информативной БСЛУ (исследования 3 и более ЛУ) и полного регресса в группе из 630 больных cN+ после НСТ. У 91 % пациентов после завершения НСТ наблюдался полный клинический регресс в ЛУ и была выполнена БСЛУ. В 7 % случаев не удалось выполнить адекватную БСЛУ, так как было исследовано менее 3 ЛУ. Независимыми факторами, ассоциированными с неудачами БСЛУ, были повышенный индекс массы тела и лимфоваскулярная инвазия в опухоли, выявленная в биопсийном материале или при окончательном морфологическом исследовании. Полный морфологический регресс опухолевого роста в ЛУ был зарегистрирован в 46 % случаев, в 41 % случаев удалось выполнить адекватную БСЛУ и избежать ЛАЭ. БСЛУ с подтверждением полного регресса и отказ от ЛАЭ произошли в 20 % случаев HR+/HER2– опухолей, 44 % трижды негативных, 55 % HR+/HER2+ и 78 % HR–/HER2+ опухолей ($p < 0,001$). Независимыми факторами, ассоциированными с достижением полного регресса метастазов в ЛУ после НСТ, были высокая степень гистологической злокачественности, молекулярный тип опухоли и лимфоваскулярная инвазия (табл. 5). Наименьшая вероятность успеха НСТ наблюдались при G₁₋₂, ER+/HER2– опухолях и наличии лимфоваскулярной инвазии.

Предпринимаются попытки в группе ER+/HER2– опухолей выделить подгруппу с наибольшей вероятностью достижения полного регресса [44]. В исследовании O.A. Petruolo и соавт. (2017) из 402 таких

больных, получавших традиционные антрациклин- и таксансодержащие режимы НСТ, полный морфологический регресс был достигнут лишь у 5 %, в частности в молочной железе – у 7 %, в ЛУ – у 15 %. Единственным независимым фактором, предсказывающим регресс в ЛУ, была высокая степень злокачественности (табл. 6). Отсутствие рецепторов прогестерона и инвазивный протоковый тип также увеличивали вероятность регресса, но различия не достигли достоверных значений. Авторы предлагают использовать эти критерии для принятия решения о целесообразности НСТ у больных ER+/HER2– РМЖ. Необходимо также отметить, что в ряде исследований отмечена равная эффективность в этой группе больных неoadъювантной химио- и эндокринотерапии, вероятность достижения полного регресса в ЛУ примерно одинакова и составляет 11–18 % [43, 45].

Таблица 5. Независимые факторы предсказания достижения полного морфологического регресса в лимфатических узлах в группе cN1 [43]
Table 5. Independent prognostic factors for achieving morphological complete response in lymph nodes in the cN1 group [43]

Показатель Parameter	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval)	p
Подтип ER+/HER2– референсный: ER+/HER2– subtype as reference:		
ER+/HER2+	3,93 (2,40–6,44)	<0,001
ER–/HER2+	8,24 (4,16–16,3)	<0,001
ER–/HER2–	1,99 (1,15–3,46)	0,01
Лимфоваскулярная инвазия Lymphovascular invasion	0,28 (0,18–0,43)	<0,001
G ₃ /референсные G ₂ /G ₁ G ₃ /reference G ₂ /G ₁	2,51 (1,60–3,94)	<0,001

Таблица 6. Частота полного морфологического регресса в лимфатических узлах в различных группах пациентов с ER+/HER2– опухолями [44]
Table 6. Frequency of morphological complete response in lymph nodes in different groups of patients with ER+/HER2– tumors [44]

Тип опухоли Tumor type	pCR (n = 301)	p
PP+/G ₃ PR+/G ₃	14 % (16/117)	<0,0001
PP+/G ₁₋₂ PR+/G ₁₋₂	8 % (8/98)	
PP–/G ₃ PR–/G ₃	35 % (17/48)	
PP–/G ₁₋₂ PR–/G ₁₋₂	0 % (0/29)	

Примечание. PP – рецепторы прогестерона.
Note. PR – progesterone receptors.

Нерешенные вопросы

Всегда ли нужна лучевая терапия при резидуальном поражении ЛУ? Доказано, что лучевая терапия является безопасной альтернативой лимфаденэктомии у первичных пациентов с 1–2 метастатическими узлами [46]. Безопасность применения лучевой терапии в группе больных с одиночными резидуальными метастазами после НСТ вместо лимфаденэктомии остается под вопросом. Можно предположить, что резистентные к проведенной терапии остаточные очаги опухолевого роста могут приводить к более частым локальным рецидивам. Практически все рекомендации предписывают обязательную лучевую терапию после лимфаденэктомии при любой степени проявления резидуального поражения. Из исследований NSABP B18 и B27 [47] известно, что в случае cN+ независимо от объема операции частота местно-регионарных рецидивов была достаточно высокой в группе больных с резидуальным поражением ЛУ и при 10-летнем сроке наблюдения достигала 15–20 %, тогда как при pN0 этот показатель был 6–9 %. Это достаточно сильный аргумент в пользу агрессивного локорегионарного лечения в случае остаточной опухоли после НСТ, однако современная стратегия требует уточнения. С другой стороны, нужна ли лучевая терапия при ypN0, если исходно определялись метастатические ЛУ? Следует признать, что частота регионарных рецидивов после БСЛУ в этой группе пока требует дальнейшего изучения.

Два исследования проводятся в настоящее время. Alliance 011202 study [48] оценивает отдаленные результаты лучевой терапии в комбинации с ЛАЭ и без таковой при выявлении резидуальных изменений в сигнальных ЛУ, т.е. изучается возможность деэскалации лечения в этой группе. Исследование NSABP B-51/Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 1304 [49] должно ответить на вопрос, нужна ли лучевая терапия в случае полного регресса метастатических изменений после проведенной НСТ.

Тактика после выявления микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в ЛУ после проведенной НСТ также остается неясной. У первичных больных вероятность метастатического поражения других ЛУ крайне низка, и, следовательно, нет необходимости в выполнении лимфаденэктомии или лучевой терапии [50]. Но при остаточном поражении после НСТ ситуация иная. Неясно, как расценивать эти очаги — как незначительное проявление болезни или резистентные клоны макрометастазов? J.F. Voileau и соавт. (2015) [22], Т.А. Моо и соавт. (2018) [51] показали, что вероятность существования дополнительных очагов метастатического поражения при микрометастазах после НСТ такая же, как при обнаружении макрометастазов, и превышает 60 %. Следовательно, необходимы дополнительные локальные лечебные мероприятия. Обнаружение изолированных опухолевых клеток после

НСТ достаточно редкое явление, и его значение остается неясным.

Какова оптимальная методика поиска ЛУ для исследования с целью отказа от лимфаденэктомии после НСТ при cN+? Как уже упоминалось, в процессе НСТ лимфоколлектор в подмышечной области, исходно пораженный метастатическим процессом, претерпевает значимый патоморфоз вследствие гибели опухолевых масс, воспалительного процесса, фиброзирования ЛУ и сосудов, формирования новых коллатералей и изменения лимфооттока. Понятны сложности исследования состояния ЛУ с целью доказать полный морфологический регресс при благоприятной клинической картине после НСТ и избежать полной лимфодиссекции. Активный поиск привел к определенным решениям, а именно к исследованию большего количества ЛУ, применению двойной детекции сигнальных ЛУ, комбинации удаления маркированных ЛУ БСЛУ. Для маркировки применяются многочисленные методики. И эти подходы имеют определенный успех, однако ставят перед хирургами слишком много условий и тем самым ограничивают возможность их применения. Необходима разработка более прецизионных технологий, простых в исполнении. В 2020 г. на очередной конференции ESSO N. Barry и соавт. [52] представили результаты оригинального проспективного исследования. Тестировалась гипотеза, что таргетная биопсия ЛУ не уступает по информативности таргетной аксиллярной лимфодиссекции, т.е. комбинации удаления маркированных ЛУ и БСЛУ. Ста пятидесяти одной пациентке, которой перед НСТ были установлены метки в пораженные ЛУ, была выполнена таргетная лимфодиссекция маркированных ЛУ в сочетании с БСЛУ методом двойной детекции (использовался краситель и Tc-99). Маркированные ЛУ удалось обнаружить у 146 (97 %) пациенток. У 141 (97 %) больной результат исследования маркированного ЛУ совпал с результатами комбинированной биопсии и/или лимфодиссекции, если она выполнялась. Лишь в 5 случаях не было метастатических изменений в маркированных ЛУ, но они были обнаружены в сигнальных или других ЛУ после полной лимфодиссекции. Уровень ложноотрицательной ошибки при использовании лишь таргетной биопсии составил 6,8 % (5/73). Авторы считают свое предположение доказанным и делают вывод, что таргетная биопсия ЛУ может быть самостоятельным методом оценки состояния лимфоколлектора после НСТ, более простым и менее травматичным по сравнению с комбинированным.

В исследовании ILINA [53] авторы оценивали результаты применения комбинированной методики у 148 больных. Ложноотрицательное заключение было получено в 20,8 % случаев сигнальной биопсии (двойная детекция) и в 9,7 % случаев таргетной биопсии; наилучшие результаты — 4,2 % — наблюдались при комбинации

2 методик. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные изучению оптимальной методики изучения статуса ЛУ у больных сN+ после НСТ, а также различных видов маркировки метастатических ЛУ перед НСТ.

Можно ли выполнять биопсию сигнальных ЛУ с целью отказа от ЛАЭ после НСТ при местно-распространенных формах (сT4N2–3)? Известно, что частота полного морфологического регресса как первичной опухоли, так и метастазов в ЛУ после НСТ одинакова при ранних и местно-распространенных формах и зависит в основном от биологического типа опухоли [54, 55]. Следовательно, эту группу больных можно рассматривать в качестве кандидатов для деэскалации хирургического лечения. В настоящее время инициированы исследования оценки информативности выполнения БСЛУ после НСТ в этой группе больных; результаты ожидаются.

Заключение

У больных категории сN0 после проведенной НСТ БСЛУ может выполняться в стандартном варианте и по информативности практически совпадает с результатами у первичных больных. В случаях перехода сN1 в результате НСТ в урN0 обычный вариант БСЛУ сопровождается высоким уровнем ложноотрицательных ошибок и требует модификации – применения

комбинированной методики с двойным контрастированием и исследования 3 и более ЛУ. При соблюдении этих условий выполнение БСЛУ у больных категории сN1 после успешной НСТ одобрено наиболее крупными сообществами: NCCN, St. Gallen Consensus Conference, ESMO [37, 56, 57]. В случаях любых резидуальных изменений в ЛУ, включая микрометастазы и изолированные опухолевые клетки, показана лимфаденэктомия. Она же остается в настоящее время стандартом при сT4, сN2–3 даже в случаях полного клинического регресса после НСТ. Частота локорегионарных рецидивов у таких больных остается неясной, наблюдение продолжается. Лечебная стратегия в каждом конкретном случае определяется вероятностью достижения морфологического регресса. При ER+/HER2– опухолях в настоящее время в большинстве случаев предпочтительнее хирургическое лечение на 1-м этапе, лишь у трети больных с отсутствием рецепторов прогестерона в опухоли и высокой степенью злокачественности существует вероятность избежать лимфаденэктомии. Напротив, при трижды негативных и HER2–экспрессирующих опухолях НСТ существенно увеличивает шанс деэскалации хирургического лечения и, кроме того, позволяет выделить группу высокого риска с резидуальным опухолевым поражением, требующую постнеоадьювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Чагунава О.Л. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы. Вопросы онкологии 1990;(5):535. [Semiglazov V.F., Chagunava O.L. Organ-sparing surgeries for patients with breast cancer. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 1990;(5):535. (In Russ.)].
2. Semiglazov V.F., Bozhok A.A., Eiermann V. et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally-advanced or inflammatory breast cancer participating in the neoadjuvant Herceptin (NOAH) study. Eur J Oncol 2011;37(10):856–63.
3. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. New Eng J Med 2002;347(16):1227–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020989.
4. Gianni L., Zambetti M., Greco M. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res 2005;11(24):8715–21.
5. Boughey J.C., McCall L.M., Ballman K.V. et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. Ann Surg 2014;260:608–14.
6. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998;16:2672–85.
7. Kuerer H.M., Sahin A.A., Hunt K.K. et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1999;230:72–8.
8. Newman E.A., Sabel M.S., Nees A.V. et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. Ann Surg Oncol 2007;14:2946–52.
9. Newman L.A., Pernick N.L., Adsay V. et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. Ann Surg Oncol 2003;10:734–9.
10. Classe J.-M., Bordes V., Campion L. et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol 2009;27:726–32. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.3228.
11. Cohen L.F., Breslin T.M., Kuerer H.N. et al. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg Pathol 2000;24:1266–72.
12. Sharkey F.E., Addington S.L., Fowler L.J. et al. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. Mod Pathol 1996;9:893–900.
13. Xing Y., Foy M., Cox D.D. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 2006;93:539–46. DOI: 10.1002/bjs.5557.
14. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P. et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant

- chemotherapy: Systematic review and meta analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551–63.
15. Van Deurzen C.H., Vriens B.E., Tjan-Heijnen V.C. et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45:3124–30.
 16. Geng C., Chen X., Pan X. et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in initially clinically node-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0162605. DOI: 10.1371/journal.pone.0162605.
 17. Tan V.K., Goh B.K., Fook-Chong S. et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2011;104:97–103.
 18. Classe J.-M., Loaec C., Alran S. et al. Sentinel node detection after neoadjuvant chemotherapy in patient without previous axillary node involvement (GANE 2 trial): follow-up of a prospective multi-institutional cohort. *SABCS 2016. Abstr.* S2-07.
 19. Classe J.M., Loaec C., Gimbergues P. et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: The GANE 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:343–52.
 20. Nogi H., Uchida K.,imoto R. et al. Long-term follow-up of node-negative breast cancer patients evaluated via sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2017;17:644–9.
 21. Hunt K.K., Yi M., Mittendorf E.A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558–66. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e.
 22. Boileau J.F., Poirier B., Basik M. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33:258–64.
 23. Weber J.J., Jochelson M.S., Eaton A. et al. MRI and prediction of pathologic complete response in the breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2017;225:740–746.
 24. Marinovich M.L., Houssami N., Macaskill P. et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:321–33.
 25. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
 26. 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;310:1455–61.
 27. Martin R.C., Chagpar A., Scoggins C. et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:1005–12.
 28. Fu J.F., Chen H.L., Yang J. et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e105316.
 29. McCready D.R., Yong W.S., Ng A. et al. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *JNCI* 2004;96:873–75.
 30. Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S. et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016;34:1072–78.
 31. Diego E.J., McAuliffe P.F., Soran A. et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed localization of pre-treatment positive axillary lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1549–53.
 32. Donker M., Straver M.E., Wesseling J. et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378–82.
 33. Choy N., Lipson J., Porter C. et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:377–82.
 34. Boughey J.C., Ballman K.V., Le-Petross H.T. et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0–T4, N1–N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802–7.
 35. Nguyen T.T., Hieken T.J., Glazebrook K.N. et al. localizing the clipped node in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: early learning experience and challenges. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3011–6. DOI: 10.1245/s10434-017-6023-z.
 36. Hatrmann S., Reimer T., Gerber B. et al. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1307–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.035.
 37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. NCCN Fort Washington, 2018.
 38. Tee S.R., Devane L.A., Evoy D. et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2018;105:1541–52.
 39. Galimberti V., Ribeiro Fontana S.K., Maisonneuve P. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:361–8.
 40. Kahler-Ribeiro-Fontana S., Pagan E., Magnoni F. et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021;47(4):804–12. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.10.014.
 41. Dengel L.T., Van Zee K.J., King T.A. et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(1):22–7.
 42. Mamtani A., Patil S., Van Zee K.J. et al. Age and receptor status do not indicate the need for axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol* 2016.
 43. Motagna G., Mamtani A., Morrow M. Selecting node-positive patients for axillary downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020;27(11):4515–22.
 44. Petruolo O.A., Pilewski M., Morrow M. et al. Standard pathologic features can be used to identify a subset of estrogen receptor positive, HER2 negative patients likely to benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2556–62.
 45. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Прямое сравнение эффективности неoadъювантной эндокринотерапии и химиотерапии у постменопаузальных больных с гормонозависимым (ЭР+) раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2007;(3):28–37. [Semiglavov V.F., Semiglavov V.V., Dashyan G.A. et al. Direct comparison of the efficacy of neoadjuvant endocrine therapy and chemotherapy in postmenopausal patients with hormone-dependent (ER+) breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2007;(3):28–37. (In Russ.)].

46. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10.
47. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. et al. Predictors of loco-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960–6.
48. ClinicalTrials.gov. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy. 2018. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
49. Mamounas E.P., White J.R., Bandos H. et al. NSABP B-51/RT0G 1304: randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):TPS1141.
50. Galimberti V., Cole B.F., Viale G. et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1385–93.
51. Moo T.A., Edelweiss M., Hajiyeveva S. et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol* 2018;25:1488–94.
52. Barry N., McAuliffe P., Steiman J. et al. Directed sentinel lymph node biopsy using radioactive seed localization is reflective of remaining nodal status in a previously node positive axilla after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020;20(Suppl 1):10.
53. Siso C., Esgueva A., Miranda I. et al. The technique of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer is crucial to reduce false-negative results: The ILINA Trial. *Ann Surg Oncol* 2020;20(Suppl 10):67.
54. Ng S., Sabel M., Hughes T. et al. Breast cancer axillary nodal burden prior to neoadjuvant therapy and implementation of targeted versus standard lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2020;20(Suppl 1):67.
55. Gentile L.F., Plitas G., Zabor E.C. et al. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3896–902.
56. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30(10):1541–57.
57. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194–220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.

Вклад авторов

А.А. Божок: написание статьи, подбор и анализ литературы;
О.Н. Царев, С.А. Майсурадзе, А.И. Гиль: подбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Bozhok: writing the article, analyzing relevant literature;
O.N. Tsarev, S.A. Maysuradze, A.I. Gil: analyzing relevant literature, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Божок / A.A. Bozhok: <https://orcid.org/0000-0002-1187-7989>
А.И. Гиль / A.I. Gil: <https://orcid.org/0000-0002-4728-6347>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.10.2021. Принята к публикации: 22.11.2021.

Article submitted: 28.10.2021. Accepted for publication: 22.11.2021.